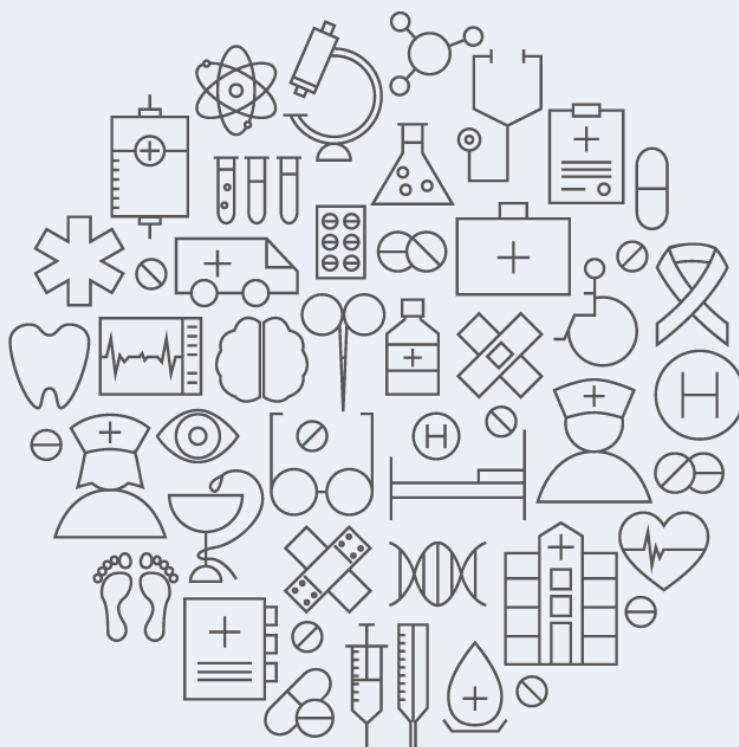


# Relatório de Análise Crítica

# Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Somatogona (Genryzon®) para o tratamento da  
deficiência do hormônio de crescimento (DGH)  
em crianças a partir dos 3 anos de idade e  
adolescentes



**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Somatrogona (Genryzon®) para o tratamento da  
deficiência do hormônio de crescimento (DGH) em  
crianças a partir dos 3 anos de idade e adolescentes

Rio de Janeiro - RJ

Setembro/2026

## Sumário

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| 1. IDENTIFICAÇÃO .....                                 | 7  |
| 2. RESUMO EXECUTIVO .....                              | 8  |
| 3. CONDIÇÃO CLÍNICA .....                              | 12 |
| 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....         | 12 |
| 3.2. Tratamento recomendado .....                      | 14 |
| 4. TECNOLOGIA .....                                    | 17 |
| 4.1. Descrição .....                                   | 17 |
| 4.2. Ficha técnica .....                               | 17 |
| 5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA ..... | 19 |
| 5.1. Pergunta estruturada .....                        | 19 |
| 5.2. Critérios de elegibilidade .....                  | 21 |
| 5.3. Busca por evidências .....                        | 22 |
| 5.4. Seleção de estudos e extração de dados .....      | 27 |
| 5.5. Resultados .....                                  | 33 |
| 5.6 Discussão e conclusões .....                       | 52 |
| 5.7 Elementos pós-texto .....                          | 54 |
| 6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....                           | 55 |
| 6.1 Métodos .....                                      | 55 |
| 6.2 Resultados .....                                   | 59 |
| 6.3 Discussão e conclusões .....                       | 61 |
| 6.4 Elementos pós-texto .....                          | 62 |
| 7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....               | 63 |
| 7.1 Métodos .....                                      | 63 |
| 7.2 Resultados .....                                   | 68 |
| 7.3 Discussão e conclusões .....                       | 72 |
| 7.4 Elementos pós-texto .....                          | 73 |
| 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....                          | 74 |
| 8.1 Avaliação por outras agências de ATS .....         | 74 |
| 8.2 Considerações sobre a implementação .....          | 76 |
| 8.3. Conclusões .....                                  | 76 |
| 9. REFERÊNCIAS .....                                   | 78 |
| ANEXO 1. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....         | 83 |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE .....                             | 29 |
| <b>Figura 2.</b> Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.....                                   | 30 |
| <b>Figura 3.</b> Rede elaborada para comparação indireta dos desfechos de eficácia. ....                         | 41 |
| <b>Figura 4.</b> Forest plot da comparação dos PARECERISTAS para o desfecho de escore Z de altura. ....          | 42 |
| <b>Figura 5.</b> Forest plot da comparação dos PARECERISTAS para o desfecho velocidade de crescimento anual..... | 42 |
| <b>Figura 6.</b> Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE ..... | 47 |
| <b>Figura 7.</b> Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA. ....   | 47 |

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1.</b> Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.7                                                                                             |    |
| <b>Quadro 2.</b> Resumo executivo.....                                                                                                                                                                  | 8  |
| <b>Quadro 3.</b> Critérios de inclusão e exclusão para tratamento de reposição de GH em crianças e adolescentes de acordo com o PCDT da Deficiência do Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo. .... | 15 |
| <b>Quadro 4.</b> Ficha técnica da tecnologia .....                                                                                                                                                      | 17 |
| <b>Quadro 5.</b> Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA) .....                                                                                                             | 19 |
| <b>Quadro 6.</b> Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). ....                                                                                                               | 21 |
| <b>Quadro 7.</b> Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). 22                                                                                                  |    |
| <b>Quadro 8.</b> Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). ....                                                                                                              | 26 |
| <b>Quadro 9.</b> Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). ....                                                                   | 27 |
| <b>Quadro 10.</b> Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA). 31                                                                                                  |    |
| <b>Quadro 11.</b> Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA) .....                                                                                                                    | 32 |
| <b>Quadro 12.</b> Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.....                                                                                                                  | 35 |
| <b>Quadro 13.</b> Síntese descritiva da evidência complementar dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.....                                                                                     | 44 |
| <b>Quadro 14.</b> Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.....                                                                        | 46 |

|                                                                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 15.</b> Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE .....                                              | 49 |
| <b>Quadro 16.</b> Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA.....                                     | 49 |
| <b>Quadro 17.</b> Componentes da discussão e das conclusões. ....                                                                                                        | 52 |
| <b>Quadro 18.</b> Componentes dos elementos pós-texto .....                                                                                                              | 54 |
| <b>Quadro 19.</b> Parâmetros da avaliação econômica .....                                                                                                                | 55 |
| <b>Quadro 20.</b> Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE .....                                                                                               | 59 |
| <b>Quadro 21.</b> Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE .....                                                   | 60 |
| <b>Quadro 22.</b> Componentes da discussão e conclusões .....                                                                                                            | 61 |
| <b>Quadro 23.</b> Elementos pós-texto.....                                                                                                                               | 62 |
| <b>Quadro 24.</b> Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA) .....                                                                             | 63 |
| <b>Quadro 25.</b> Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).....                                                                          | 66 |
| <b>Quadro 26.</b> Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE. ....                                                                       | 66 |
| <b>Quadro 27.</b> Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA. ....                                                                      | 66 |
| <b>Quadro 28.</b> Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS). .... | 67 |
| <b>Quadro 29.</b> Resumo dos resultados da AIO .....                                                                                                                     | 68 |
| <b>Quadro 30.</b> Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA) ...                                                                      | 69 |
| <b>Quadro 31.</b> Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).....                                                                                | 70 |
| <b>Quadro 32.</b> Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA) .....                                                                         | 71 |
| <b>Quadro 33.</b> Componentes da discussão e das conclusões .....                                                                                                        | 72 |
| <b>Quadro 34.</b> Elementos pós-texto.....                                                                                                                               | 73 |
| <b>Quadro 35.</b> Avaliação de outras agências de ATS .....                                                                                                              | 74 |
| <b>Quadro 36.</b> Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE .....                                                                                | 83 |
| <b>Quadro 37.</b> Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE .....                                                                     | 87 |
| <b>Quadro 38.</b> Resultados, para o desfecho score Z da altura, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.....                                                    | 89 |
| <b>Quadro 39.</b> Resultados, para o desfecho velocidade de crescimento, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.....                                            | 90 |

## **LISTA DE ANEXOS EXTERNOS**

- *Checklist* de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- *Checklist* de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAs.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses.
- Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

## 1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário da somatrogona para tratamento da deficiência do hormônio de crescimento (DGH) em crianças a partir dos 3 anos de idade e adolescentes, visando avaliar sua incorporação no Rol.

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

| Nº de Protocolo | Nº da Unidade | PROPONENTE         |
|-----------------|---------------|--------------------|
| 2026.2.000358   | UAT208        | Pfizer Brasil Ltda |

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Quadro 2.** Resumo executivo.

| TECNOLOGIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Somatrogona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| INDICAÇÃO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Tratamento de crianças a partir de 3 anos de idade e adolescentes com deficiência do hormônio do crescimento (DGH).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| INTRODUÇÃO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>A deficiência do hormônio do crescimento (DGH) é uma condição caracterizada pela secreção insuficiente de hormônio do crescimento (GH), manifestando-se, principalmente, por baixa estatura e redução da velocidade de crescimento (VC) em crianças e adolescentes. Na ausência de tratamento, pode resultar em comprometimento da altura final, além de outros impactos metabólicos e em qualidade de vida. A reposição com hormônio do crescimento humano recombinante (somatropina, rhGH) constitui o tratamento padrão da DGH; contudo, atualmente não há terapia específica de reposição de GH incluída no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS. A somatrogona é um análogo de GH de ação prolongada, administrado por via subcutânea uma vez por semana, em contraste à administração diária da somatropina. O dossiê caracteriza a ausência de reposição de GH no Rol como uma necessidade assistencial não atendida na saúde suplementar.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| PERGUNTA ESTRUTURADA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| PROPONENTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | PARECERISTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>P: crianças <math>\geq 3</math> anos e adolescentes <math>&lt; 18</math> anos com DGH.</p> <p>I: somatrogona.</p> <p>C: placebo ou melhor cuidado de suporte/não tratamento; somatropina como conjunto suplementar.</p> <p>O: velocidade de crescimento, escore Z da altura, maturação óssea, qualidade de vida, eventos adversos gerais, eventos adversos graves e eventos adversos sérios.</p> <p>S: revisões sistemáticas com ou sem metanálise direta ou em rede, ensaios clínicos randomizados ou não randomizados e estudos</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>P: crianças <math>\geq 3</math> anos e adolescentes <math>&lt; 18</math> anos com DGH.</p> <p>I: somatrogona.</p> <p>C: placebo ou não tratamento; somatropina como comparador suplementar para viabilizar a comparação indireta.</p> <p>O: escore Z da altura, velocidade de crescimento e eventos adversos graves.</p> <p>S: ensaios clínicos randomizados para avaliação comparativa de eficácia e segurança; estudos observacionais considerados como evidência complementar.</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| observacionais prospectivos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Obs: Foram elegíveis estudos primários, uma vez que a síntese quantitativa, incluindo a meta-análise em rede, foi conduzida pelos pareceristas; revisões sistemáticas foram consideradas apenas como fontes secundárias para identificação e contextualização dos estudos primários.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>PROPONENTE</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <i>PARECERISTA</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>O PROPONENTE não identificou estudos que comparassem diretamente somatrogona ao placebo ou não tratamento. A comparação indireta apresentou aumento da <b>velocidade de crescimento de 2,97 cm/ano (IC95%: 1,43 a 4,52) e incremento de 0,79 no escore Z da altura (IC95%: 0,19 a 1,39) com somatrogona em relação ao não tratamento</b>. Evidências adicionais de comparação com somatropina foram utilizadas para caracterização da segurança, não sendo identificados riscos clinicamente relevantes adicionais.</p> | <p>Os PARECERISTAS realizaram nova comparação indireta incluindo ECRs de somatrogona versus somatropina e o ECR de somatropina versus não tratamento. <b>Em comparação ao não tratamento, a somatrogona foi associada a aumento de 0,92 no escore Z da altura (IC95%: 0,18 a 1,66) e de 3,66 cm/ano na velocidade de crescimento (IC95%: 1,15 a 6,16)</b>. A certeza da evidência foi considerada <b>muito baixa</b> para ambos os desfechos, principalmente em razão do risco de viés dos estudos que compõem o caminho indireto e da intransitividade decorrente de diferenças na definição e gravidade da DGH, características populacionais e esquemas terapêuticos.</p> <p>Adicionalmente, não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas entre somatrogona e somatropina para escore Z da altura (DM = 0,12) ou velocidade de crescimento (DM = 0,96 cm/ano; IC95%: -0,21 a 2,12).</p> <p>A evidência de segurança foi limitada às comparações entre somatrogona e somatropina, sem possibilidade de estimar comparativamente eventos adversos graves da somatrogona versus não tratamento.</p> |
| <b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>O PROPONENTE apresentou análise de custo-utilidade, na perspectiva da saúde suplementar, utilizando modelo de estados transicionais de Markov, horizonte temporal de vida inteira e taxa de desconto anual de 5% para custos e efetividade. <b>A somatrogona apresentou ganho incremental de 2,04 AVAQ (16,19 versus 14,15) e custo incremental de R\$ 539.917,43 por paciente (R\$ 564.752,60 versus R\$ 24.835,17), resultando em RCU de R\$ 264.692,16/AVAQ quando comparado à ausência</b></p>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

**de tratamento.**

Embora a escolha da análise de custo-utilidade seja adequada, foram identificadas limitações relevantes. A efetividade de longo prazo depende de extrapolações da trajetória do escore Z da altura e da velocidade de crescimento, com parâmetros após o quinto ano fundamentados em opinião de especialistas. Adicionalmente, a estrutura do modelo não representa adequadamente o impacto da descontinuação do tratamento sobre a trajetória de crescimento, podendo manter benefícios projetados para pacientes que interrompem precocemente a terapia. Os resultados devem, portanto, ser interpretados com cautela diante da incerteza dos parâmetros de efetividade de longo prazo e das premissas estruturais do modelo.

**IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

| <i>PROPONENTE</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <i>PARECERISTA</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>O PROPONENTE estimou impacto orçamentário incremental de R\$ 25,5 milhões no primeiro ano e R\$ 78,2 milhões no quinto ano, com impacto acumulado de R\$ 261,8 milhões em cinco anos e média anual simples de aproximadamente R\$ 52,4 milhões.</p> <p>A análise considerou população de 7 a &lt;18 anos, prevalência de DGH de 0,0191%, taxa de diagnóstico de 80% e difusão da somatrogona de 70% no primeiro ano, atingindo 100% no quinto ano.</p> <p>A principal limitação foi a restrição da população elegível a partir dos 7 anos, embora a população proposta para incorporação incluía crianças a partir dos 3 anos.</p> | <p>Os PARECERISTAS reelaboraram a AIO considerando a população elegível de 3 a &lt;18 anos, em conformidade com a indicação proposta para incorporação, mantendo os dados de prevalência, taxa de diagnóstico e as premissas de difusão utilizadas pelo PROPONENTE.</p> <p>A população elegível foi estimada em 1.449 pacientes no primeiro ano e 1.369 no quinto ano, totalizando 7.052 pacientes nos cinco anos. Adotou-se um market share de 70% de participação da somatrogona no primeiro ano, alcançando 100% no quinto ano.</p> <p>No cenário-base reelaborado, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 288,5 milhões acumulados em cinco anos, correspondente à média anual simples de R\$ 57,7 milhões. Em cenário alternativo considerando exclusivamente os custos de aquisição da somatrogona, estimou-se impacto de R\$ 290,6 milhões acumulados em cinco anos, com média anual simples de R\$ 58,1 milhões.</p> |

**EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL**

| <i>PROPONENTE</i>                                                                                                         | <i>PARECERISTA</i>                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| O PROPONENTE realizou busca em agências internacionais de ATS para identificar avaliações da somatrogona no tratamento da | As agências internacionais NICE, CDA e G-BA/IQWiG recomendaram ou financiaram a somatrogona para o tratamento da deficiência de |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DGH pediátrica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>hormônio do crescimento em crianças a partir de 3 anos, geralmente reconhecendo eficácia semelhante à somatropina e destacando a conveniência da administração semanal.</p> <p>No Brasil a tecnologia ainda não foi avaliada pela Conitec.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>PROPONENTE</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <i>PARECERISTA</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>Segundo o PROPONENTE, a somatrogona representa uma alternativa eficaz e segura para crianças e adolescentes com DGH, com a vantagem da administração semanal e potencial redução da carga do tratamento em relação à somatropina diária.</p> <p>Na perspectiva da saúde suplementar, sua incorporação permitiria acesso a tratamento específico para uma população atualmente sem terapia de reposição de GH disponível no Rol da ANS.</p> | <p>A somatrogona representa uma opção de reposição de GH de administração semanal para crianças e adolescentes com DGH, em um contexto no qual não há tratamento específico incluído no Rol da ANS. A comparação indireta indicou benefício da somatrogona em relação ao não tratamento para escore Z da altura (DM 0,92; IC95% 0,18 a 1,66) e velocidade de crescimento (DM 3,66 cm/ano; IC95% 1,15 a 6,16); entretanto, a certeza da evidência foi muito baixa, principalmente devido ao risco de viés e à intransitividade da evidência indireta. Não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas de eficácia em relação à somatropina.</p> <p>A administração semanal constitui potencial vantagem quanto à conveniência e redução da carga terapêutica, embora não esteja demonstrado que essa vantagem resulte em maior efetividade clínica.</p> <p>A avaliação econômica estimou RCUI de R\$ 264.692,16/AVAQ, mas apresenta incertezas relacionadas à extrapolação da efetividade de longo prazo e à representação da descontinuação do tratamento.</p> <p>A população elegível foi estimada em 1.449 pacientes no primeiro ano e 1.369 no quinto ano, totalizando 7.052 pacientes nos cinco anos. Adotou-se um market share de 70% de participação da somatrogona no primeiro ano, alcançando 100% no quinto ano. A incorporação</p> |

|  |                                                                                                                                        |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | está associada a impacto orçamentário de R\$ 288,5 milhões acumulados em cinco anos, correspondente à média anual de R\$ 57,7 milhões. |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 3. CONDIÇÃO CLÍNICA

#### 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A deficiência do hormônio do crescimento (DGH) é uma endocrinopatia caracterizada pela produção ou secreção insuficiente do hormônio do crescimento (*growth hormone* ou GH) pela hipófise anterior, resultando em comprometimento do crescimento linear e em alterações metabólicas decorrentes da redução da atividade do eixo GH-IGF-1. Em crianças e adolescentes, constitui uma das principais causas de baixa estatura patológica tratável, podendo ocorrer de forma isolada ou em associação com outras deficiências hormonais hipofisárias. A etiologia pode ser congênita, decorrente de alterações genéticas ou malformações da região hipotálamo-hipofisária, ou adquirida, secundária a tumores, traumatismos, radioterapia, infecções ou doenças infiltrativas. Entretanto, a maior parte dos casos diagnosticados durante a infância permanece classificada como idiopática, sem etiologia definida (1–4).

As manifestações clínicas da DGH variam conforme a idade de apresentação, a gravidade da deficiência hormonal e a presença de outras alterações hipofisárias associadas. Em crianças, o principal achado clínico é a redução da velocidade de crescimento (VC), frequentemente acompanhada de baixa estatura progressiva em relação aos padrões esperados para idade e sexo. A VC corresponde ao incremento anual da estatura, expresso em centímetros por ano (cm/ano), sendo considerada um dos parâmetros mais sensíveis para detecção precoce da deficiência de GH e para monitoramento da resposta ao tratamento. Sua determinação é realizada por meio de medidas seriadas de altura obtidas em intervalos de, no mínimo, seis meses, preferencialmente utilizando estadiômetro calibrado e técnicas antropométricas padronizadas. Em crianças pré-púberes saudáveis, espera-se uma velocidade de crescimento entre aproximadamente 5 e 7 cm/ano, enquanto crianças com DGH grave frequentemente apresentam crescimento inferior a 5 cm/ano, podendo ocorrer reduções ainda mais acentuadas dependendo da idade e da intensidade da deficiência (5,6).

A avaliação do crescimento também utiliza o escore Z de altura (*height Standard Deviation Score* ou height SDS), que expressa o número de desvios-padrão em que a estatura da criança se encontra em relação à média da população de referência para idade e sexo (7). A interpretação da estatura e do

escore Z é realizada com base nas curvas de crescimento padronizadas para idade e sexo, como aquelas desenvolvidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que permitem comparar as medidas antropométricas da criança com uma população de referência e acompanhar sua trajetória de crescimento ao longo do tempo (8–10). Valores inferiores a -2 desvios-padrão caracterizam baixa estatura, enquanto reduções progressivas do escore Z ao longo do tempo indicam desaceleração do crescimento e afastamento contínuo da trajetória de crescimento esperada. Dessa forma, além da velocidade de crescimento, a evolução do escore Z constitui um importante desfecho para avaliação da progressão da doença e da efetividade do tratamento, uma vez que reflete a recuperação do crescimento linear em relação à população de referência. Na ausência de tratamento, observa-se declínio progressivo do escore Z durante a infância, comprometendo o potencial de crescimento e aumentando a probabilidade de baixa estatura permanente na idade adulta.

[Texto elaborado pelo PARECERISTA.]

Além das alterações de crescimento linear, outras manifestações associadas à DGH podem incluir hipoglicemia neonatal, icterícia prolongada, atraso na dentição, atraso puberal e alteração da composição corporal, com redução da massa magra corporal e aumento relativo da proporção de massa gorda, em crianças com deficiência grave ou combinada de GH (11).

Adicionalmente, a baixa estatura decorrente da DGH está associada a consequências psicossociais importantes, incluindo baixa autoestima, problemas emocionais e dificuldade de adaptação social. Crianças com DGH apresentam maiores escores de dificuldades internas em domínios de ansiedade e retraimento em comparação com controles saudáveis, além de apresentarem maior risco de desenvolverem transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social e depressão (12). Tais dificuldades geralmente são desencadeadas pela rejeição e subestimação por colegas, professores e familiares. Crianças e adolescentes com DGH frequentemente são alvo de discriminação, manifestada tanto por zombarias quanto por superproteção e juvenilização, que podem limitar o desenvolvimento da autonomia e da autoconfiança desde a infância. Desta forma, a baixa estatura está implicada como causa de estresse psicossocial crônico, prejuízo na adaptação psicossocial, comprometimento cognitivo, baixo desempenho, redução da autoestima e redução das habilidades intelectuais. Como consequência, muitos indivíduos desenvolvem humor deprimido, atitudes defensivas, dificuldades de socialização, abandono escolar e profissional, além de preferirem relacionamentos com pessoas mais jovens (13–16).

As complicações da DGH podem se estender durante a fase adulta, em virtude de consequências metabólicas de médio e longo prazos, como alterações na composição corporal, dislipidemia, baixa

densidade mineral óssea e resistência à insulina. Essas alterações justificam o aumento do risco cardiovascular, do risco de fraturas e osteoporose e de síndrome metabólica observada na população adulta com DGH (17). Sob o aspecto psicossocial, o índice de desemprego mostra-se significativamente mais elevado em adultos com DGH, em comparação ao da população geral, assim como a dependência financeira da família (18–20).

A epidemiologia da DGH apresenta variações de acordo com a faixa etária estudada e a população avaliada. A prevalência de DGH na infância é estimada entre 1 caso a cada 4.000 a 10.000 nascimentos (21–24). A incidência de DGH com início na infância é de 2,58 para meninos e 1,70 para meninas por 100.000 (25), embora esses valores possam estar subestimados em decorrência da complexidade diagnóstica e da subnotificação de casos.

Cabe ressaltar que não há estudos epidemiológicos de base populacional no Brasil e que fatores ambientais, socioeconômicos e genéticos podem influenciar os aspectos epidemiológicos da DGH. A dificuldade de acesso a testes diagnósticos e médicos especializados contribui para a subnotificação de casos da doença em países em desenvolvimento, em virtude da menor disponibilidade de recursos assistenciais (26).

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE - 20262000358\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 12 a 14]

O diagnóstico da DGH deve integrar avaliação clínica, antropométrica, laboratorial e por imagem. As diretrizes nacionais e internacionais recomendam que a confirmação diagnóstica seja baseada na associação entre baixa VC, níveis reduzidos de IGF-1, testes farmacológicos de estímulo da secreção de GH e avaliação da região hipotálamo-hipofisária por ressonância magnética quando indicada. Nenhum teste isolado apresenta desempenho diagnóstico suficiente, motivo pelo qual o diagnóstico depende da interpretação conjunta dos achados clínicos e laboratoriais (4,27,28).

[Texto elaborado pelo PARECERISTA.]

### **3.2. Tratamento recomendado**

O tratamento da deficiência do hormônio do crescimento tem como objetivo restaurar o crescimento linear, permitir que a criança alcance estatura compatível com seu potencial genético, melhorar a composição corporal, favorecer o desenvolvimento ósseo e reduzir as complicações metabólicas associadas à deficiência hormonal. A efetividade da terapia depende, entre outros fatores, da idade de início do tratamento, da gravidade da deficiência, da adesão terapêutica e do acompanhamento clínico especializado (4,27).

As diretrizes da *Growth Hormone Research Society* (GHRs), em conjunto com a *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) e a *Pediatric Endocrine Society* (PES), recomendam a reposição com hormônio recombinante do crescimento humano (somatropina ou GHrh) como tratamento de primeira linha para pacientes pediátricos com diagnóstico confirmado de DGH (4,27,28). As sociedades ressaltam que a terapia de reposição com hormônio do crescimento deve ser acompanhada por monitoramento clínico e laboratorial periódico, com o objetivo de maximizar a resposta de crescimento e minimizar a ocorrência de eventos adversos. Entre os parâmetros recomendados estão a avaliação seriada da velocidade de crescimento, idade óssea, função tireoidiana, concentrações séricas de IGF-1 e investigação de possíveis deficiências hormonais hipofisárias associadas, além da vigilância para eventos adversos específicos conforme a condição clínica do paciente. As diretrizes apresentam que o tratamento com GHrh apresenta perfil de segurança favorável quando utilizado nas indicações aprovadas e nas doses recomendadas (4,27,28).

No Brasil, o tratamento encontra-se padronizado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Deficiência do Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo, do Ministério da Saúde (2). De acordo com o PCDT, o tratamento da DGH consiste na administração de somatropina por via subcutânea diária, com dose individualizada de acordo com o peso corporal e idade:

- **Crianças e adolescentes:** somatropina 0,025-0,035 mg/kg/dia ou 0,075-0,10 UI/kg/dia, administrada por via subcutânea, à noite, 6-7 vezes/semana, ajustada conforme peso corporal, velocidade de crescimento e níveis de IGF-1.
- **Adultos:** somatropina 0,15-0,3 mg/dia ou 0,5-1,0 UI/dia (independentemente do peso corporal), ajustada com dosagem de IGF-1.

Os critérios de elegibilidade para uso da somatropina, de acordo com o PCDT publicado pelo Ministério da Saúde em 2018, estão resumidos no **Quadro 3** a seguir.

**Quadro 3.** Critérios de inclusão e exclusão para tratamento de reposição de GH em crianças e adolescentes de acordo com o PCDT da Deficiência do Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo.

| Critérios de inclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Critérios de exclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pacientes com diagnóstico de DGH que preencham simultaneamente os seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit de crescimento;</li> <li>• Deficiência de GH comprovada por meio de:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dois testes de estímulo quando houver deficiência isolada sem alteração anatômica de hipófise OU</li> <li>• Uma dosagem de GH em hipoglicemia em caso de sintomas presentes quando</li> </ul> </li> </ul> | Pacientes que apresentem qualquer uma das seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença neoplásica maligna ativa;</li> <li>• Doença aguda grave com mais de um mês de evolução, com repercussão nas funções vitais;</li> <li>• Hipertensão intracraniana benigna;</li> <li>• Retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa;</li> <li>• Intolerância ao uso do medicamento;</li> </ul> |

|                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| lactente OU <ul style="list-style-type: none"> <li>um teste de estímulo na presença de múltiplas deficiências hormonais ou lesão hipofisária.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Outras causas de baixa estatura para crianças;</li> <li>Adolescentes com displasias esqueléticas, síndrome de Turner (em meninas) e doenças crônicas.</li> </ul> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Fonte: Extraído do documento submetido pelo PROPONENTE - 20262000358\_PTC - Revisão Sistemática, página

17

É importante salientar que, até o momento, não há tratamento de reposição com GH incluído no Rol da ANS para tratamento da DGH. Portanto, os pacientes diagnosticados com DGH e elegíveis ao tratamento com reposição de GH e beneficiários de planos de saúde por meio de suas famílias, não terão acesso ao tratamento, a menos que façam a aquisição do medicamento por meio de recursos próprios ou façam o tratamento com somatropina ofertada pelo SUS.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE - 20262000358\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 12 e 13]

Cabe destacar que o tratamento da DGH possui uma trajetória clínica consolidada ao longo de várias décadas. A terapia de reposição foi inicialmente realizada, a partir do final da década de 1950, com GH humano extraído de hipófises de cadáveres. Além da disponibilidade limitada, que restringia o acesso ao tratamento, o uso do GH de origem hipofisária foi associado à transmissão iatrogênica da doença de Creutzfeldt-Jakob, levando à sua retirada em diversos países em 1985 (29,30). O desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante permitiu a produção do GHRh, eliminando o risco de transmissão de agentes infecciosos associado aos produtos derivados de tecido humano e possibilitando a produção em maior escala. Desde sua introdução na prática clínica em 1985, a somatropina tornou-se o tratamento padrão da DGH pediátrica, com ampla experiência acumulada de eficácia e segurança e recomendação consistente por diretrizes clínicas nacionais e internacionais (27,29–31).

Nos últimos anos foram desenvolvidas formulações de hormônio do crescimento de ação prolongada (*long-acting growth hormone* ou LAGH), que permitem reduzir a frequência de administração em comparação com a somatropina de uso diário. Essas formulações constituem novos produtos biológicos e foram desenvolvidas com o objetivo de simplificar o esquema terapêutico (32–34). Entretanto, as sociedades científicas destacam que cada molécula apresenta perfil farmacocinético e farmacodinâmico próprio, exigindo estratégias específicas para monitoramento dos níveis séricos de IGF-1 e ajuste individualizado da dose (28,35). Além disso, recomenda-se a realização de estudos de seguimento em longo prazo para avaliação contínua da efetividade, segurança e adesão após sua introdução na prática clínica (4,34,36).

[Texto elaborado pelo PARECERISTA.]

## 4. TECNOLOGIA

### 4.1. Descrição

A somatrogona é uma glicoproteína obtida por meio de tecnologia de DNA recombinante, utilizando células de ovário de hamster chinês. Sua estrutura contém a sequência de aminoácidos do GH humano, acrescida de uma cópia do peptídeo C-terminal (CTP) da subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana a extremidade N-terminal, e de duas cópias adicionais do CTP dispostas em tandem na extremidade C-terminal (37).

Os domínios de glicosilação e as regiões CTP prolongam a meia-vida da molécula, o que possibilita sua administração em dose única semanal. A somatrogona atua ligando-se ao receptor do GH, desencadeando uma cascata de sinalização intracelular que resulta em modificações nos processos de crescimento e metabolismo. De forma semelhante à ação fisiológica do GH, essa ligação ativa vias de sinalização e promove o aumento das concentrações séricas de IGF-1. O aumento de IGF-1 ocorre de maneira dose-dependente e está parcialmente relacionado aos efeitos clínicos observados. Assim, tanto o GH quanto o IGF-1 estimulam alterações metabólicas e promovem o crescimento linear, acelerando a taxa de crescimento em crianças com DGH.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE - 20262000358\_PTC - Revisão Sistemática, página 20]

### 4.2. Ficha técnica

**Quadro 4.** Ficha técnica da tecnologia

|   | Item                        | Descrição                                                                                                                                                                                              |
|---|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | <b>Tipo</b>                 | Medicamento                                                                                                                                                                                            |
| 2 | <b>Princípio ativo</b>      | Somatrogona                                                                                                                                                                                            |
| 3 | <b>Nome comercial</b>       | Genryzon®<br>Fonte: Bula/registro Anvisa (38)                                                                                                                                                          |
| 4 | <b>Fabricante</b>           | Pfizer Manufacturing Belgium NV<br>Puurs-Sint-Amands - Bélgica<br>Fonte: Bula/registro Anvisa (38)                                                                                                     |
| 5 | <b>Detentor do registro</b> | Pfizer Brasil Ltda.<br>Fonte: Bula/registro Anvisa (38)                                                                                                                                                |
| 6 | <b>Apresentação</b>         | Genryzon® 24 mg contém 1 caneta aplicadora preenchida com 1,2 ml de solução injetável (20 mg/mL).<br>Genryzon® 60 mg contém 1 caneta aplicadora preenchida com 1,2 ml de solução injetável (50 mg/mL). |
| 7 | <b>Indicação</b>            | Genryzon® é indicado para o tratamento de crianças e adolescentes a                                                                                                                                    |

|    |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <b>aprovada na Anvisa</b>                 | partir dos 3 anos de idade com distúrbios do crescimento devido à secreção insuficiente de hormônio do crescimento (GH).<br>Fonte: Bula Anvisa (38)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 8  | <b>Indicação proposta pelo PROPONENTE</b> | Tratamento da deficiência do hormônio de crescimento (DGH) em crianças a partir de 3 anos e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 9  | <b>Posologia e forma de administração</b> | A dose recomendada é de 0,66 mg/kg de peso corporal administrada uma vez por semana via injeção subcutânea (SC). Para os pacientes que mudam de medicamentos para a hormônio do crescimento diariamente, a terapia semanal com Genryzon® pode ser iniciada no dia seguinte à última injeção diária.<br>Fonte: Bula/registro Anvisa (38)                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 10 | <b>Patente</b>                            | O PROPONENTE não reportou informações relacionadas à patente do medicamento.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 11 | <b>Requisitos obrigatórios</b>            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 12 | <b>Contraindicações</b>                   | Hipersensibilidade à somatogona ou a qualquer componente da formulação; presença de neoplasia maligna ativa ou crescimento tumoral em atividade; tumores intracranianos não controlados; crianças com epífises fechadas; pacientes com doença crítica aguda decorrente de complicações após cirurgia cardíaca ou abdominal, trauma múltiplo ou insuficiência respiratória aguda.<br>Fonte: Bula Anvisa (38)                                                                                                                                                                                   |
| 13 | <b>Precauções</b>                         | Recomenda-se monitoramento periódico da resposta terapêutica por meio da velocidade de crescimento, concentrações séricas de IGF-1 (coletadas aproximadamente quatro dias após a dose), função tireoidiana e metabolismo glicêmico. Também é recomendado acompanhamento para identificação precoce de sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade grave, hipertensão intracraniana benigna, hipoadrenalismo, pancreatite, distúrbios epifisários (incluindo epifisiólise femoral proximal), progressão de escoliose e recorrência de neoplasias.<br>Fonte: Bula Anvisa (38) |
| 14 | <b>Eventos adversos</b>                   | As reações adversas muito comuns ( $\geq 1/10$ ) foram reações no local da injeção (25,1%), cefaleia (10,7%) e pirexia (10,2%). Entre os eventos comuns destacam-se artralgia, dor nas extremidades, anemia, hipotireoidismo, eosinofilia e conjuntivite alérgica. Fonte: Bula Anvisa (38)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

#### Comentários gerais sobre a ficha técnica

Não há.

## 5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas(39) ou de parecer técnico-científico (PTC)(40).

O PROPONENTE apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

( ) Revisão sistemática.

( X ) Parecer técnico-científico (PTC).

| Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese |
|-----------------------------------------------------|
| Não há.                                             |

### 5.1. Pergunta estruturada

O uso da somatrogona é eficaz/efetivo e seguro para o tratamento da deficiência do hormônio de crescimento em crianças a partir dos 3 anos e adolescentes com idade inferior a 18 anos, quando comparado ao placebo ou melhores cuidados de suporte?

**Quadro 5.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

| Componente                      | PROponente                                                                                                                              | PARECERISTA                                                                                                                             |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>População</b>                | Crianças a partir de 3 anos de idade e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade, com deficiência do hormônio de crescimento   | Idem                                                                                                                                    |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b> | Somatrogona                                                                                                                             | Idem                                                                                                                                    |
| <b>Comparador</b>               | Conjunto decisão: Placebo ou melhor cuidado de suporte<br>Conjunto suplementar: Somatropina                                             | Ausência de tratamento ou melhores cuidados de suporte <sup>a</sup>                                                                     |
| <b>Desfechos (outcomes)</b>     | <u>Desfechos Primários:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Velocidade de crescimento</li> <li>• Escore Z da altura</li> </ul> | <u>Desfechos Primários:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escore Z da altura</li> <li>• Velocidade de crescimento</li> </ul> |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | <u>Desfechos Secundários:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maturação óssea</li> <li>• Qualidade de vida</li> <li>• Eventos adversos gerais</li> <li>• Eventos adversos graves (grau <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Eventos adversos sérios</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos graves (grau <math>\geq 3</math>) e eventos adversos sérios relacionados ao tratamento</li> </ul> <u>Desfechos Secundários:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualidade de vida</li> <li>• Maturação óssea</li> <li>• Eventos adversos gerais</li> </ul> |
| <b>Tipo de estudo</b> | Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise direta ou em rede<br><br>Ensaio clínico randomizado ou não randomizado, incluindo estudos quase-experimentais e estudos observacionais prospectivos                                                                  | Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise direta ou em rede <sup>b</sup> , ensaios clínicos randomizados ou não randomizados e estudos observacionais comparativos                                                                                                                                                        |

<sup>a</sup> Estudos comparativos com somatropina foram considerados como evidência complementar.

<sup>b</sup> Revisões sistemáticas foram consideradas elegíveis se atualizadas com evidências para a comparação de interesse; caso contrário foram utilizadas para recuperar estudos primários elegíveis.

#### Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

O PARECERISTA considerou adequada a definição do comparador do conjunto de decisão como ausência de tratamento específico para reposição do hormônio de crescimento (representada por placebo nos ensaios clínicos ou melhores cuidados de suporte na prática clínica), uma vez que não há medicamento para essa indicação incorporado ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS. De acordo com as diretrizes da Cochrane e do Ministério da Saúde sobre Revisão Sistemática Com Meta-Análise em Rede de Ensaios Clínicos Randomizados, outras tecnologias podem ser consideradas como conjunto suplementar com o objetivo de melhorar a inferência entre as intervenções de interesse direto do ‘conjunto de decisão’.

Entretanto, considerando que a somatropina constitui o tratamento farmacológico recomendado pelas principais diretrizes clínicas internacionais e pelo PCDT do Ministério da Saúde, estudos comparativos entre somatropina e somatropina foram considerados como evidência complementar para subsidiar a avaliação da eficácia e segurança relativas da tecnologia, embora não componham o conjunto de decisão da presente avaliação.

Em relação aos desfechos, foi realizada apenas uma reordenação de acordo com sua relevância clínica para a tomada de decisão, priorizando os desfechos de eficácia (score Z da altura e velocidade de crescimento) e de segurança (eventos adversos graves e eventos adversos sérios relacionados ao tratamento).

## 5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 5**.

**Quadro 6.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

| Critérios               | PROponente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | PARECERISTA                                                                                                                         |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inclusão (PICOS)</b> | <p>População: Crianças a partir de 3 anos de idade e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade, com deficiência do hormônio de crescimento</p> <p>Intervenção: Somatrogona</p> <p>Comparadores: Conjunto decisão: Placebo ou melhor cuidado de suporte</p> <p>Conjunto suplementar: Somatropina</p> <p>Desfechos: Como desfechos primários, foram considerados velocidade de crescimento, escore Z da altura. Como desfechos secundários, foram considerados maturação óssea, qualidade de vida, eventos adversos gerais, eventos adversos graves (grau <math>\geq 3</math>) e eventos adversos sérios.</p> <p>Desenho de estudo (study design): Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise direta ou em rede, ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, incluindo estudos quase-experimentais e estudos observacionais prospectivos</p> | Idem.                                                                                                                               |
| <b>Exclusão (PICOS)</b> | <p>Foram excluídos estudos ou resultados que incluíram pacientes com distúrbios de crescimento devido a outras causas primárias, como síndromes genéticas (Síndrome de Turner ou síndrome de Prader-Willi), displasias esqueléticas, crianças pequenas para a idade gestacional (PIG) sem catch-up, baixa estatura idiopática ou doenças sistêmicas crônicas não relacionadas à DGH.</p> <p>Foram excluídos estudos ou resultados que avaliaram a somatrogona em posologia não aprovada para DGH, considerando-se a bula registrada na Anvisa.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Idem.                                                                                                                               |
| <b>Outros critérios</b> | Não foram aplicados filtros relacionados ao tipo de estudo, data ou status de publicação, ou idioma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Foram considerados apenas artigos científicos publicados na íntegra em revistas revisadas por pares; resumos de congresso não foram |

|  |  |                         |
|--|--|-------------------------|
|  |  | considerados elegíveis. |
|--|--|-------------------------|

| Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Os critérios de elegibilidade adotados pelo PROPONENTE são, em geral, compatíveis com a pergunta estruturada e contemplam adequadamente a população, intervenção e desfechos de interesse. Entretanto, o PARECERISTA restringiu a inclusão de evidências publicadas àquelas disponíveis na íntegra em periódicos revisados por pares, considerando que resumos de congressos não fornecem informações suficientes para avaliação detalhada da metodologia, do risco de viés e da consistência dos resultados.</p> <p>Cabe destacar ainda que, em consonância com a pergunta estruturada, foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados ou não randomizados e estudos observacionais comparativos, reconhecendo que esses delineamentos podem fornecer evidências relevantes, especialmente sobre segurança, efetividade em condições de prática clínica e desfechos de longo prazo. Entretanto, caso fossem identificadas revisões sistemáticas com meta-análise em rede (NMA) ou houvesse necessidade de realização de comparações indiretas entre intervenções, seriam priorizadas evidências provenientes apenas de ensaios clínicos randomizados. Essa abordagem está em consonância com as recomendações metodológicas da Cochrane e do Ministério da Saúde, que preconizam os ensaios clínicos randomizados como principal fonte de evidência para meta-análises em rede, admitindo a inclusão de estudos não randomizados apenas em situações justificadas e com interpretação cautelosa dos resultados.</p> |

### 5.3. Busca por evidências

**Quadro 7.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

| Base de dados       | Estratégia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Resultados   |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| MEDLINE<br>(Pubmed) | PROPONENTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1.950        |
|                     | #1: "growth hormone deficiency"[Title/Abstract] OR ("pituitary dwarfism"[Title/Abstract] OR "growth hormone deficiency dwarfism"[Title/Abstract] OR "hyposomatotrophic dwarfism"[Title/Abstract] OR (("Dwarfism"[MeSH Terms] OR "Dwarfism"[All Fields] OR "Nanism"[All Fields]) AND "Pituitary"[Title/Abstract]) OR "pituitary nanism"[Title/Abstract] OR "isolated growth hormone deficiency"[Title/Abstract] OR "dwarfism growth hormone deficiency"[Title/Abstract] OR "isolated hgh deficiency"[Title/Abstract] OR "isolated human growth hormone deficiency"[Title/Abstract] OR "isolated human growth hormone deficiency"[Title/Abstract] OR "isolated somatotropin deficiency"[Title/Abstract] OR (((("isolate"[All Fields] OR "isolate s"[All Fields] OR "Isolated"[All Fields] OR "isolates"[All Fields] OR "isolating"[All Fields] OR "isolation and purification"[MeSH Subheading] OR ("isolation"[All Fields] AND "purification"[All Fields]) OR "isolation and purification"[All | (06/09/2025) |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                               |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|  | <p>Fields] OR "isolation"[All Fields] OR "isolations"[All Fields]) AND ("human growth hormone"[Supplementary Concept] OR "human growth hormone"[All Fields] OR "Somatotropin"[All Fields] OR "growth hormone"[Supplementary Concept] OR "growth hormone"[All Fields] OR "human growth hormone"[MeSH Terms] OR ("Human"[All Fields] AND "Growth"[All Fields] AND "Hormone"[All Fields]) OR "growth hormone"[MeSH Terms] OR ("Growth"[All Fields] AND "Hormone"[All Fields]) OR "somatotropins"[All Fields])) AND "deficiency disorder"[Title/Abstract] OR "isolated gh deficiency"[Title/Abstract] OR ("hypophysial"[All Fields] OR "pituitary gland"[MeSH Terms] OR ("Pituitary"[All Fields] AND "gland"[All Fields]) OR "pituitary gland"[All Fields] OR "hypophysis"[All Fields]) AND "Dwarf"[Title/Abstract]) OR "pituitary dwarf"[Title/Abstract]) OR "dwarfism, pituitary"[MeSH Terms]</p> <p>#2: "somatogon"[Supplementary Concept] OR "somatogon"[All Fields]</p> <p>#3: ("Growth Hormone"[Title/Abstract] AND ("Human"[Title/Abstract] OR "hGH"[Title/Abstract] OR "Recombinant"[Title/Abstract])) OR "Somatotropin"[Title/Abstract] OR "Somatropin"[Title/Abstract] OR "Humatrope"[Title/Abstract] OR "Umatrope"[Title/Abstract] OR "Genotropin"[Title/Abstract] OR "Genotonorm"[Title/Abstract] OR "norditropin*"[Title/Abstract] OR "Saizen"[Title/Abstract] OR "Nutropin"[Title/Abstract] OR ("r-hGH"[All Fields] AND "m"[Title/Abstract]) OR "r-hGH-M"[Title/Abstract] OR "Maxomat"[Title/Abstract] OR "Zomacton"[Title/Abstract] OR "Cryo-Tropin"[Title/Abstract] OR "Cryo-Tropin"[Title/Abstract] OR "Omnitrope"[Title/Abstract] OR "Serostim"[Title/Abstract]</p> <p>#4: #1 AND (#2 OR #3)</p> |                               |
|  | <p style="text-align: center;"><b>PARECERISTA</b></p> <p># 1: ("dwarfism, pituitary"[MeSH Terms] OR "growth hormone deficiency"[Title/Abstract] OR "Pituitary Dwarfism"[Title/Abstract] OR "GH Deficiency"[Title/Abstract] OR "HGH Deficiency"[Title/Abstract] OR "Somatotropin Deficiency"[Title/Abstract]) AND ("child*"[Title/Abstract] OR "infant*"[Title/Abstract] OR "Pediatric"[Title/Abstract] OR "adolescent*"[Title/Abstract])</p> <p>#2: "somatogon"[Supplementary Concept] OR "somatogon"[Title/Abstract] OR ("replacement"[Title/Abstract] OR "therapy"[Title/Abstract] OR "treat*"[Title/Abstract] OR "recombinant"[Title/Abstract] OR "synthetic"[Title/Abstract]) AND ("Human Growth Hormone"[MeSH Terms] OR "Human Growth Hormone"[Title/Abstract] OR "rhGH"[Title/Abstract] OR "Somatotropin"[Title/Abstract]) OR "Humatrope"[Title/Abstract] OR "Umatrope"[Title/Abstract] OR "Genotropin"[Title/Abstract]</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>2.164<br/>(29/06/2026)</p> |

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|               | OR "Genotonorm"[Title/Abstract] OR<br>"Norditropin"[Title/Abstract] OR "norditropin*"[Title/Abstract]<br>OR "Saizen"[Title/Abstract] OR "Nutropin"[Title/Abstract] OR<br>"Maxomat"[Title/Abstract] OR "Zomacton"[Title/Abstract] OR<br>"Cryo-Tropin"[Title/Abstract] OR "Cryo-Tropin"[Title/Abstract]<br>OR "Omnitrope"[Title/Abstract] OR "Serostim"[Title/Abstract]<br>#3: #1 AND #2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |
| <b>Embase</b> | <b>PROPONENTE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 989          |
|               | <p>#1: 'growth hormone deficiency'/exp OR 'growth hormone deficiency' OR 'gh deficiency':ti,ab OR 'deficiency in gh':ti,ab OR 'deficiency in growth hormone':ti,ab OR 'deficiency of gh':ti,ab OR 'deficiency of growth hormone':ti,ab OR 'growth hormone failure':ti,ab OR 'growth hormone insufficiency':ti,ab OR 'human growth hormone deficiency':ti,ab OR 'hyposomatotropinism':ti,ab OR 'somatotropin deficiency':ti,ab OR 'somatotropin insufficiency':ti,ab OR 'growth hormone deficiency':ti,ab</p> <p>#2: 'somatrogen'/exp OR 'hgh ctp' OR 'lagova' OR 'mod 4023' OR 'mod4023' OR 'ngenla' OR 'pf 06836922' OR 'pf 6836922' OR 'pf06836922' OR 'pf6836922' OR 'somatrogen ghla' OR 'somatrogen-ghla' OR 'somatrogen'</p> <p>#3: 'accretropin':ti,ab OR 'altu 238':ti,ab OR 'altu238':ti,ab OR 'asellacrin':ti,ab OR 'asellacrin 10':ti,ab OR 'asellacrin 2':ti,ab OR 'bio tropin':ti,ab OR 'bio-tropin':ti,ab OR 'biosynthetic human growth hormone':ti,ab OR 'biotropin':ti,ab OR 'cb 311':ti,ab OR 'cb311':ti,ab OR 'corpormon':ti,ab OR 'crescormon':ti,ab OR 'dlp 202':ti,ab OR 'dlp202':ti,ab OR 'eutropin':ti,ab OR 'eutropin plus':ti,ab OR 'genotropin':ti,ab OR 'genotropin miniquick':ti,ab OR 'genotropin preservative free':ti,ab OR 'growject bc':ti,ab OR 'growth hormone, human':ti,ab OR 'growth hormone, recombinant human':ti,ab OR 'h.g.h.':ti,ab OR 'hgh':ti,ab OR 'hormone, human growth':ti,ab OR 'human growth hormone':ti,ab OR 'human somatotropin':ti,ab OR 'humatrop':ti,ab OR 'humatrope':ti,ab OR 'jintropin':ti,ab OR 'lb 03002':ti,ab OR 'lb03002':ti,ab OR 'ly 137998':ti,ab OR 'ly137998':ti,ab OR 'neutropin':ti,ab OR 'norditropin':ti,ab OR 'norditropin cartridge':ti,ab OR 'norditropin flexpro':ti,ab OR 'norditropin nordiflex':ti,ab OR 'norditropin s':ti,ab OR 'norditropin simplex':ti,ab OR 'novotropin':ti,ab OR 'nutropin':ti,ab OR 'nutropin aq':ti,ab OR 'nutropin aq nuspin':ti,ab OR 'nutropin aq pen':ti,ab OR 'nutropin depot':ti,ab OR 'nutropinaq':ti,ab OR 'omnitrope':ti,ab OR 'prolease':ti,ab OR 'recombinant human growth hormone':ti,ab OR 'recombinant somatropin':ti,ab OR 'saizen':ti,ab OR 'salzen':ti,ab OR 'scitropin':ti,ab OR 'serostim':ti,ab OR 'serostim lq':ti,ab OR 'serotim':ti,ab OR 'sj 0011':ti,ab OR 'sj0011':ti,ab OR 'somatotropin, human':ti,ab OR 'somatropin':ti,ab OR 'somatropin pegol':ti,ab OR 'somatropin rdna origin':ti,ab OR</p> | (06/09/2025) |

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                          | 'somatropin recombinant':ti,ab OR 'somatropin, biosynthetic':ti,ab OR 'subtropin':ti,ab OR 'subtropin hgh':ti,ab OR 'tev tropin':ti,ab OR 'tev-tropin':ti,ab OR 'tevtropin':ti,ab OR 'umatrope':ti,ab OR 'valtropin':ti,ab OR 'w 752 a':ti,ab OR 'zomacton':ti,ab OR 'zorbtive':ti,ab<br>#4: #2 OR #3<br>#5: [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)<br>#5: #1 AND #4 AND #5                                                                                                                                                                                           |                     |
|                                          | <b>PARECERISTA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 709<br>(29/06/2026) |
|                                          | #1: 'growth hormone deficiency'/syn<br>#2: 'somatogon'/syn OR 'human growth hormone'/syn<br>#3: [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT 'conference abstract'/it<br>#4: #1 AND #2 AND #3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                     |
| The Cochrane Library                     | <b>PROPONENTE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2<br>(06/09/2025)   |
|                                          | #1: MeSH descriptor: [Dwarfism, Pituitary] explode all trees OR ("growth hormone deficiency"):ti,ab,kw<br>#2 ("ngenla" OR "somatogon" OR "Genryzon" OR "somatogon-ghla" OR "somatogon ghla")<br>#3: MeSH descriptor: [Human Growth Hormone] explode all trees OR ("human growth hormone"):ti,ab,kw<br>4: #1 AND (#2 OR #3)                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |
|                                          | <b>PARECERISTA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1<br>(29/06/2026)   |
| LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde) | <b>PROPONENTE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 173<br>(06/09/2025) |
|                                          | #1: (mh:("Nanismo Hipofisário" OR "Dwarfism, Pituitary" OR "Enanismo Hipofisario" OR "Nanisme hypophysaire")) OR ("growth hormone deficiency" OR "Hypophysial Dwarf" OR "Hyposomatotrophic Dwarfism" OR "*GH Deficiency" OR "Somatotropin Deficiency" OR "Nanism, Pituitary" OR "Pituitary Dwarf*" OR "Pituitary Nanism")<br>#2: ("ngenla" OR "somatogon" OR "Genryzon" OR "somatogon-ghla" OR "somatogon ghla")<br>#3: (mh:("Hormônio do Crescimento Humano" OR "Human Growth Hormone" OR "Hormona de Crecimiento Humana" OR "Hormone de croissance humaine")) OR ("Hormônio do |                     |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                     |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|  | Crescimento Humano" OR "somatotropina" OR "somatropina" OR "hGH (Hormônio do Crescimento Humano)" OR "Hormônio do Crescimento Humano (hGH)" OR "human growth hormone" OR "somatropin" OR "somatotropin")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     |
|  | <b>PARECERISTA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 180<br>(29/06/2026) |
|  | <p>#1: (mh:("Nanismo Hipofisário" OR "Dwarfism, Pituitary" OR "Enanismo Hipofisario" OR "Nanisme hypophysaire")) OR ("growth hormone deficiency" OR "Hypophysial Dwarf" OR "Hyposomatotrophic Dwarfism" OR "*GH Deficiency" OR "Somatotropin Deficiency" OR "Nanism, Pituitary" OR "Pituitary Dwarf*" OR "Pituitary Nanism")</p> <p>#2: ("ngenla" OR "somatrogon" OR "Genryzon" OR "somatotropina" OR "somatropina" OR "somatropin" OR "somatotropin") OR (mh:("Hormônio do Crescimento Humano" OR "Human Growth Hormone" OR "Hormona de Crecimiento Humana" OR "Hormone de croissance humaine"))</p> <p>#3: #1 AND #2 in LILACS</p> |                     |

**Quadro 8.** Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

| Fonte               | PROponente                                                                                                                                          | PARECERISTA                                                                                  |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Busca manual</b> | O PROPONENTE informou que foi efetuada uma pesquisa manual nas listas de referências dos estudos incluídos na fase de leitura dos textos completos. | As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas. |

| Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>As estratégias de busca elaboradas pelo PROPONENTE contemplaram as principais bases bibliográficas recomendadas para revisões sistemáticas e utilizaram vocabulário controlado e termos livres relacionados à condição clínica e à intervenção de interesse. Entretanto, algumas adequações foram realizadas pelo PARECERISTA visando aumentar a especificidade da recuperação dos estudos em relação à pergunta estruturada.</p> <p>Na MEDLINE (via PubMed), foi empregada uma estratégia mais concisa, combinando descritores MeSH e termos livres para deficiência do hormônio do crescimento e para as tecnologias de interesse, com inclusão de termos relacionados à população pediátrica. Essa adaptação teve como objetivo restringir a recuperação de estudos conduzidos em adultos, mantendo alinhamento com a população definida na pergunta PICOS, composta exclusivamente por crianças e adolescentes, sem comprometer a sensibilidade da busca.</p> <p>Na Embase, optou-se pela utilização dos descritores controlados da plataforma (Emtree), por meio do operador /syn, associado à exclusão de resumos de congresso (conference abstracts), considerando que o PARECERISTA restringiu a elegibilidade a artigos científicos publicados na íntegra e revisados por pares. Essa estratégia permitiu recuperar registros indexados sob diferentes</p> |

sinônimos dos conceitos pesquisados, mantendo elevada sensibilidade e reduzindo a recuperação de publicações não elegíveis.

Na Cochrane Library, a reprodução da estratégia apresentada pelo PROPONENTE recuperou um número de registros inferior ao informado no dossiê (um registro na busca do PARECERISTA versus dois registros reportados pelo PROPONENTE). Essa diferença provavelmente decorre de alterações na base de dados entre as datas de execução das buscas ou de diferenças na indexação dos registros, não sendo observadas evidências de perda de estudos potencialmente elegíveis.

As buscas na LILACS foram mantidas com pequenas adequações para simplificação da estratégia e inclusão de sinônimos adicionais para os medicamentos de interesse, sem impacto relevante no número de registros recuperados. Por fim, as buscas eletrônicas foram complementadas por busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos.

De maneira geral, a simplificação das estratégias de busca privilegiou a utilização de vocabulário controlado (MeSH e Emtree) associado aos principais termos livres atualmente empregados na literatura, reduzindo redundâncias observadas na estratégia do PROPONENTE, sem alteração relevante na abrangência da recuperação dos estudos.

## 5.4. Seleção de estudos e extração de dados

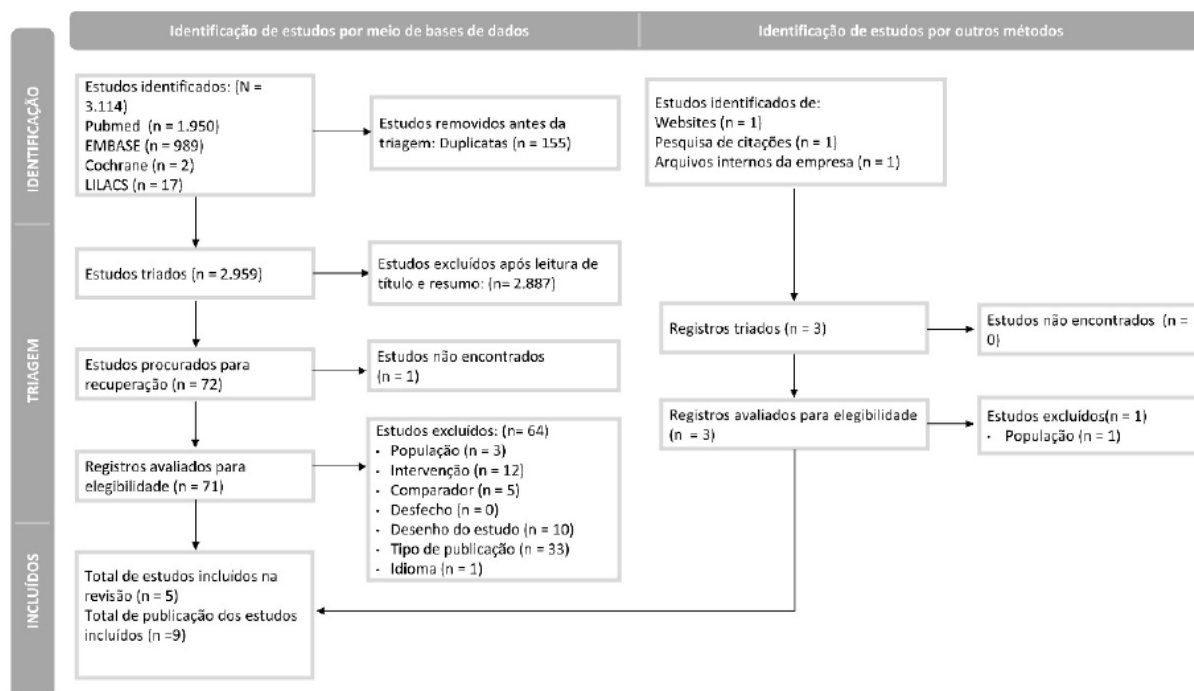
**Quadro 9.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

| Seleção de estudos            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |                                                                       |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Critérios                     | PROponente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Análise da proposta | PARECERISTA                                                           |
| <b>Plataforma</b>             | Para a seleção dos estudos, todas as publicações recuperadas nas bases de dados foram importadas no aplicativo web Rayyan (58), sendo realizada a remoção de registros duplicados. Após a remoção das duplicatas, foi realizada uma primeira etapa de triagem (screening) através da leitura de títulos e resumos dos estudos recuperados para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa utilizando a plataforma Rayyan. | Adequado            | PARECERISTAS usaram a plataforma Rayyan para triagem e elegibilidade. |
| <b>Revisores envolvidos</b>   | Dois revisores avaliaram, independentemente, todas as etapas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Adequado            | Um revisor                                                            |
| <b>Resolução divergências</b> | As discordâncias foram definidas por consenso ou um terceiro revisor.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Adequado            | Um revisor                                                            |
| Extração de dados             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |                                                                       |

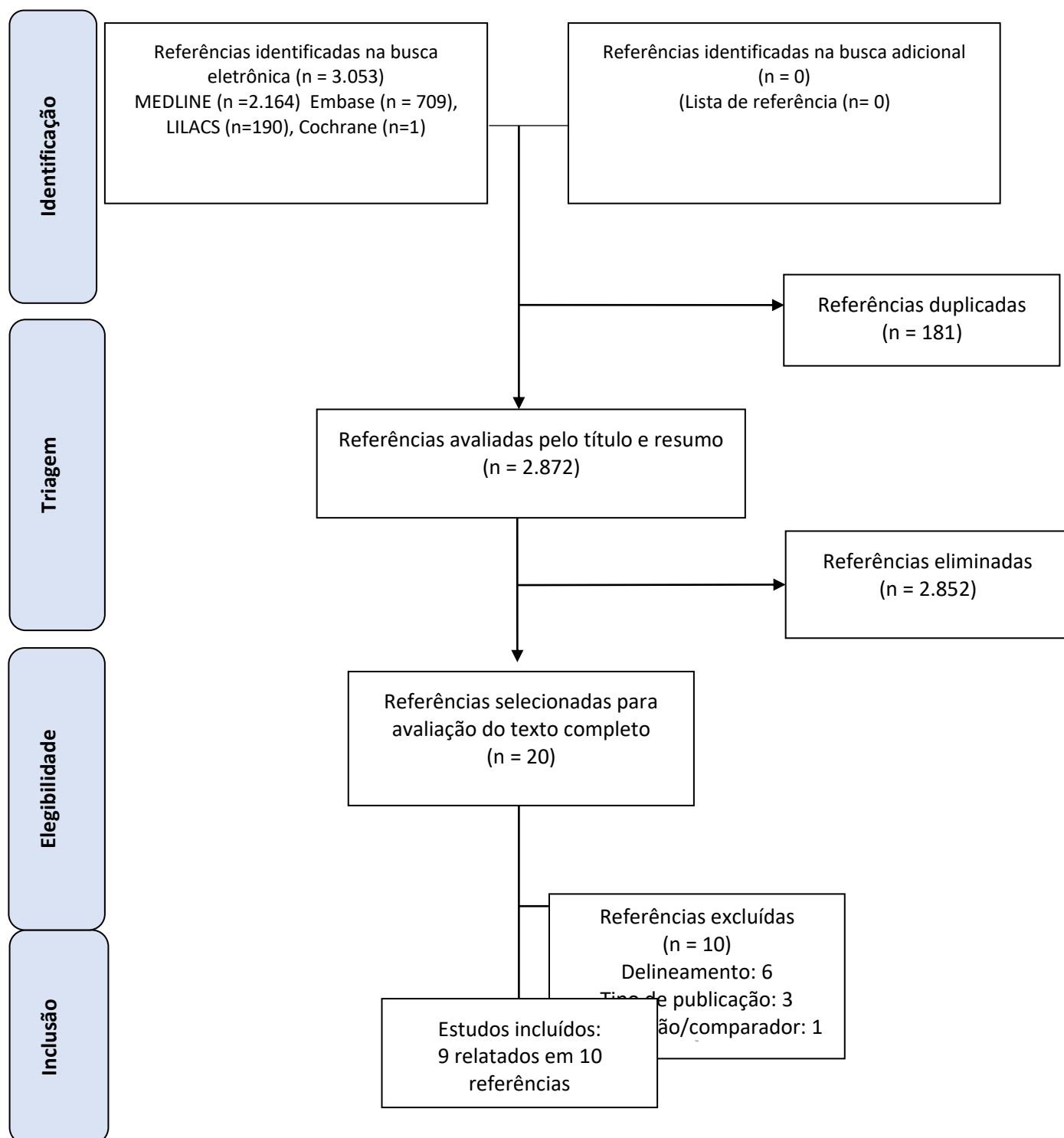
| <b>Crítérios</b>              | <b>PROPONENTE</b>                                                                                                                                                                        | <b>Análise da proposta</b> | <b>PARECERISTA</b>                  |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| <b>Organização dos dados</b>  | A extração dos dados foi realizada [...] em planilhas do Microsoft Office Excel, organizadas em três grupos principais: características dos estudos, dos participantes e dos resultados. | Adequado                   | Planilhas do Microsoft Office Excel |
| <b>Revisores envolvidos</b>   | A extração dos dados foi realizada por dois revisores de forma independente.                                                                                                             | Adequado                   | Um revisor                          |
| <b>Resolução divergências</b> | As discordâncias durante a extração de dados foram avaliadas em consenso ou por meio de consulta a um terceiro revisor.                                                                  | Adequado                   | Um revisor                          |

| <b>Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>O processo de seleção dos estudos e de extração dos dados descrito pelo PROPONENTE está em conformidade com as recomendações metodológicas para revisões sistemáticas, incluindo a realização das etapas por dois revisores independentes e a resolução de discordâncias por consenso ou por um terceiro revisor. Na presente análise crítica, o PARECERISTA reproduziu as estratégias de busca (com os ajustes demonstrados anteriormente), a triagem dos estudos e a extração dos dados utilizando a plataforma Rayyan e planilhas eletrônicas, respectivamente.</p> |

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE



**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.



### Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelo PARECERISTA se devem às distintas estratégias de busca utilizadas.

**Quadro 10.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

| PROponente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Razão para exclusão                                            |
| O PROPONENTE excluiu 64 estudos após a segunda etapa da seleção. As causas e as respectivas referências dos artigos excluídos estão disponíveis no documento submetido pelo PROPONENTE 20262000358_PTC - Revisão Sistemática ANEXO 1. ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE DE ELEGIBILIDADE                                                                                                                  |                                                                |
| PARECERISTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                |
| Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Razão para exclusão                                            |
| Gider, T., Unal, E., Yel, S., Kolbaşı, B., & Düzgün, H. (2026). The efficacy and safety of weekly somatrogen treatment in turkish children with growth hormone deficiency: a real-world cohort study. <i>Endocrine</i> , 91(1), 187.                                                                                                                                                              | Desenho do estudo<br>Estudo braço único do tipo antes e depois |
| Rosenbloom, A. L., Knuth, C., & Shulman, D. (1990). Growth hormone by daily injection in patients previously treated for growth hormone deficiency. <i>Southern Medical Journal</i> , 83(6), 653-655.                                                                                                                                                                                             | Intervenção/comparador<br>Avalia diferentes doses de GHrh      |
| Giusto, C., Passeri, M., Nardone, I., Wolde Sellasie, S., Zaccaria, S., Giurato, L., & Uccioli, L. (2026). Efficacy of Once-weekly Somatrogen in Children with Growth Hormone Deficiency After Switching from Daily Therapy. <i>Endocrine, Metabolic &amp; Immune Disorders-Drug Targets</i> , 26(1), E18715303452569.                                                                            | Desenho do estudo<br>Estudo braço único do tipo antes e depois |
| Gomez, R., Khadilkar, V., Shembalkar, J., Chu, D. M., Ko, C. W., Wajnrajch, M. P., & Wang, R. (2025). Comparing the efficacy and safety of weekly somatrogen with daily somatropin in Asian children living with growth hormone deficiency: a plain language summary of publication. <i>Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism</i> , 16, 20420188251372306.                         | Tipo de publicação                                             |
| Maniatis, A. K., Carakushansky, M., Galcheva, S., Prakasam, G., Fox, L. A., Dankovcikova, A., ... & Lebl, J. (2024). Understanding the burden of weekly somatrogen injections compared with daily somatropin injections in children with growth hormone deficiency: a plain language summary of publication. <i>Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism</i> , 15, 20420188241274363. | Tipo de publicação                                             |
| Deal, C. L., Steelman, J., Vlachopapadopoulou, E., Stawerska, R., Silverman, L. A., Phillip, M., ... & Miller, B. S. (2024). Comparing the efficacy and safety of weekly somatrogen with daily somatropin to treat children with growth hormone deficiency: a plain language summary of                                                                                                           | Tipo de publicação                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| publication. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, 15, 20420188241277404.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                        |
| Shen, Z. Z., Huang, Y., Wu, L. L., Zhang, J. S., & Zhang, X. X. (2026). Comparison of efficacy and safety between long-acting growth hormone and short-acting growth hormone in isolated growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis of 16 randomized controlled trials involving 2,435 pediatric patients. Frontiers in Pediatrics, 14, 1776186.                            | Desenho do estudo<br>Revisão sistemática - estudos primários elegíveis foram incluídos |
| Zadik, Z., Zelinska, N., Iotova, V., Skorodok, Y., Malievsky, O., Mauras, N., ... & Rosenfeld, R. (2023). An open-label extension of a phase 2 dose-finding study of once-weekly somatrogen vs. once-daily Genotropin in children with short stature due to growth hormone deficiency: results following 5 years of treatment. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 36(3), 261-269. | Desenho do estudo<br>Fase de extensão aberta (não comparativa) do ECR NCT01592500.     |
| Horikawa, R., Tanaka, T., Hasegawa, Y., Yorifuji, T., Ng, D., Rosenfeld, R. G., ... & Castellanos, O. (2026). Efficacy and safety of once-weekly somatrogen following up to 4 years of treatment in Japanese children with growth hormone deficiency: results from an open-label extension of a phase 3 study. Endocrine Journal, 73(1), 21-32.                                                   | Desenho do estudo<br>Fase de extensão aberta (não comparativa) do ECR NCT03874013      |
| Stawerska, R., Choe, J., Wang, R., Wajnrajch, M. P., Cara, J. F., Thomas, M., ... & Silverman, L. A. (2026). Extension of the Phase 3 Trial of Somatrogen in Children with Growth Hormone Deficiency: 3 Years of Safety and Efficacy. Hormone Research in Paediatrics.                                                                                                                            | Desenho do estudo<br>Fase de extensão aberta (não comparativa) do ECR NCT02968004.     |

| <b>Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Sem comentários adicionais.                                                         |

**Quadro 11.** Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

| <b>PROponente</b>                        |
|------------------------------------------|
| Não apresentado.                         |
| <b>PARECERISTA</b>                       |
| Nenhum estudo em andamento identificado. |

| <b>Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento</b> |
|-----------------------------------------------------------------|
| Sem comentários adicionais.                                     |

## 5.5. Resultados

### 5.5.1 Características dos estudos incluídos

Na análise do PROPONENTE e do PARECERISTA não foram identificados estudos primários que comparassem diretamente a somatrogona ao placebo ou ao não tratamento, comparadores de interesse para a pergunta de pesquisa. A evidência de somatropina versus placebo/não tratamento identificada também é limitada e escassa. Essa ausência de evidência é plausível e esperada, uma vez que o tratamento da DGH por meio da reposição de GH foi estabelecido inicialmente com o uso de hormônio do crescimento humano de origem hipofisária e, posteriormente, consolidado com a introdução do GH humano recombinante (29,30). Nesse contexto, quando a somatropina e, mais recentemente, as formulações de GH de longa ação foram desenvolvidas, a eficácia da reposição de GH já era reconhecida (32,33), tornando pouco factível e eticamente questionável a realização de ensaios clínicos prolongados controlados por placebo ou ausência de tratamento em crianças com DGH.

O PROPONENTE relatou a inclusão de nove publicações na revisão sistemática: cinco ECRs, relatados em seis publicações e três publicações de estudos abertos de extensão. Para a comparação indireta de somatrogona versus não tratamento, o PROPONENTE utilizou a somatropina como comparador comum. A rede foi constituída pelos estudos de Zelinska et al. (2017)(41), Deal et al. (2022)(42) e Horikawa et al. (2022)(43), que compararam somatrogona à somatropina, e pelo estudo de Soliman et al. (1996)(44) que constituiu o único elo da rede entre tratamento ativo e não tratamento. Para a comparação indireta, foram utilizados os dados deste estudo de um grupo de nove pacientes tratados com somatropina em dose padrão e outro grupo de dez pacientes não tratados (44). Os desfechos passíveis de comparação indireta foram velocidade de crescimento anual e alteração no escore Z da altura.

Adicionalmente, o PROPONENTE apresentou evidências provenientes de estudos de extensão aberta, incluindo seguimentos de longo prazo da somatrogona. O estudo de Zadik et al. (2023)(45) acompanhou participantes do estudo de fase 2 por até cinco anos, enquanto publicações adicionais apresentaram seguimento de até oito anos. Também foi incluída extensão aberta do estudo pivotal de fase 3, com dados de até cinco anos de tratamento (46).

Uma síntese das características dos estudos incluídos na análise do PROPONENTE está apresentada no **Anexo 1**.

As publicações das fases de extensão abertas não foram incluídas na análise do PARECERISTA, por não apresentarem resultados comparativos.

Os PARECERISTAS incluíram 10 publicações, das quais seis publicações eram de cinco ensaios clínicos e quatro correspondiam a estudos observacionais de mundo real. Para fins de síntese das evidências, foram consideradas como evidência principal os ECR que forneceram comparações para os desfechos primários entre somatrogona e somatropina ou entre somatropina e não tratamento e que, portanto, pudessem contribuir para a construção da comparação indireta de interesse. Os estudos observacionais foram considerados evidências complementares e não foram incluídos na meta-análise em rede, que foi conduzida com base nos ECRs. Entre os ECRs incluídos na revisão, aqueles que não apresentaram dados compatíveis com os desfechos, comparações ou tempos de avaliação considerados na síntese quantitativa, também não contribuíram para a rede, sendo apresentados como evidências complementares.

A síntese das características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA está apresentada no **Quadro 12**. Maiores informações sobre estes estudos primários estão descritas no **Anexo 1**.

**Quadro 12.** Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

| Estudo (Autor, ano)                                               | País, cenário                          | Desenho                                                 | População (n)                                                                                                                                                                                      | Intervenção                                                                                                             | Comparador                                                                | Desfechos e <i>time point</i> de avaliação                                                                                                                                                          | Financiamento        |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Estudos utilizados para compor a comparação indireta              |                                        |                                                         |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                         |                                                                           |                                                                                                                                                                                                     |                      |
| NCT01592500<br>Zelinska et al.<br>(2017)(41)                      | 7 países europeus; 14 centros          | ECR aberto, fase 2, de determinação de dose; 52 semanas | Crianças pré-púberes, 3-11 anos, com DGH, baixa estatura e baixa VC, sem tratamento prévio com GH (n=54 randomizados; n=53 completaram). Somatrogona 0,66 mg/kg/semana (n=14) e somatropina (n=11) | Somatrogona SC semanal: 0,25; 0,48 ou 0,66 mg/kg/semana. Para a síntese: <b>0,66 mg/kg/semana</b>                       | Somatropina (Genotropin®) SC diária, total de 0,24 mg/kg/semana           | VC anual e escore Z da VC; mudança no escore Z da altura; IGF-1 e IGFBP-3; PK/PD; EA e EA sérios; ADA e NAbs; parâmetros laboratoriais, metabólicos e hormonais. Avaliação principal: 12 meses      | OPKO Health          |
| NCT03874013<br>Horikawa et al.<br>(2022)(43)                      | Japão; multicêntrico (23 centros)      | ECR aberto, paralelo, fase 3; 52 semanas                | Crianças japonesas pré-púberes com DGH; meninos de 3 a <11 anos e meninas de 3 a <10 anos; sem tratamento prévio com GH (n=44)                                                                     | Somatrogona SC semanal, com escalonamento nas primeiras 6 semanas até <b>0,66 mg/kg/semana</b> , mantida por 46 semanas | Somatropina (Genotropin®) SC diária, 0,025 mg/kg/dia (0,175 mg/kg/semana) | VC anualizada; mudança no escore Z da altura; IGF-1 e IGFBP-3; maturação óssea; EA e EA sérios; ADA e NAbs; parâmetros laboratoriais, metabólicos e hormonais. desfecho primário de VC aos 12 meses | Pfizer e OPKO Health |
| NCT02968004<br>Deal et al.<br>(2022); Loftus et al.<br>(2024)(47) | Internacional; 83 centros em 21 países | ECR aberto, fase 3, de não inferioridade; 52 semanas    | Crianças pré-púberes com DGH confirmada por dois testes de provocação; meninos de 3-11 anos e meninas de 3-10 anos; sem tratamento prévio com GH (n=228 randomizados; n=224 tratados)              | Somatrogona SC 0,66 mg/kg uma vez por semana                                                                            | Somatropina SC diária, total de 0,24 mg/kg/semana                         | VC anualizada (6 e 12 meses); mudança no escore Z da altura (6 e 12 meses); maturação óssea; IGF-1 e IGFBP-3; adesão; EA e EA sérios; ADA e NAbs; parâmetros metabólicos e hormonais.               | Pfizer e OPKO Health |

|                                                         |                                   |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                  |                                                             |                                                                                                                                                                                                                                           |                   |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Soliman e Abdul Khadir (1996)(44)                       | Egito; Universidade de Alexandria | ECR aberto, paralelo; 1 ano                                                      | 77 crianças pré-púberes com baixa estatura, classificadas pelo pico de GH. Para o elo da rede: crianças com pico de GH entre 7-10 µg/L, classificadas como DGH parcial (n=19; 9 tratadas e 10 não tratadas) | rhGH SC diária, 15 U/m <sup>2</sup> /semana, durante 1 ano                       | Não tratamento                                              | VC; escore Z da altura; IGF-1; avanço da idade óssea; função tireoidiana e tolerância à glicose. Baseline e 1 ano                                                                                                                         | Não informado     |
| <b>Estudos apresentados como evidência complementar</b> |                                   |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                  |                                                             |                                                                                                                                                                                                                                           |                   |
| Moutafi et al. (2026)(48)                               | Grécia; hospital terciário        | Estudo observacional retrospectivo                                               | Crianças com DGH isolada, sem tratamento prévio com GH (n=30; 15 por grupo)                                                                                                                                 | Somatrogona semanal                                                              | rhGH diária                                                 | Escore Z da altura, peso e IMC; escore Z da VC; escore Z do IGF-1; segurança. Baseline, 6, 12 e 18 meses                                                                                                                                  | Sem financiamento |
| Küçük et al. (2026)(49)                                 | Turquia; centro terciário único   | Estudo de mundo real, com componentes retrospectivo e prospectivo                | Crianças e adolescentes com DGH (n=58): sem tratamento prévio iniciando somatrogona (n=20); troca de somatropina para somatrogona (n=18); manutenção de somatropina (n=20)                                  | Somatrogona 0,66 mg/kg/semana: pacientes naïve e pacientes que realizaram switch | Somatropina diária, 0,025-0,035 mg/kg/dia                   | Escore Z da altura; VC; IGF-1; idade óssea; parâmetros laboratoriais e metabólicos; EA; composição corporal; QV e aspectos psicossociais. Crescimento: 6 e 12 meses; composição corporal e instrumentos psicossociais: baseline e 6 meses | Sem financiamento |
| Katsoudas et al. (2025)(50)                             | Grécia; prática clínica           | Estudo observacional retrospectivo, coortes pareadas 1:1                         | Crianças de 4-15 anos com DGH idiopática, sem tratamento prévio com GH (n=20; 10 por grupo)                                                                                                                 | Somatrogona semanal                                                              | GH diário                                                   | Ganho de altura; escore Z da altura; parâmetros de crescimento e segurança. Baseline e 6 meses                                                                                                                                            | Sem financiamento |
| Zhao et al. (2025)(51)                                  | China; centro único               | Estudo observacional retrospectivo comparativo, com seguimento até altura adulta | Crianças com DGH idiopática acompanhadas até a altura adulta (n=169: 84 tratadas e 85 não tratadas)                                                                                                         | rhGH                                                                             | Não tratamento                                              | Crescimento e altura adulta; escore Z da altura; ganho de altura e fatores associados à resposta. Ao longo do tratamento/seguimento até a altura adulta                                                                                   | Não informado*    |
| Maniatis et al. (2022)(52)                              | Internacional; 20 centros         | ECR aberto, randomizado, crossover, fase 3; 24 semanas                           | Crianças e adolescentes de 3 a <18 anos com DGH, em tratamento estável com                                                                                                                                  | Sequência 1: somatropina diária por 12 semanas → somatrogona 0,66                | Sequência 2: somatrogona 0,66 mg/kg/semana por 12 semanas → | Carga do tratamento e interferência na vida diária; conveniência; satisfação; preferência e intenção de adesão;                                                                                                                           | Pfizer            |

|  |  |  |                                           |                                |                                      |                                                                                         |  |
|--|--|--|-------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  |  |  | somatropina diária por<br>≥3 meses (n=87) | mg/kg/semana por<br>12 semanas | somatropina diária<br>por 12 semanas | EA; ADA e NAbs; parâmetros<br>laboratoriais. <b>Após cada período<br/>de 12 semanas</b> |  |
|--|--|--|-------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--|

### Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

Na análise do PARECERISTA foram incluídos 10 registros de 9 estudos referente à cinco ensaios clínicos e quatro estudos de mundo real. A evidência comparativa da somatrogona foi elaborada a partir da comparação indireta que incluiu três ECRs de somatrogona de administração semanal comparado à somatropina de administração diária:

- o estudo de fase 2 NCT01592500, publicado por Zelinska et al. (2017);
- o estudo global de fase 3 NCT02968004, cuja publicação principal foi Deal et al. (2022);
- e o estudo japonês de fase 3 NCT03874013, publicado por Horikawa et al. (2022).

Adicionalmente, foi incluído o ECR de Soliman e Abdul Khadir (1996), que forneceu a comparação entre hormônio do crescimento recombinante e não tratamento.

#### **NCT01592500: ECR fase 2 de somatrogona (diferentes doses) versus somatropina**

O estudo NCT01592500, publicado por Zelinska et al. (2017)(41), foi um ECR de fase 2, multicêntrico e aberto, conduzido para avaliação de diferentes doses de somatrogona, então denominada MOD-4023, em crianças pré-púberes com DGH. Foram incluídas crianças sem tratamento prévio com GH, randomizadas na proporção 1:1:1:1 para receber somatrogona nas doses de 0,25, 0,48 ou 0,66 mg/kg uma vez por semana ou somatropina, na forma de Genotropin®, administrada diariamente na dose semanal total de 0,24 mg/kg. O estudo incluiu pacientes com diferentes graus de resposta aos testes de estímulo de GH, contemplando indivíduos com pico de GH  $\leq 7$  ng/mL e indivíduos com pico  $> 7$  e  $\leq 10$  ng/mL.

#### **NCT02968004: ECR fase 3 de somatrogona versus somatropina**

O estudo global NCT02968004, publicado por Deal et al. (2022)(42), foi um ECR de fase 3, multicêntrico, aberto, randomizado, de grupos paralelos e controlado por tratamento ativo. Foram incluídas 228 crianças pré-púberes com DGH e sem tratamento prévio com GH, randomizadas na proporção 1:1 para receber somatrogona 0,66 mg/kg uma vez por semana ou somatropina 0,24 mg/kg/semana, administrada diariamente, durante 12 meses. A fase randomizada foi delineada para avaliar comparativamente a eficácia e a segurança dos dois regimes de reposição de GH e constitui uma das principais fontes de evidência direta entre somatrogona e somatropina. Loftus et al. (2024)(47) analisaram dados de qualidade de vida relacionada à saúde obtidos durante o período randomizado de 12 meses do NCT02968004. Portanto, embora corresponda a uma publicação derivada do mesmo ECR, não representa um novo estudo independente nem uma fonte adicional de participantes para a síntese dos desfechos de crescimento.

#### **NCT03874013: ECR fase 3 de somatrogona versus somatropina**

O estudo NCT03874013, publicado por Horikawa et al. (2022)(43), foi um ECR de fase 3, multicêntrico, aberto e controlado por tratamento ativo, conduzido especificamente em crianças japonesas pré-púberes com DGH. Foram incluídos 44 participantes, randomizados na proporção 1:1 para receber somatrogona 0,66 mg/kg uma vez por semana ou somatropina administrada diariamente, na dose total de 0,175 mg/kg/semana, durante 12 meses. A fase randomizada permitiu a comparação direta da eficácia e da segurança entre os dois tratamentos na população

japonesa.

### **ECR de somatropina e o não tratamento**

Para estabelecer o elo entre a somatropina e o não tratamento, foi incluído o ECR de Soliman e Abdul Khadir (1996)(44). O estudo avaliou 77 crianças pré-púberes com baixa estatura, classificadas em três grupos conforme a resposta máxima de GH aos testes de provocação com clonidina e insulina: pico de GH <7 µg/L, entre 7 e 10 µg/L e >10 µg/L. Os participantes foram avaliados segundo diferentes estratégias de tratamento com GH recombinante ou ausência de tratamento. Para a construção da comparação indireta de interesse, o contraste disponível entre tratamento com GH e não tratamento na população com resposta anormal aos testes de provocação correspondeu ao grupo com pico de GH entre 7 e 10 µg/L, classificado pelos autores como deficiência parcial de GH.

### **Evidências complementares**

- Maniatis et al. (2022)(52) foi incluído como evidência complementar para a avaliação da segurança. Tratou-se de um estudo randomizado, aberto e cruzado (crossover), que incluiu 87 crianças e adolescentes com DGH, com idade entre 3 e <18 anos, que já recebiam somatropina diária no momento da inclusão. Os participantes foram randomizados para duas sequências de tratamento: 12 semanas de somatropina diária seguidas por 12 semanas de somatrogona semanal, ou a sequência inversa. Embora o estudo tenha sido delineado principalmente para avaliar a carga do tratamento, conveniência e preferência entre somatrogona semanal e somatropina diária, também apresentou resultados comparativos de eventos adversos.

Adicionalmente, foram incluídos **quatro estudos observacionais de mundo real**, apresentados de forma descritiva como evidências complementares e não incorporados à comparação indireta.

- Katsoudas et al. (2025)(50) conduziram um estudo retrospectivo de mundo real na Grécia, incluindo 20 crianças, com idade entre 4 e 15 anos, com DGH idiopática e sem tratamento prévio com GH. Os participantes foram distribuídos em coortes tratadas com somatrogona semanal ou GH diário e pareados na proporção 1:1, com acompanhamento de seis meses. O estudo teve como objetivo comparar a experiência clínica de pacientes tratados com os dois regimes na prática assistencial.
- Küçük et al. (2026)(49) realizaram um estudo de mundo real que incluiu crianças e adolescentes com diagnóstico de DGH, organizados em três grupos conforme a situação terapêutica: pacientes sem tratamento prévio que iniciaram somatrogona; pacientes previamente tratados com somatropina que realizaram a troca para somatrogona; e pacientes que permaneceram em tratamento diário com somatropina. O acompanhamento contemplou avaliações no início do estudo, aos seis e aos 12 meses. A somatrogona foi administrada na dose de 0,66 mg/kg/semana e a somatropina em doses diárias de 0,025 a 0,035 mg/kg. O delineamento permitiu descrever tanto o uso da somatrogona em pacientes sem tratamento prévio quanto a experiência de transição da terapia diária para a semanal em condições de prática clínica.
- Moutafi et al. (2026)(48) conduziram um estudo observacional retrospectivo, realizado em um centro terciário de endocrinologia pediátrica na Grécia. Foram incluídas 30 crianças

com diagnóstico recente de DGH e sem tratamento prévio, das quais 15 iniciaram somatrogona semanal e 15 receberam GH recombinante diário, conforme a prática clínica. A seleção dos tratamentos não decorreu de randomização, e o tamanho da amostra correspondeu à população disponível no centro durante o período analisado. O estudo foi conduzido para avaliar comparativamente o uso das duas estratégias em condições de mundo real. Moutaf2026\_RWE.pdf

- Por fim, Zhao et al. (2025)(51) conduziram um estudo observacional de longo prazo em pacientes com DGH idiopática, comparando indivíduos tratados com GHrh àqueles que não receberam tratamento, com avaliação da trajetória de crescimento até a altura adulta. Embora esse estudo forneça uma comparação entre tratamento com GH e ausência de tratamento potencialmente relevante para a pergunta de pesquisa, seu delineamento observacional difere dos ECRs que compõem a evidência principal. Por esse motivo, foi apresentado como evidência complementar e não incorporado à rede de comparação indireta.

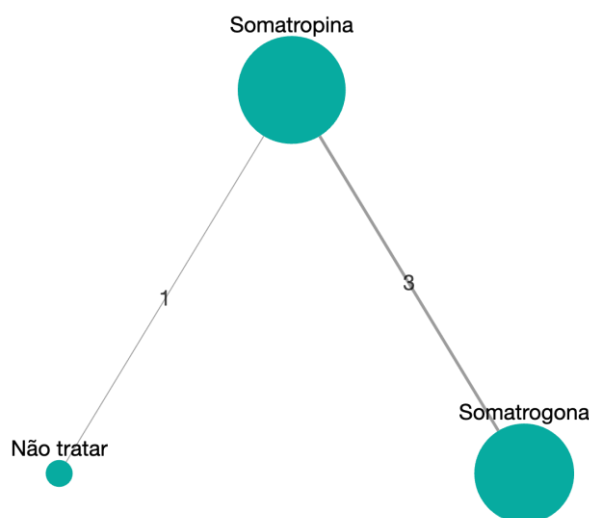
Os estudos observacionais incluídos pelo PARECERISTA como evidência complementar não foram incluídos pelo PROPONENTE.

O PROPONENTE incluiu publicações referente às fases de extensão aberta dos ensaios clínicos. Estas evidências não foram consideradas elegíveis pelo PARECERISTA, uma vez que não apresentam resultados comparativos.

### 5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

Os resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na comparação indireta, tanto pelo PROPONENTE quanto pelo PARECERISTA, estão detalhados no **Anexo 1**. A seguir, serão descritos os resultados das comparações indiretas e, na sequência, da evidência complementar incluída. Para ambos os desfechos primários de eficácia para os quais foram possíveis conduzir comparações indiretas, a **Figura 3** a seguir representa a rede elaborada.

**Figura 3.** Rede elaborada para comparação indireta dos desfechos de eficácia.



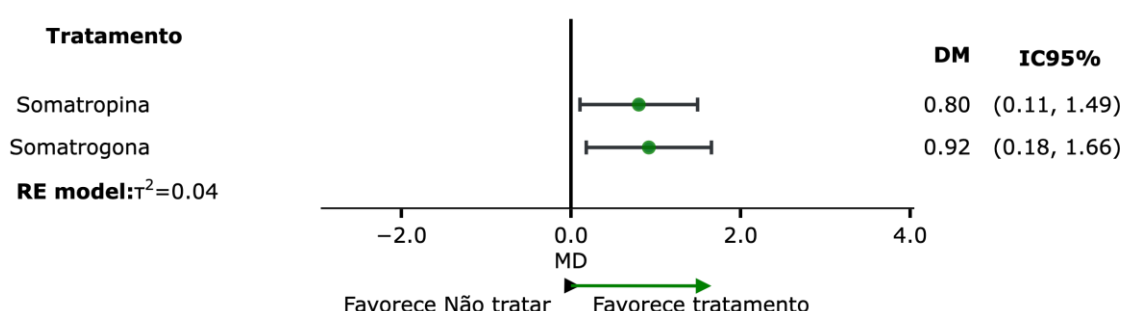
Embora os estudos identificados tenham empregado diferentes esquemas posológicos de somatropina, considerou-se clinicamente plausível agrupá-los em um único nó da rede. A dose de 15 UI/m<sup>2</sup>/semana utilizada por Soliman e Abdul Khadir (1996), quando convertida para mg/kg/semana considerando parâmetros antropométricos plausíveis para crianças da faixa etária avaliada, corresponde aproximadamente a 0,19-0,21 mg/kg/semana, valor intermediário entre as doses de 0,175 mg/kg/semana e 0,24 mg/kg/semana utilizadas nos demais ECRs. Assim, embora diferenças de dose possam contribuir para heterogeneidade clínica, não foram consideradas suficientes, isoladamente, para inviabilizar o pressuposto de transitividade. Permanecem, contudo, incertezas relacionadas principalmente às diferenças nos critérios diagnósticos e na gravidade da DGH entre os estudos.

No estudo conduzido no Japão, a somatropina foi administrada na dose de 0,175 mg/kg/semana, inferior à dose de 0,24 mg/kg/semana utilizada nos estudos globais, por corresponder à posologia aprovada localmente para o tratamento da DGH pediátrica. Assim, a diferença de dose decorre de particularidades regulatórias e dos regimes terapêuticos estabelecidos nas diferentes jurisdições, e não de uma modificação da dose realizada especificamente no contexto do ensaio. Embora a dose da somatropina possa atuar como potencial modificador de efeito sobre o crescimento, as doses utilizadas nos estudos situam-se em uma faixa clinicamente próxima e representam esquemas terapêuticos aprovados para a mesma indicação, sendo considerado plausível o agrupamento da somatropina em um único nó da rede. Essa diferença foi, contudo, considerada como potencial fonte de heterogeneidade clínica e incerteza quanto ao pressuposto de transitividade. Nesse sentido, o PROPONENTE realizou análises de sensibilidade, demonstrando que a exclusão do estudo de

Horikawa não afeta a direção das estimativas. Não foram feitas novas análises de sensibilidade pelo PARECERISTA.

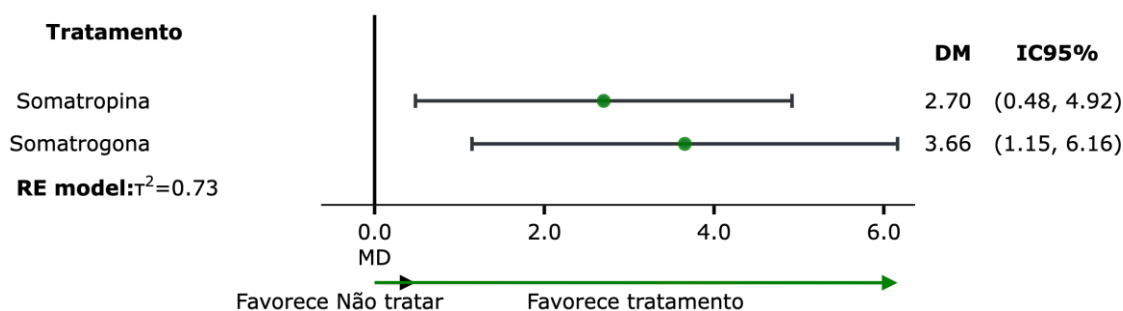
Para o desfecho de **escore Z da altura**, a somatrogona foi superior ao não tratamento, com uma diferença média (DM) de 0,92 (IC95% 0,18 a 1,66) em doze meses (**Figura 4**). Este resultado está clinicamente coerente com os ECRs diretos: somatrogona tem desempenho semelhante à somatropina, enquanto ambas apresentam benefício em relação ao não tratamento.

**Figura 4.** Forest plot da comparação dos PARECERISTAS para o desfecho de escore Z de altura.



Para o desfecho de **velocidade de crescimento anual**, a comparação indireta (**Figura 5**) indicou benefício estatisticamente significativo da somatrogona em relação ao não tratamento. A somatrogona apresentou DM de 3,66 cm/ano (IC95% 1,15 a 6,16); para fins de referência, a somatropina apresentou DM de 2,70 cm/ano (IC95% 0,48 a 4,92), quando comparada ao não tratamento. Embora não seja a comparação de interesse, cabe destacar que a somatrogona versus somatropina resultou em DM de 0,96 cm/ano (IC95%: -0,21 a 2,12), ou seja, sem diferença estatisticamente significativa. Semelhantemente, a somatrogona demonstrou benefício não diferente estatisticamente da somatropina.

**Figura 5.** Forest plot da comparação dos PARECERISTAS para o desfecho velocidade de crescimento anual.



O **Quadro 13** a seguir apresenta uma síntese descritiva dos resultados dos estudos incluídos como evidência complementar. Estes resultados contribuem principalmente para a caracterização da efetividade e da segurança da somatogona em condições de prática clínica, bem como para a avaliação da persistência do tratamento e da imunogenicidade. De modo geral, os estudos apresentaram resultados consistentes com os ensaios clínicos, demonstrando manutenção do ganho em crescimento linear e perfil de segurança semelhante ao da somatropina, sem identificação de novos sinais de segurança.

**Quadro 13.** Síntese descritiva da evidência complementar dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA

| Estudo<br>(Autor, ano)         | Principais resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Conclusão dos autores e limitações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Moutafi et al.<br>(2026)(48)   | O escore Z da altura melhorou ao longo do seguimento nos grupos somatrogona semanal e rhGH diária, <b>sem diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos nos tempos avaliados</b> . Aos 12 meses, o escore Z da altura foi $-1,42 \pm 0,43$ com somatrogona e $-1,57 \pm 0,51$ com rhGH diária ( $p=0,417$ ), e o escore Z da velocidade de crescimento foi $1,36 \pm 0,71$ versus $2,06 \pm 1,53$ ( $p=0,141$ ), respectivamente. Aos 18 meses, entre os pacientes com dados disponíveis ( $n=5$ por grupo), o escore Z da altura foi $-1,19 \pm 0,24$ versus $-1,00 \pm 0,33$ ( $p=0,327$ ) e o escore Z da velocidade de crescimento, $1,70 \pm 0,97$ versus $1,60 \pm 0,35$ ( $p=0,840$ ). Nenhum paciente descontinuou o tratamento devido a eventos adversos.       | Os autores concluíram que a somatrogona foi efetiva e bem tolerada, com melhora sustentada do crescimento e resultados semelhantes aos da rhGH diária. Destacaram, contudo, aumento do escore Z do índice de massa corporal no grupo somatrogona, que requer confirmação. As principais limitações foram o delineamento retrospectivo e não randomizado, a amostra pequena ( $n=30$ ) e a redução expressiva do número de pacientes com seguimento mais longo.                                                          |
| Küçük et al.<br>(2026)(49)     | Aos 12 meses, a mudança média no escore Z da altura foi de $0,6 \pm 0,3$ no grupo que iniciou somatrogona, $0,7 \pm 0,3$ no grupo que mudou de somatropina para somatrogona e $0,7 \pm 0,4$ no grupo somatropina; as velocidades de crescimento foram, respectivamente, $10,0 \pm 1,9$ , $9,1 \pm 1,7$ e $9,8 \pm 1,9$ cm/ano. Entre os 38 pacientes expostos à somatrogona, 15,8% ( $n=6$ ) apresentaram IGF-1 SDS $>+2$ . Eventos adversos relacionados ao tratamento foram relatados em 50% ( $n=19$ ) dos pacientes com somatrogona, principalmente dor no local da injeção ( $n=10$ ); não foram relatados eventos relacionados ao tratamento no grupo somatropina. Todos os eventos foram leves e transitórios, sem eventos adversos graves ou descontinuações por eventos adversos. | Os autores concluíram que <b>a somatrogona semanal apresentou resultados de crescimento comparáveis aos da somatropina diária em 6 e 12 meses, com perfil de segurança de curto prazo considerado aceitável</b> . As limitações incluíram estudo de centro único, pequeno tamanho amostral ( $n=58$ ), ausência de randomização e curto período de acompanhamento. Os achados de segurança devem ser interpretados com cautela diante da diferença na frequência de eventos relacionados ao tratamento entre os grupos. |
| Katsoudas et al.<br>(2025)(50) | Após seis meses, o ganho de altura foi de $4,58 \pm 1,18$ cm com somatrogona e $4,41 \pm 0,87$ cm com GH diário ( $p=0,718$ ). A mudança no escore Z da altura foi de $0,31 \pm 0,18$ versus $0,33 \pm 0,32$ , respectivamente ( $p=0,886$ ). No grupo somatrogona, o escore Z da altura melhorou de $-2,30 \pm 0,46$ para $-1,98 \pm 0,36$ ( $p<0,001$ ). As reações e a dor no local da injeção foram descritas como leves e mais frequentes com somatrogona, sem descontinuações por eventos adversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Os autores concluíram que <b>somatrogona semanal e GH diário produziram melhora do crescimento, sem diferenças entre os grupos em seis meses, e apresentaram perfis de segurança de curto prazo semelhantes</b> . As principais limitações foram o delineamento retrospectivo, o tamanho amostral muito reduzido ( $n=20$ ; 10 por grupo), o seguimento de apenas seis meses e a ausência de mensuração objetiva da adesão.                                                                                             |
| Zhao et al.<br>(2025)(51)      | Em pacientes com DGH idiopática acompanhados até a altura adulta, <b>a altura adulta média foi maior entre os tratados com rhGH (<math>169,50 \pm 6,93</math> cm) do que entre os não tratados (<math>165,54 \pm 7,59</math> cm; <math>p=0,006</math>)</b> . O escore Z da altura adulta foi $-0,45$ ( $-0,94$ a $0,05$ ) versus $-0,62$ ( $-1,62$ a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Os autores concluíram que o tratamento com rhGH melhora a altura adulta e o ganho no escore Z da altura em pacientes com DGH idiopática</b> . Como estudo observacional, a comparação entre tratados e não tratados está sujeita a confundimento e viés de seleção; houve ainda                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | <p>-0,12; p=0,003), e o ganho no escore Z da altura foi 2,10 (1,69 a 2,63) versus 1,76 (0,97 a 2,59; p=0,01). Em análise multivariada, o tratamento com rhGH permaneceu associado a maior escore Z da altura adulta (<math>\beta</math>=0,41; IC95%: 0,14 a 0,69; p=0,003).</p>                                                                                                                                                                                                                        | <p>diferenças basais, incluindo maior pico de GH no grupo tratado.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Maniatis et al.<br/>(2022)(52)</p> | <p>Durante o tratamento, 54,0% (47/87) dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso com somatrogona e 44,2% (38/86) com somatropina. Dor no local da injeção ocorreu em 14,9% versus 12,8%, hematoma no local da injeção em 4,6% versus 9,3%, nasofaringite em 6,9% versus 5,8% e cefaleia em 6,9% versus 5,8%, respectivamente. <b>Não ocorreram eventos adversos graves ou severos.</b> Um paciente (1,1%) descontinuou durante o uso de somatrogona devido à dor no local da injeção</p> | <p><b>Os autores consideraram a somatrogona geralmente bem tolerada e com perfil de segurança semelhante ao da somatropina diária.</b> O desenho crossover, a exposição de apenas 12 semanas a cada tratamento e a inclusão de pacientes previamente tratados com somatropina limitam a avaliação de eventos adversos de longo prazo e sua comparabilidade com os ECRs de eficácia de maior duração.</p> |

### Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

Não foram identificados ECR comparando diretamente a somatrogona ao não tratamento ou placebo. Dessa forma, a estimativa do efeito clínico para a comparação de interesse foi obtida por meio de uma meta-análise em rede, utilizando a somatropina como comparador comum. A rede foi composta por quatro ECRs, totalizando 312 participantes, incluindo três estudos que compararam somatrogona versus somatropina e um estudo que comparou somatropina versus não tratamento. A evidência disponível restringiu-se aos desfechos primários de eficácia avaliados após 12 meses de seguimento (escore Z da altura e velocidade de crescimento), não sendo possível realizar comparação indireta para qualidade de vida, maturação óssea ou desfechos de segurança.

Na comparação indireta entre somatrogona e não tratamento, observou-se benefício estatisticamente significativo para ambos os desfechos avaliados. **A somatrogona aumentou o escore Z da altura em 0,92 desvios-padrão (DM = 0,92; IC95%: 0,18 a 1,66) e promoveu incremento da velocidade de crescimento de 3,66 cm/ano (DM = 3,66 cm/ano; IC95%: 1,15 a 6,16) em relação ao não tratamento.** Esses resultados sugerem que a reposição com somatrogona melhora o crescimento linear quando comparada à ausência de tratamento, resultado biologicamente plausível e consistente com o efeito esperado da terapia de reposição de hormônio do crescimento.

Na comparação direta entre somatrogona e somatropina, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para escore Z da altura (DM = 0,12) nem para velocidade de crescimento (DM = 0,96 cm/ano; IC95%: -0,21 a 2,12), sugerindo eficácia semelhante entre os dois tratamentos no horizonte de 12 meses. Em conjunto, os resultados indicam benefício da somatrogona em relação ao não tratamento, porém sustentado por evidência indireta de muito baixa certeza, o que reduz a confiança na magnitude do efeito estimado.

As evidências complementares provenientes de estudos observacionais corroboraram os achados dos ensaios clínicos quanto à efetividade e ao perfil de segurança da somatrogona.

### 5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

**Quadro 14.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

| Critérios                     | PROPONENTE                                   | Análise da proposta | PARECERISTA                                  |
|-------------------------------|----------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|
| <b>Ferramenta</b>             | Risk of Bias da Cochrane, versão 2.0 (RoB 2) | Adequado.           | Risk of Bias da Cochrane, versão 2.0 (RoB 2) |
| <b>Revisores envolvidos</b>   | Dois revisores de modo independente.         | Adequado.           | Um revisor                                   |
| <b>Resolução divergências</b> | Consenso ou terceiro revisor                 | Adequado.           | Um revisor                                   |

### Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Sem comentários adicionais.

**Figura 6.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE

| Unique ID                | Study ID | Experimental       | Comparator         | Outcome        | Weight | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |                                                |
|--------------------------|----------|--------------------|--------------------|----------------|--------|----|----|----|----|----|---------|------------------------------------------------|
| Zelinska2017_NCT01592500 |          | Somatrogona        | Somatropina_padrao | VC_anual       | 1      | !  | +  | +  | +  | +  | !       | Low risk                                       |
| Zelinska2017_NCT01592500 |          | Somatrogona        | Somatropina_padrao | Altura_escoreZ | 1      | !  | +  | +  | +  | +  | !       | Some concerns                                  |
| Deal2022_HV_NCT02968004  |          | Somatrogona        | Somatropina_padrao | VC_anual       | 1      | +  | +  | +  | +  | +  | +       | High risk                                      |
| Deal2022_alt_NCT02968004 |          | Somatrogona        | somatropina_padrao | Altura_escoreZ | 1      | +  | +  | +  | +  | +  | +       |                                                |
| Horikawa_HV_NCT03874013  |          | Somatrogona        | Somatropina_reduz  | VC_anual       | 1      | !  | +  | +  | +  | +  | !       | D1: Randomisation process                      |
| Horikawa_alt_NCT03874013 |          | Somatrogona        | Somatropina_reduz  | Altura_escoreZ | 1      | !  | +  | +  | +  | +  | !       | D2: Deviations from the intended interventions |
| Soliman_HV_NCTNI         |          | Somatropina_padrao | Não Tratamento     | VC_anual       | 1      | !  | !  | +  | +  | !  | !       | D3: Missing outcome data                       |
| Soliman_altu_NCTNI       |          | Somatropina_padrao | Não Tratamento     | Altura_escoreZ | 1      | !  | !  | +  | +  | !  | !       | D4: Measurement of the outcome                 |
|                          |          |                    |                    |                |        |    |    |    |    |    |         | D5: Selection of the reported result           |

**Figura 7.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

| Autor et al., (ano)   | Desfecho                  | Intervenção | Comparador  | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Geral |
|-----------------------|---------------------------|-------------|-------------|----|----|----|----|----|-------|
| Zelinska et al. 2017  | Velocidade de crescimento | Somatrogona | Somatropina | !  | +  | +  | !  | +  | !     |
| Zelinska et al. 2017  | Escore Z de altura        | Somatrogona | Somatropina | !  | +  | +  | !  | +  | !     |
| Horikawa et al. 2022  | Velocidade de crescimento | Somatrogona | Somatropina | !  | +  | +  | !  | +  | !     |
| Horikawa et al. 2022  | Escore Z de altura        | Somatrogona | Somatropina | !  | +  | +  | !  | +  | !     |
| Deal et al. 2022      | Velocidade de crescimento | Somatrogona | Somatropina | +  | +  | +  | !  | +  | !     |
| Deal et al. 2022      | Escore Z de altura        | Somatrogona | Somatropina | +  | +  | +  | !  | +  | !     |
| Soliman e Khadir 1996 | Velocidade de crescimento | Somatrogona | Somatropina | !  | +  | +  | !  | !  | !     |
| Soliman e Khadir 1996 | Escore Z de altura        | Somatrogona | Somatropina | !  | +  | +  | !  | !  | !     |

#### Domínios:

**D1:** Viés do processo de randomização

**D2:** Viés devido a desvios das intervenções pretendidas

**D3:** Viés devido a dados faltantes dos desfechos

**D4:** Viés na mensuração dos desfechos

**D5:** Viés na seleção dos resultados relatados

#### Julgamentos:

! Baixo risco

! Algumas preocupações

! Alto risco

### Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Os PARECERISTAS avaliaram o risco de viés dos ECRs incluídos para os desfechos velocidade de crescimento e escore Z da altura por meio da ferramenta RoB 2.0. De modo geral, as principais limitações identificadas estiveram relacionadas ao processo de randomização e à mensuração dos desfechos.

No domínio referente ao processo de randomização, Zelinska et al. (2017) foi classificado como de

alto risco de viés devido a um erro no procedimento de randomização dos primeiros participantes incluídos, reconhecido pelos próprios autores, que resultou em distribuição inesperadamente desigual de características prognósticas entre os grupos. Em Horikawa et al. (2022), embora a randomização tenha sido realizada por sistema eletrônico, observou-se desequilíbrio na distribuição etária entre os grupos, com maior proporção de participantes com idade superior a sete anos no grupo somatropina, acompanhado de diferenças nas características antropométricas basais. Em Soliman e Abdul Khadir (1996), o método empregado para geração e ocultação da sequência de alocação não foi descrito de forma suficiente, impossibilitando a avaliação adequada da integridade do processo de randomização. Por outro lado, Deal et al. (2022) descreveu randomização estratificada e realizada por sistema eletrônico, sem evidências de problemas relevantes nesse domínio.

Foram também identificadas preocupações quanto à mensuração dos desfechos. Tanto a velocidade de crescimento quanto o escore Z da altura dependem da mensuração da altura dos participantes e, portanto, da avaliação realizada por pesquisadores ou avaliadores do estudo. Em Horikawa et al. (2022) e Deal et al. (2022), a altura foi mensurada com estadiômetro calibrado e foram realizadas três leituras independentes em cada visita; contudo, não foi informado se os responsáveis pela mensuração estavam cegados quanto à intervenção recebida pelos participantes, nem foram apresentados detalhes adicionais sobre a independência dos avaliadores durante essa etapa. Em Zelinska et al. (2017), não foram descritos de forma suficiente os procedimentos utilizados para mensuração da altura ou o cegamento dos avaliadores. Considerando o delineamento aberto dos estudos e a possibilidade de influência do conhecimento da intervenção sobre a mensuração antropométrica, foram consideradas algumas preocupações quanto ao risco de viés nesse domínio. Em contraste, Soliman e Abdul Khadir (1996) informou que a altura foi determinada com estadiômetro por um avaliador independente treinado e calculada a partir da média de três mensurações, reduzindo as preocupações relacionadas à mensuração dos desfechos.

Não foram identificadas preocupações relevantes quanto a desvios das intervenções pretendidas ou dados faltantes dos desfechos. Quanto à seleção dos resultados relatados, os estudos contemporâneos apresentaram informações sobre o planejamento pré-especificado das análises. Entretanto, para Soliman e Abdul Khadir (1996), não foi identificado protocolo publicado ou plano de análise pré-especificado, gerando algumas preocupações quanto à possibilidade de seleção dos resultados relatados.

Assim, Zelinska et al. (2017), Horikawa et al. (2022) e Soliman e Abdul Khadir (1996) foram classificados como de alto risco de viés global, principalmente em decorrência das limitações relacionadas ao processo de randomização. Deal et al. (2022) foi classificado como apresentando algumas preocupações. Os julgamentos foram semelhantes para os desfechos velocidade de crescimento e escore Z da altura, uma vez que ambos são derivados da mensuração antropométrica da altura e estão sujeitos às mesmas limitações metodológicas.

#### **5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências**

**Quadro 15.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

| Avaliação da certeza da evidência da comparação indireta entre somatrogona e não tratamento da deficiência do hormônio de crescimento |           |         |                                  |                  |                        |            |                                            |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|----------------------------------|------------------|------------------------|------------|--------------------------------------------|----------------------|
| Desfecho (importância)                                                                                                                | N estudos | Desenho | Evidência direta (menor certeza) | Intransitividade | Incoerência            | Imprecisão | Efeito absoluto (IC95%)                    | Certeza da evidência |
| Velocidade de crescimento anual (cm/ano) em 52 semanas (CRÍTICO)                                                                      | 3         | ECR     | Baixa                            | Não grave        | Não grave <sup>a</sup> | Não grave  | DM 2,97 maior (1,43 maior para 4,52 maior) | ⊕⊕○○<br>Baixa        |
| Alteração na altura (SDS) em 52 semanas (CRÍTICO)                                                                                     | 3         | ECR     | Baixa                            | Não grave        | Não grave <sup>a</sup> | Não grave  | DM 0,79 maior (0,19 maior para 1,39 maior) | ⊕⊕○○<br>Baixa        |

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado, IC: intervalo de confiança

Explicações:

a. Não houve rebaixamento por incoerência, pois a rede não apresentou loop fechado para comparar as estimativas direta e indireta.

**Quadro 16.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA

| Desfecho                                       | Comparação                       | Efeito relativo/estimativa de efeito (IC95%)    | Certeza preliminar direta | Intransitividade         | Certeza preliminar indireta | Imprecisão         | Certeza final na evidência |
|------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Escore Z de altura em 12 meses (DM)            | <b>Somatrogona vs não tratar</b> | <b>DM 0,92 maior (IC95% 0,18 a 1,66)</b>        | -                         | <b>grave<sup>d</sup></b> | <b>Muito baixa</b>          | <b>não grave</b>   | <b>Muito baixa</b><br>⊕○○○ |
|                                                | Somatropina vs não tratar        | DM 0,80 maior (IC95% 0,11 a 1,49)               | Baixa <sup>a</sup>        | -                        | Baixa                       | não grave          | Baixa<br>⊕⊕○○              |
|                                                | Somatrogona vs somatropina       | DM 0,12 (IC95% -0,13 a 0,37)                    | Moderada <sup>b</sup>     | -                        | Moderada                    | grave <sup>e</sup> | Baixa<br>⊕⊕○○              |
| Velocidade de crescimento em 12 meses (cm/ano) | <b>Somatrogona vs não tratar</b> | <b>DM 3,66 cm/ano maior (IC95% 1,15 a 6,16)</b> | -                         | <b>grave<sup>d</sup></b> | <b>Muito baixa</b>          | <b>não grave</b>   | <b>Muito baixa</b><br>⊕○○○ |
|                                                | Somatropina vs não tratar        | DM 2,70 cm/ano maior (IC95% 0,48 a 4,92)        | Baixa <sup>a</sup>        | -                        | Baixa                       | não grave          | Baixa<br>⊕⊕○○              |
|                                                | Somatrogona vs somatropina       | DM 0,96 cm/ano (IC95% -0,21 a 2,12)             | Baixa <sup>c</sup>        | -                        | Moderada                    | grave <sup>e</sup> | Baixa<br>⊕⊕○○              |

a. Rebaixada em dois níveis devido a limitações metodológicas importantes no único estudo contribuinte, classificado como de alto risco de viés, particularmente pela ausência de descrição adequada do processo de randomização.

- b. Rebaixada em um nível devido a limitações metodológicas nos estudos contribuintes, relacionadas principalmente ao processo de randomização e à ausência de informações suficientes sobre o cegamento dos avaliadores responsáveis pela mensuração da altura.
- c. Rebaixada em dois níveis devido a limitações metodológicas nos estudos contribuintes e à inconsistência entre as estimativas de efeito (efeitos diretos variavam de -0,60 a +1,79 cm/ano), com heterogeneidade relevante entre os estudos.
- d. A certeza da evidência indireta partiu da menor certeza preliminar das comparações diretas que compõem o principal caminho indireto e foi adicionalmente rebaixada em um nível por intransitividade, devido a diferenças em potenciais modificadores de efeito entre os estudos, particularmente quanto à definição e à gravidade da DGH, ao contexto clínico e temporal e aos esquemas posológicos de somatropina.
- e. Rebaixada em um nível por imprecisão, uma vez que o intervalo de confiança abrange o efeito nulo e magnitudes de efeito potencialmente distintas quanto à relevância clínica, não permitindo concluir com segurança sobre a existência ou magnitude de diferença entre os tratamentos.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

### Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

A avaliação da certeza das evidências pelo método GRADE, realizada pelo PARECERISTA, indicou certeza **muito baixa para os efeitos da somatrogona em comparação ao não tratamento, tanto para o escore Z da altura quanto para a velocidade de crescimento. A comparação indireta favoreceu a somatrogona, com aumento médio de 0,92 no escore Z da altura (IC95% 0,18 a 1,66) e de 3,66 cm/ano na velocidade de crescimento (IC95% 1,15 a 6,16) em relação ao não tratamento.** A certeza das estimativas foi reduzida por limitações relacionadas ao risco de viés das evidências que compõem o caminho indireto e à intransitividade da rede.

Quanto ao risco de viés, a evidência direta que conecta a somatropina ao não tratamento foi proveniente de um único ECR, Soliman e Abdul Khadir (1996), classificado como de alto risco de viés, principalmente pela ausência de descrição adequada dos métodos de geração e ocultação da sequência de randomização e pela ausência de protocolo ou plano de análise pré-especificado. Entre os ECRs que compararam somatrogona à somatropina, também foram identificadas limitações no processo de randomização, incluindo o comprometimento da randomização em Zelinska et al. (2017) e o desequilíbrio basal quanto à idade em Horikawa et al. (2022). Adicionalmente, a ausência de informações suficientes sobre o cegamento dos avaliadores responsáveis pela mensuração da altura gerou preocupações quanto à mensuração dos desfechos, uma vez que tanto a velocidade de crescimento quanto o escore Z da altura dependem de medidas antropométricas realizadas pelo avaliador.

Para a velocidade de crescimento, observou-se ainda heterogeneidade entre os resultados dos estudos que compararam diretamente somatrogona e somatropina, com estimativas de efeito de magnitudes e direções distintas e  $\tau^2$  de 0,73. As diferenças entre os estudos quanto à dose de somatropina, particularmente a menor dose utilizada no estudo japonês de Horikawa et al. (2022), constituem uma possível fonte de heterogeneidade. Contudo, a análise de sensibilidade com exclusão desse estudo realizada pelo PROPONENTE manteve a direção e a interpretação geral dos resultados. Para o escore Z da altura, a heterogeneidade foi menor ( $\tau^2 = 0,04$ ), não sendo considerada suficientemente importante para rebaixamento adicional da certeza por inconsistência.

A intransitividade foi considerada uma limitação relevante para a comparação entre somatrogona e não tratamento, uma vez que essa estimativa depende exclusivamente do caminho indireto somatrogona-somatropina-não tratamento. O único elo com o não tratamento foi informado por um estudo de 1996 que avaliou pacientes com DGH parcial, segundo critérios diagnósticos e em contexto clínico e temporal distintos daqueles dos ECRs contemporâneos de somatrogona. Foram também observadas diferenças nos critérios de definição e gravidade da DGH e nos esquemas posológicos de somatropina, fatores potencialmente modificadores do efeito sobre o crescimento. Assim, permanece incerteza quanto à comparabilidade das populações e à validade do transporte dos efeitos ao longo da rede.

Nas comparações entre somatrogona e somatropina, não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas para os desfechos de crescimento avaliados. Para a velocidade de crescimento, a diferença média foi de 0,96 cm/ano (IC95% -0,21 a 2,12), enquanto, para o escore Z da altura, a diferença estimada foi de aproximadamente 0,12 SDS (IC95% -0,13 a 0,37). Esses resultados são compatíveis com eficácia semelhante entre os tratamentos.

Por fim, considerando a ausência de loops fechados na rede de evidências, não foi possível avaliar a incoerência entre estimativas diretas e indiretas. Para as comparações informadas por evidência direta, a certeza preliminar foi avaliada considerando risco de viés, inconsistência, evidência indireta e viés de publicação. Para a comparação entre somatrogona e não tratamento, informada exclusivamente por evidência indireta, a certeza preliminar foi determinada a partir da comparação direta de menor certeza no caminho indireto e posteriormente avaliada quanto à intransitividade. A imprecisão foi avaliada para a estimativa final de efeito.

## 5.6 Discussão e conclusões

**Quadro 17.** Componentes da discussão e das conclusões.

| Componente                  | PROPONENTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Análise da proposta |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Sumário da evidência</b> | <p>Em termos de eficácia as evidências clínicas sintetizadas indicam maior eficácia clínica da somatrogona em injeções semanais em crianças com DGH, promovendo maior crescimento em termos de VC anual e escore Z altura quando comparada a crianças não tratadas. O resultado da comparação indireta mostra que participantes tratados com somatrogona apresentaram VC anual significativamente maior quando comparados aos participantes não tratados, com diferença média de 2,97 cm/ano (IC95%: 1,43 a 4,52). Da mesma forma, o resultado da comparação indireta mostrou que os pacientes tratados com somatrogona apresentaram um aumento médio estatisticamente significativo no escore Z de altura em relação aos não tratados, com diferença média de 0,79 (IC95%: 0,19 a 1,39). Para ambos os desfechos, as diferenças médias foram estatisticamente significantes em favor da intervenção com somatrogona, sendo que essas diferenças representam relevância clínica, apesar das diretrizes médicas consultadas não terem definidos parâmetros clínicos de forma explícita.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20262000358_PTC - Revisão Sistemática, páginas 54 e 55]</p> | Adequado.           |
| <b>Limitações</b>           | <p>As evidências apresentam algumas limitações, relacionadas à ausência de estudos primários empregando a comparação de interesse (i.e., somatrogona vs não tratar), e à consequente necessidade de realizar análises de comparação indireta. Cabe ressaltar que o comparador do presente PTC foi definido, considerando-se a perspectiva do sistema de saúde suplementar. Como o tratamento com somatropina é amplamente</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Adequado.           |

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | <p>difundido na prática clínica, inclusive recomendado no PCDT para deficiência do hormônio de crescimento do Ministério da Saúde (46) apenas o estudo publicado por Solimon et al., (1996) (74), comparando somatropina com ausência de tratamento específico para a DGH foi identificado na literatura científica. Esse estudo apresentou limitações metodológicas, o que acarretou restrição dos desfechos avaliados e maior rebaixamento da certeza da evidência. Assim, a interpretação da evidência principal por comparação indireta deve ser complementada pela evidência adicional apresentada, que sintetiza o conjunto de evidências mais representativas da avaliação da eficácia e segurança da somatrogona. Essa análise complementar identificou resultados comparáveis de eficácia, segurança, qualidade de vida e taxa de adesão entre somatrogona e somatropina, com menor carga da doença no uso da somatrogona.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20262000358_PTC - Revisão Sistemática, página 55]</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Conclusões</b> | <p>As evidências clínicas sintetizadas neste PTC indicam maior eficácia da somatrogona administrada em injeções semanais em crianças com DGH, promovendo aumento da VC anual e escore Z da altura, quando comparada ao não tratamento da condição clínica. Contudo essa evidência foi limitada pela escassez de estudos que avaliaram o comparador de interesse, ou seja, o não tratamento dos pacientes diagnosticados com DGH. Isso ocorre porque as principais evidências disponíveis na literatura dizem respeito às comparações entre somatrogona e somatropina, o tratamento padrão da DGH, inclusive com recomendação pelo próprio Ministério da Saúde no PCDT para deficiência do hormônio de crescimento.</p> <p>A maior conveniência posológica, aliada à ausência de evidências sobre o perfil de segurança em relação à somatropina de uso diário, sustenta o potencial da somatrogona como alternativa terapêutica para reduzir a carga do tratamento, melhorar a qualidade de vida e favorecer a adesão, o que pode resultar em maior efetividade na prática clínica. Ou seja, a empresa está propondo a disponibilidade de um tratamento eficaz e seguro para os pacientes com DGH e que, quando diagnosticados, não têm acesso a um tratamento medicamento no âmbito do sistema de saúde suplementar.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20262000358_PTC - Revisão Sistemática, página 57]</p> | <p>Parcialmente adequado. A afirmação de “ausência de evidências sobre o perfil de segurança em relação à somatropina” não está adequada, uma vez que existem estudos comparativos diretos entre somatrogona e somatropina que avaliaram segurança; o mais apropriado seria afirmar que não foram identificadas diferenças relevantes no perfil de segurança, considerando as limitações da evidência disponível. Por fim, embora a administração semanal possa reduzir a carga do tratamento e potencialmente favorecer a adesão, as afirmações de melhora da qualidade de vida,</p> |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                        |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | maior adesão e consequente maior efetividade na prática clínica não foram diretamente demonstradas pelas evidências de eficácia sintetizadas e devem ser apresentadas como benefícios potenciais, e não como conclusões estabelecidas. |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões |
|------------------------------------------------------|
| Sem comentários adicionais.                          |

## 5.7 Elementos pós-texto

**Quadro 18.** Componentes dos elementos pós-texto

| Elemento                                   | PROPONENTE    | Análise da proposta                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Declaração de conflito de interesse</b> | Não se aplica | A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento. |
| <b>Referências</b>                         | Adequado.     | Adequado.                                                                                                                                                 |

| Comentários gerais sobre os elementos pós-texto |
|-------------------------------------------------|
| Sem comentários adicionais.                     |

## 6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas <sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

( ) Custos (análise parcial)

( ) Custo-efetividade

(X) Custo-*utility*

( ) Custo-benefício

( ) Custo-minimização

| Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| O PROPONENTE realizou uma análise de custo-utilidade, expressando os benefícios em anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), abordagem alinhada às Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde e coerente com o objetivo do estudo. |

### 6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 23**.

**Quadro 19.** Parâmetros da avaliação econômica.

| Parâmetro                 | PROponente                                                                                                                                                        | Análise da proposta                                                                                                                     |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Perspectiva</b>        | Saúde suplementar (ANS)                                                                                                                                           | Adequado.                                                                                                                               |
| <b>Horizonte temporal</b> | Lifetime (vida inteira), até os 90 anos de idade (83 ciclos anuais).                                                                                              | Adequado. O horizonte captura os efeitos do tratamento durante a infância e adolescência e suas repercussões na vida adulta.            |
| <b>População-alvo</b>     | Crianças ≥3 anos e adolescentes <18 anos com deficiência do hormônio do crescimento (DGH), idade média inicial de 7 anos.<br><br>A altura inicial média da coorte | Adequado.<br><br>A idade inicial de 7 anos representa a idade média da coorte hipotética e não implica restrição da população elegível. |

|                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                               | simulada (105,48 cm) foi definida com base no escore Z de altura de -2,94 do ECR e nas curvas de crescimento da OMS.                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Tecnologia</b>                                                             | Somatrogona (Genryzon®), 0,66 mg/kg/semana, administração subcutânea semanal até os 18 anos de idade.                                                                                                                                 | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Comparador</b>                                                             | Melhor cuidado de suporte (ausência de terapia de reposição com hormônio do crescimento).                                                                                                                                             | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Taxa de desconto anual</b>                                                 | 5% para custos e desfechos de acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.                                                                                                                                          | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Desfechos de saúde</b>                                                     | Anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs).                                                                                                                                                                                        | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Mensuração da efetividade</b>                                              | As medidas de efetividade foram o escore Z de altura e a velocidade de crescimento. Foram usados dados da revisão sistemática com meta-análise indireta apresentada no PTC, complementada por estudos de extensão e revisões rápidas. | Parcialmente adequado.<br><br>As fontes de efetividade foram claramente descritas, fundamentadas em revisão sistemática com comparação indireta.<br><br>A evolução da velocidade de crescimento e do escore Z após o período coberto pelos estudos clínicos (5 anos) foi baseada em opinião de especialistas, devido à ausência de evidências de longo prazo.                                                                 |
| <b>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utility)</b> | Utilidades derivadas do estudo de Christensen et al. (2007), obtidas por EQ-5D-3L em adultos da população geral do Reino Unido, atribuídas segundo o escore Z da altura.                                                              | Parcialmente adequado.<br><br>Os métodos e a fonte foram claramente descritos e justificados pela ausência de estudos em crianças com DGH. Entretanto, a população utilizada difere da população-alvo da análise.<br><br>Além disso, o modelo considera basicamente a relação entre altura e qualidade de vida, não incorporando outros aspectos clínicos da reposição de GH, eventos adversos ou outras repercussões da DGH. |
| <b>Estimativa de recursos e custos</b>                                        | Custos médicos diretos: medicamento, consultas, exames laboratoriais, exames de imagem, acompanhamento especializado e                                                                                                                | Adequado.<br><br>As fontes de dados e os métodos empregados para estimar o consumo de                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | <p>psicoterapia. Fontes principais: painel D-TISS (ANS) e CMED.</p> <p>O modelo considerou custos médicos diretos sob a perspectiva da ANS, incluindo aquisição da somatrogona, exames diagnósticos (p.ex., RMN, testes de estímulo para GH, dosagem de GH, IGF-1, radiografia), consultas com especialista, exames laboratoriais, monitoramento clínico e acompanhamento psicoterápico. O custo anual do acompanhamento clínico da coorte tratada foi estimado em R\$ 906,05 por paciente, incluindo três consultas com especialista (R\$ 327,78), IGF-1 (R\$ 30,10), radiografia de mãos e punhos (R\$ 41,46), glicemia (R\$ 3,98), função tireoidiana (R\$ 21,55) e acompanhamento psicoterápico (R\$ 481,18). Para a coorte de melhor cuidado de suporte, foi considerado apenas acompanhamento psicoterápico, com custo anual de R\$ 1.306,06. O custo anual da somatrogona variou conforme a idade e o peso, iniciando em R\$ 32.797,07 aos 7 anos (após ajuste por adesão e redução de dose) e aumentando progressivamente durante o tratamento.</p> | <p>recursos e atribuir custos foram descritos de forma transparente.</p> <p>O acompanhamento clínico da coorte tratada foi fundamentado nas recomendações do PCDT de Deficiência do Hormônio do Crescimento/Hipopituitarismo e validado por especialista. Para o acompanhamento psicoterápico, assumiu-se a proporção de pacientes com ansiedade generalizada, baseada no estudo de caso-controle de Akaltun et al. (2018), enquanto a frequência de 52 sessões anuais foi assumida como premissa do modelo.</p> <p>As coortes foram modeladas considerando apenas custos relacionados ao acompanhamento psicoterápico, desconsiderando outras potenciais repercussões clínicas e econômicas da DGH não tratada, como complicações metabólicas, ósseas e cardiovasculares. Embora essa simplificação limite a representação integral da história natural da doença, foi considerada uma premissa conservadora para a avaliação da somatrogona, uma vez que pode subestimar os custos e as perdas em saúde associados ao não tratamento.</p> |
| <b>Unidade monetária</b> | Real (R\$).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Modelagem</b>         | Modelo de Markov em ciclos anuais, composto pelos estados “Tratado”, “Não tratado” e “Óbito”.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Inadequado.</p> <p>O tipo de modelo, sua estrutura e justificativa foram claramente apresentados, incluindo diagrama dos estados de saúde. Entretanto, a estrutura é simplificada, representando apenas três estados e sem possibilidade de transições entre “tratado” e “não tratado”. Embora o relatório informe que pacientes podem descontinuar a somatrogona durante o período de crescimento, a interrupção do</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | tratamento parece não alterar adequadamente a trajetória de crescimento (por exemplo com perda de resposta), o escore Z e os benefícios em saúde durante a infância e adolescência.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Pressupostos do modelo</b>                       | Idade inicial de 7 anos; tratamento até os 18 anos; manutenção da velocidade de crescimento da coorte tratada após interrupção do tratamento (premissa não reportada, mas implícita nos cálculos do modelo); mortalidade geral da população; manutenção do escore Z na coorte sem tratamento; velocidade de crescimento cinco anos informada por especialistas; utilidades dependentes exclusivamente do escore Z da altura, não relativas à pacientes com DGH; exclusão das complicações metabólicas, cardiovasculares e ósseas da DGH. | Parcialmente adequado.<br>Os pressupostos estruturais foram descritos de forma transparente e, em geral, justificados pela escassez de evidências. Entretanto, diversos dependem de opinião de especialistas, principalmente a evolução do crescimento após o período observado nos estudos clínicos e a trajetória da coorte sem tratamento. Além disso, o relatório não descreve como a descontinuação do tratamento antes dos 18 anos afeta a evolução do escore Z e dos benefícios clínicos, o que constitui uma importante incerteza estrutural. |
| <b>Métodos analíticos</b>                           | Foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Parcialmente adequado.<br>Não foram descritos procedimentos de validação interna ou externa do modelo.<br>Não foram avaliadas análises para heterogeneidade.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</b> | Modelo desenvolvido em Microsoft Excel®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Adequado.<br>Todos os dados e cálculos estão claramente explicitados.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| <b>Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>A avaliação econômica apresenta estrutura metodológica consistente com as Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, utilizando análise de custo-utilidade, perspectiva da saúde suplementar, horizonte de vida inteira, modelo de Markov e análises de sensibilidade determinística e probabilística. Os principais parâmetros utilizados foram claramente descritos e, em sua maioria, fundamentados na revisão sistemática da literatura com comparação indireta entre tratamentos e revisões rápidas específicas para subsidiar a modelagem. Uma limitação importante é que o modelo é composto pelos estados “Tratado”, “Não tratado” e</p> |

“Óbito”, sem transição entre os estados “Tratado” e “Não tratado”. Entretanto, trajetória de crescimento utilizada para parametrizar o modelo foi obtida a partir das médias de escore Z observadas ao longo do seguimento do estudo de extensão (publicada como resumo de congresso), calculadas com número decrescente de participantes em cada ano de acompanhamento. Embora o modelo considere descontinuação do tratamento para estimativa dos custos, não está descrito como essa interrupção modifica a trajetória de crescimento utilizada para estimar a efetividade. Dessa forma, permanece incerta a forma como os ganhos de crescimento é atribuída aos pacientes que descontinuam o tratamento antes da altura adulta.

Apesar de os dados iniciais de eficácia serem provenientes da comparação indireta conduzida, a evolução da velocidade de crescimento após o período observado nos ensaios clínicos (que foi de 5 anos) e a manutenção do escore Z na coorte sem tratamento foram baseadas em opinião de especialistas. Embora essa estratégia seja justificável diante da escassez de evidências, ela aumenta a dependência do modelo em relação a pressupostos não diretamente observados empiricamente.

Outra limitação importante refere-se às estimativas de utilidade. Os QALYs foram calculados a partir de uma associação entre escore Z de altura e valores de utilidade obtidos em adultos da população geral do Reino Unido, utilizando o instrumento EQ-5D-3L. Dessa forma, o modelo assume que a relação entre estatura e qualidade de vida observada nessa população é aplicável a crianças e adolescentes brasileiros com DGH. Nenhum ajuste nos valores de utilidade foi realizado para a população brasileira e/ou pediátrica. Além disso, a qualidade de vida é modelada apenas em função da altura, sem incorporar eventos adversos ou outras repercussões clínicas da doença.

Por fim, o consumo de recursos foi, em geral, fundamentado em diretrizes clínicas, literatura e validação por especialista. Entretanto, na coorte de melhor cuidado de suporte foram considerados apenas custos relacionados ao acompanhamento psicoterápico, sem representação de outras consequências clínicas potencialmente associadas à DGH não tratada. A ausência de tratamento pode estar relacionada não apenas ao comprometimento do crescimento e da estatura final, mas também a repercussões metabólicas, cardiovasculares, musculoesqueléticas e psicossociais, que podem gerar perda de qualidade de vida e utilização adicional de recursos de saúde. A não incorporação dessas consequências no modelo pode, portanto, subestimar simultaneamente os custos e a perda de qualidade de vida associados ao não tratamento e, consequentemente, subestimar os benefícios clínicos e econômicos da terapia com hormônio do crescimento.

## 6.2 Resultados

**Quadro 20.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

| Parâmetro                   | PROponente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Análise da proposta                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Parâmetros do estudo</b> | Como principais parâmetros, destacam-se idade inicial de 7 anos e altura inicial de 105,48 cm dos pacientes com DGH, escore Z inicial de -2,94 (mantido ao longo de todo o período para o grupo não tratado), velocidade de crescimento anual derivada da comparação indireta entre somatogona e melhor cuidado de suporte e opinião de especialista, além de utilidades estimadas a partir da relação entre escore Z da altura e | Parcialmente adequado.<br><br>Os principais parâmetros do modelo foram apresentados em tabelas, incluindo valores, fontes, intervalos e distribuições probabilísticas.<br><br>Entretanto, alguns parâmetros importantes de efetividade foram obtidos por por opinião de |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | EQ-5D-3L obtida por Christensen et al. (2007). Para a análise probabilística foram utilizadas distribuições Beta, Gamma, Normal e Uniforme.                                                                                                                                                                                             | especialistas, especialmente a evolução da velocidade de crescimento após cinco anos e a manutenção do escore Z na coorte sem tratamento.                                                                                             |
| <b>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</b> | <p>No caso-base, o custo total estimado foi de R\$ 564.752,60 para a somatrogona e R\$ 24.835,17 para o melhor cuidado de suporte, resultando em custo incremental de R\$ 539.917,43.</p> <p>A efetividade estimada foi de 16,19 versus 14,15 QALYs, correspondendo a ganho incremental de 2,04 QALYs e RCU de R\$ 264.692,16/QALY.</p> | <p>Adequado.</p> <p>Os custos e desfechos incrementais foram apresentados de forma clara.</p>                                                                                                                                         |
| <b>Análise de sensibilidade</b>                          | A avaliação incluiu análise de sensibilidade determinística (diagrama de tornado) e análise probabilística com 10.000 simulações de Monte Carlo. Os parâmetros com maior influência sobre a RCU foram as utilidades associadas ao escore Z, o custo da somatrogona e os parâmetros relacionados ao crescimento.                         | Adequado.                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Caracterização da heterogeneidade</b>                 | Não foram realizadas análises por subgrupos.                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Não adequado.</p> <p>Não foram avaliadas diferenças de custo-efetividade entre subgrupos clinicamente relevantes, como idade de início do tratamento, estágio puberal e gravidade da DGH ou potencial de crescimento residual.</p> |

| <b>Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Os resultados foram apresentados de forma clara e consistente com a estrutura do modelo. Contudo, sua interpretação deve considerar as incertezas relacionadas aos dados efetividade de longo prazo, benefício clínico após descontinuação, estimativas de utilidade e às premissas estruturais adotadas, que podem influenciar a estimativa da custo-efetividade da intervenção. |

**Quadro 21.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

| Item                      | QALY  | Diferença de efetividade | Custo             | Diferença de custo | RCEI              |
|---------------------------|-------|--------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| Somatrogona               | 16,19 |                          | R\$<br>564.752,60 |                    |                   |
| Melhor cuidado de suporte | 14,15 | 2,04                     | R\$<br>24.835,17  | R\$<br>539.917,43  | R\$<br>264.692,16 |

Legenda: QALY: Quality-adjusted life years ou anos de vida ajustados a qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental.

| Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo PROPONENTE |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sem comentários adicionais.                                                                       |

### 6.3 Discussão e conclusões

**Quadro 22.** Componentes da discussão e conclusões

| Componente                                                            | PROONENTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Análise da proposta                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Principais achados</b>                                             | Segundo o PROPONENTE, a somatrogona apresentou RCUI de R\$ 264.692,16/QALY, sendo uma alternativa custo-efetiva para pacientes pediátricos com DGH na saúde suplementar.                                                                                                                                   | Adequado.<br><br>Os resultados foram apresentados de forma clara e coerente com a estrutura do modelo.                                                                                                         |
| <b>Limitações</b>                                                     | O PROPONENTE reconhece limitações relacionadas à escassez de evidências sobre a história natural da DGH sem tratamento, ausência de dados de longo prazo e exclusão de algumas repercussões clínicas da doença, reconhecendo que essas simplificações podem subestimar os custos da coorte sem tratamento. | Parcialmente adequado.<br><br>Além dos aspectos discutidos pelo PROPONENTE, destaca-se que o modelo não incorpora como a descontinuação do tratamento antes da altura final afeta a trajetória de crescimento. |
| <b>Generalização dos achados</b><br><b>Implicações para a prática</b> | O PROPONENTE discute os resultados no contexto da incorporação da somatrogona ao Rol da ANS e da ausência de tratamento específico para DGH na saúde suplementar.<br><br>Os resultados não podem ser extrapolados para cenários em que a somatropina constitui o tratamento padrão, como ocorre no SUS.    | Adequado.                                                                                                                                                                                                      |

| <b>Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sem comentários adicionais.                                                                  |

## 6.4 Elementos pós-texto

**Quadro 23.** Elementos pós-texto

| <b>Critério</b>                            | <b>PROponente</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Análise da proposta</b>                                                                                                                                |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Declaração de conflito de interesse</b> | Não se aplica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento. |
| <b>Referências</b>                         | O estudo utiliza referências adequadas incluindo ensaios clínicos da somatrogona, avaliações econômicas prévias, dados da OMS, IBGE, CMED, D-TISS e literatura sobre qualidade de vida. Foram conduzidas três revisões rápidas específicas para fundamentar parâmetros do modelo (idade de início do tratamento, estrutura do modelo e utilidades). | Adequadas.                                                                                                                                                |

| <b>Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo PROPONENTE</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Sem comentários adicionais.                                                             |

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

## 7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

### 7.1 Métodos

**Quadro 24.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

| Parâmetros                       | PROponente                                                                                                                                                                                                           | Análise da proposta | PARECERISTA                                                                                                                                                        |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Informações Gerais</i>        |                                                                                                                                                                                                                      |                     |                                                                                                                                                                    |
| <b>Software utilizado</b>        | Microsoft Excel®                                                                                                                                                                                                     | Adequado.           | Idem.                                                                                                                                                              |
| <b>Modelo</b>                    | Modelo de coortes estáticas integrado à avaliação econômica previamente desenvolvida.                                                                                                                                | Adequado.           | Idem.                                                                                                                                                              |
| <b>Perspectiva</b>               | Saúde suplementar                                                                                                                                                                                                    | Adequado.           | Idem.                                                                                                                                                              |
| <b>Horizonte temporal</b>        | Cinco anos                                                                                                                                                                                                           | Adequado.           | Idem.                                                                                                                                                              |
| <i>Tecnologia e comparadores</i> |                                                                                                                                                                                                                      |                     |                                                                                                                                                                    |
| <b>Tecnologia</b>                | Somatrogona (0,66 mg/kg/semana).                                                                                                                                                                                     | Adequado.           | Idem.                                                                                                                                                              |
| <b>Comparador</b>                | Melhor cuidado de suporte (ausência de tratamento específico para DGH no Rol da ANS).                                                                                                                                | Adequado.           | Idem.                                                                                                                                                              |
| <b>Cenários</b>                  | <p><b>Cenário de referência:</b> 100% dos pacientes recebem melhor cuidado de suporte.</p> <p><b>Cenário alternativo:</b> incorporação da somatrogona com substituição progressiva do melhor cuidado de suporte.</p> | Adequado.           | <p>Idem.</p> <p>Além dos cenários de referência e alternativo, os PARECERISTAs elaboraram um terceiro cenário (Cenário alternativo 2), onde foram considerados</p> |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                          | apenas custos de aquisição da somatrogona.                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Participação no mercado</b>       | No cenário alternativo foi considerado um market share da somatrogona de 70%, 80%, 90%, 95% e 100% do primeiro ao quinto ano, respectivamente. Melhor cuidado de suporte reduzindo de 30% para 0%.                                                                                                                                                                                                                                            | Adequado                                                                                                                                                                                                                 | Idem.                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>População</i>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>População</b>                     | Crianças a partir de 3 anos e adolescentes menores de 18 anos com deficiência do hormônio do crescimento. Para a modelagem, considerou-se início do tratamento aos 7 anos de idade.                                                                                                                                                                                                                                                           | Parcialmente adequado. A população elegível de acordo com a indicação proposta (crianças $\geq 3$ anos). A restrição da população aos pacientes de 7 a $<18$ anos pode resultar em subestimação do impacto orçamentário. | Crianças a partir de 3 anos e adolescentes menores de 18 anos com deficiência do hormônio do crescimento.                                                                                                                                            |
| <b>Cálculo da população elegível</b> | <p>População estimada por abordagem epidemiológica utilizando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• projeção de beneficiários da ANS;</li> <li>• prevalência de DGH de 19,1/100.000 (0,0191%) obtida por meta-análise;</li> <li>• premissa da taxa de diagnóstico de 80%;</li> <li>• projeção populacional para 2027-2031.</li> </ul> <p>População elegível variando de 1.114 pacientes no primeiro ano para 1.221 no quinto ano.</p> | Parcialmente adequado.                                                                                                                                                                                                   | Foram mantidos os mesmos parâmetros de prevalência beneficiários, prevalência da DGH e premissa de taxa de diagnóstico, alterando-se apenas a população elegível para contemplar crianças de 3 a $<18$ anos de idade, conforme a indicação proposta. |
| <b>Subgrupos</b>                     | Não realizado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Adequado.                                                                                                                                                                                                                | Idem.                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Custos</i>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                             |       |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Componentes e fontes (tecnologia)</b>   | Custos provenientes da avaliação econômica, incluindo aquisição da somatrogona, diagnóstico e acompanhamento. Preços obtidos da CMED e custos assistenciais do D-TISS/ANS. Custos anuais por paciente variando de R\$ 24.163,61 no primeiro ano a R\$ 45.976,22 no quinto ano. | Parcialmente adequado. Os componentes de custos e as respectivas fontes foram considerados apropriados; entretanto, foram identificadas divergências entre os valores reportados no relatório e aqueles apresentados na planilha de cálculo | Idem. |
| <b>Componentes e fontes (comparadores)</b> | Custos do melhor cuidado de suporte derivados da avaliação econômica, compostos pelo acompanhamento clínico, totalizando aproximadamente R\$ 1.306,00 por paciente/ano.                                                                                                        | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                   | Idem. |
| <b>Custos associados</b>                   | Foram considerados custos de aquisição do medicamento, diagnóstico e acompanhamento clínico.                                                                                                                                                                                   | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                   | Idem. |
| <b>Custos não incluídos</b>                | Não foram considerados custos indiretos, sendo utilizados apenas custos médicos diretos.                                                                                                                                                                                       | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                   | Idem. |
| <b>Ajustes</b>                             | Não foram realizados ajustes monetários adicionais, sendo utilizados os custos não descontados dos cinco primeiros anos da avaliação econômica.                                                                                                                                | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                   | Idem. |

#### Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo PROPONENTE

Os parâmetros do funil epidemiológico foram descritos de forma transparente e baseados em fontes oficiais e revisão da literatura. Entretanto, a estimativa da prevalência foi derivada de meta-análise composta por apenas três estudos internacionais publicados entre 1977 e 1994, enquanto a taxa de diagnóstico (80%) constituiu uma premissa do modelo sem fundamentação em estudos nacionais ou internacionais. Além disso, a população elegível foi restrita a indivíduos entre 7 e <18 anos, embora a indicação proposta contemple crianças a partir de 3 anos, o que pode resultar em subestimação da população elegível e, conseqüentemente, do impacto orçamentário estimado. Em conjunto, essas limitações introduzem incerteza nas estimativas populacionais e, particularmente

no caso da restrição etária, podem resultar em subestimação da população elegível e do impacto orçamentário.

**Quadro 25.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

| PROponente  |           | PARECERISTA |           |
|-------------|-----------|-------------|-----------|
| Ano         | População | Ano         | População |
| Ano 1       | 1.114     | Ano 1       | 1.449     |
| Ano 2       | 1.138     | Ano 2       | 1.431     |
| Ano 3       | 1.163     | Ano 3       | 1.412     |
| Ano 4       | 1.198     | Ano 4       | 1.391     |
| Ano 5       | 1.221     | Ano 5       | 1.369     |
| Total       | 5.834     | Total       | 7.052     |
| Média anual | 1.167     | Média anual | 1.410     |

**Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE**

Sem comentários adicionais.

**Quadro 26.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

| Cenário A - atual     | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Com somatrogona       | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    |
| Sem somatrogona       | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  |
| Cenário B - projetado | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
| Com somatrogona       | 70%   | 80%   | 90%   | 95%   | 100%  |
| Sem somatrogona       | 30%   | 20%   | 10%   | 5%    | 0%    |

**Quadro 27.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.

| <b>Cenário A - atual</b>     | <b>Ano 1</b> | <b>Ano 2</b> | <b>Ano 3</b> | <b>Ano 4</b> | <b>Ano 5</b> |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Com somatrogona              | 0%           | 0%           | 0%           | 0%           | 0%           |
| Sem somatrogona              | 100%         | 100%         | 100%         | 100%         | 100%         |
| <b>Cenário B - projetado</b> | <b>Ano 1</b> | <b>Ano 2</b> | <b>Ano 3</b> | <b>Ano 4</b> | <b>Ano 5</b> |
| Com somatrogona              | 70%          | 80%          | 90%          | 95%          | 100%         |
| Sem somatrogona              | 30%          | 20%          | 10%          | 5%           | 0%           |

**Quadro 28.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

| <b>PROponente</b>            |             |             |             |             |             |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Cenário A - atual</b>     | <b>2026</b> | <b>2027</b> | <b>2028</b> | <b>2029</b> | <b>2030</b> |
| Com somatrogona              | -           | -           | -           | -           | -           |
| Sem somatrogona              | 1.114       | 1.138       | 1.163       | 1.198       | 1.221       |
| <b>Cenário B - projetado</b> | <b>2026</b> | <b>2027</b> | <b>2028</b> | <b>2029</b> | <b>2030</b> |
| Com somatrogona              | 780         | 911         | 1.047       | 1.138       | 1.221       |
| Sem somatrogona              | 334         | 228         | 116         | 60          | 0           |
| <b>PARECERISTAS</b>          |             |             |             |             |             |
| <b>Cenário A - atual</b>     | <b>2026</b> | <b>2027</b> | <b>2028</b> | <b>2029</b> | <b>2030</b> |
| Com somatrogona              | -           | -           | -           | -           | -           |
| Sem somatrogona              | 1.449       | 1.431       | 1.412       | 1.391       | 1.369       |
| <b>Cenário B - projetado</b> | <b>2026</b> | <b>2027</b> | <b>2028</b> | <b>2029</b> | <b>2030</b> |
| Com somatrogona              | 1.014       | 1.145       | 1.271       | 1.321       | 1.369       |
| Sem somatrogona              | 435         | 286         | 141         | 70          | -           |

**Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE**

Embora a estimativa de market share não tenha sido fundamentada em estudos de mercado, a rápida difusão da tecnologia adotada pelo PROPONENTE é plausível, considerando a inexistência de tratamento específico para DGH no Rol da ANS e a expectativa de boa aceitação da terapia semanal por pacientes e prescritores; por isso, as mesmas estimativas foram adotadas na análise do PARECERISTA.

## 7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

( ) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

( X ) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

| Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo PROPONENTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Conforme descrito anteriormente, a AIO foi reelaborada considerando a população elegível de acordo com a indicação proposta para incorporação (crianças a partir de 3 anos e adolescentes menores de 18 anos). Os demais parâmetros do funil epidemiológico (prevalência e taxa de diagnóstico), a participação de mercado (market share) e as premissas de custos foram mantidos conforme a análise apresentada pelo PROPONENTE.</p> <p>Adicionalmente, foi elaborado um cenário alternativo considerando exclusivamente os custos de aquisição da somatrogona. Nesse cenário, foram mantidas as mesmas premissas de difusão da tecnologia e de descontinuação do tratamento adotadas pelo PROPONENTE na avaliação econômica, excluindo-se os custos relacionados ao diagnóstico e ao acompanhamento clínico.</p> |

**Quadro 29.** Resumo dos resultados da AIO

| Critério                   | AIO PROPONENTE                                                                                                                                  | Comentário sobre a AIO PROPONENTE | AIO do relatório                                                                                                                                                                      |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Impacto por cenário</b> | <p>Cenário de referência (sem somatrogona) acumulado em 5 anos:<br/>R\$ 7.616.017,35</p> <p>Cenário alternativo (com somatrogona) acumulado</p> | Inadequado.                       | <p>Cenário de referência (sem somatrogona) acumulado em 5 anos: R\$ 7.965.856,82;<br/>média anual: R\$ 1.593.171,36</p> <p>Cenário alternativo 1 (com somatrogona, custos totais)</p> |

|                                    |                                                                                                                                                                                                   |             |                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | em 5 anos:<br>R\$ 269.397.911,30                                                                                                                                                                  |             | acumulado em 5 anos: R\$ 296.487.576,98; média anual: 59.297.515,40<br><br>Cenário alternativo 2 (com somatrogona, apenas custo de aquisição) acumulado em 5 anos: R\$ 290.624.657,78; média anual: R\$ 58.124.931,56 |
| <b>Impacto incremental</b>         | Acumulado em 5 anos:<br>R\$ 261.781.893,95                                                                                                                                                        | Inadequado. | Cenário alternativo 1, acumulado em 5 anos: R\$ 288.521.720,16; média anual: R\$ 57.704.344,03<br><br>Cenário alternativo 2, acumulado em 5 anos: R\$ 290.624.657,78; média anual: R\$ 58.124.931,56                  |
| <b>Caracterização da incerteza</b> | A DSA indicou que a prevalência da DGH foi o parâmetro de maior impacto no modelo (variando de R\$ 111 milhões a R\$ 191,9 milhões), seguida pela taxa de diagnóstico e pela dose da somatrogona. | Adequado.   | Sem comentários adicionais.                                                                                                                                                                                           |

**Quadro 30.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

| PROponente                                                |                                                                                                                      |                           |                           |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Item                                                      | Valor                                                                                                                | Intervalo (se pertinente) | Referência                |
| Custos de aquisição da somatrogona                        | Ano 1: R\$ 32.797,07<br>Ano 2: R\$ 45.240,72<br>Ano 3: R\$ 50.686,51<br>Ano 4: R\$ 57.746,79<br>Ano 5: R\$ 64.701,87 | -                         | Valores estimados na ACU. |
| Custos de diagnóstico no primeiro ano (braço somatrogona) | R\$ 1.205,66                                                                                                         | -                         | Valores estimados na ACU. |
| Custos anuais de acompanhamento (braço somatrogona)       | R\$ 684,91                                                                                                           | -                         | Valores estimados na ACU. |

|                                                           |                                                                                                                      |                                  |                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Custos de acompanhamento (braço sem somatrogona)          | Ano 1: R\$ 1.306,06<br>Ano 2: R\$ 1.305,76<br>Ano 3: R\$ 1.305,49<br>Ano 4: R\$ 1.305,23<br>Ano 5: R\$ 1.304,97      | -                                | Valores estimados na ACU.                                                                                                  |
| <b>PARECERISTA</b>                                        |                                                                                                                      |                                  |                                                                                                                            |
| <b>Item</b>                                               | <b>Valor</b>                                                                                                         | <b>Intervalo (se pertinente)</b> | <b>Referência</b>                                                                                                          |
| Custos de aquisição da somatrogona                        | Ano 1: R\$ 32.915,57<br>Ano 2: R\$ 44.053,31<br>Ano 3: R\$ 48.037,55<br>Ano 4: R\$ 53.421,44<br>Ano 5: R\$ 58.475,64 | -                                | Valores estimados conforme a descontinuação da ACU; dose ajustada para a idade de elegibilidade na AIO (início aos 3 anos) |
| Custos de diagnóstico no primeiro ano (braço somatrogona) | R\$ 1.205,66                                                                                                         | -                                | Valores estimados na ACU.                                                                                                  |
| Custos anuais de acompanhamento (braço somatrogona)       | R\$ 684,91                                                                                                           | -                                | Valores estimados na ACU.                                                                                                  |
| Custos de acompanhamento (braço sem somatrogona)          | Ano 1: R\$ 1.306,06<br>Ano 2: R\$ 1.305,76<br>Ano 3: R\$ 1.305,49<br>Ano 4: R\$ 1.305,23<br>Ano 5: R\$ 1.304,97      | -                                | Valores estimados na ACU.                                                                                                  |

| <b>Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Foi identificada uma inconsistência entre os valores apresentados no relatório do demandante e aqueles que foram aplicados na planilha de impacto orçamentário, referente aos custos anuais com a aquisição da somatrogona. No quadro anterior, foram reportados os valores aplicados aos cálculos, obtidos diretamente da planilha do PROPONENTE. |

**Quadro 31.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

| <b>PROponente</b> |                              |                   |                  |
|-------------------|------------------------------|-------------------|------------------|
| <b>Período</b>    | <b>Cenário de Referência</b> | <b>Cenário 1</b>  | <b>Cenário 2</b> |
| 2027              | R\$ 1.454.398,79             | R\$ 26.941.648,44 | -                |

|                    |                              |                                  |                                               |
|--------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|
| 2028               | R\$ 1.486.246,01             | R\$ 42.116.133,83                | -                                             |
| 2029               | R\$ 1.518.170,15             | R\$ 53.918.212,95                | -                                             |
| 2010               | R\$ 1.564.051,59             | R\$ 66.595.626,36                | -                                             |
| 2031               | R\$ 1.593.150,81             | R\$ 79.826.289,72                | -                                             |
| <b>Total</b>       | <b>R\$ 7.616.017,35</b>      | <b>R\$ 269.397.911,30</b>        | -                                             |
| <b>PARECERISTA</b> |                              |                                  |                                               |
| <b>Período</b>     | <b>Cenário de Referência</b> | <b>Cenário 1 (custos totais)</b> | <b>Cenário 2 (apenas custos de aquisição)</b> |
| 2027               | R\$ 1.636.786,72             | R\$ 49.452.821,86                | R\$ 48.164.550,10                             |
| 2028               | R\$ 1.616.668,46             | R\$ 55.591.883,44                | R\$ 54.368.622,14                             |
| 2029               | R\$ 1.594.813,62             | R\$ 61.496.062,12                | R\$ 60.337.848,51                             |
| 2010               | R\$ 1.571.032,61             | R\$ 63.857.289,57                | R\$ 62.740.240,50                             |
| 2031               | R\$ 1.546.555,40             | R\$ 66.089.520,00                | R\$ 65.013.396,53                             |
| <b>Total</b>       | <b>R\$ 7.965.856,82</b>      | <b>R\$ 296.487.576,98</b>        | <b>R\$ 290.624.657,78</b>                     |

| <b>Comentários sobre o impacto orçamentário total</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Na análise dos PARECERISTAs, o Cenário 2 considerou exclusivamente os custos de aquisição da somatrogona. Dessa forma, o impacto orçamentário incremental corresponde ao custo total do cenário projetado, uma vez que, no cenário de referência, não há tratamento farmacológico e, portanto, o custo de aquisição de tratamento é igual a zero. |

**Quadro 32.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

| <b>PROponente</b>  |                               |                               |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Período</b>     | <b>Cenário 1 - Referência</b> | <b>Cenário 2 - Referência</b> |
| 2027               | R\$ 25.487.249,66             | -                             |
| 2028               | R\$ 40.629.887,82             | -                             |
| 2029               | R\$ 52.400.042,80             | -                             |
| 2010               | R\$ 65.031.574,76             | -                             |
| 2031               | R\$ 78.233.138,91             | -                             |
| <b>Total</b>       | <b>R\$ 261.781.893,95</b>     | -                             |
| <b>Média</b>       | <b>R\$ 52.356.378,79</b>      | -                             |
| <b>PARECERISTA</b> |                               |                               |
| <b>Período</b>     | <b>Cenário 1 - Referência</b> | <b>Cenário 2 - Referência</b> |

|              |                           |                           |
|--------------|---------------------------|---------------------------|
| 2027         | R\$ 47.816.035,13         | R\$ 48.164.550,10         |
| 2028         | R\$ 53.975.214,98         | R\$ 54.368.622,14         |
| 2029         | R\$ 59.901.248,49         | R\$ 60.337.848,51         |
| 2010         | R\$ 62.286.256,96         | R\$ 62.740.240,50         |
| 2031         | R\$ 64.542.964,60         | R\$ 65.013.396,53         |
| <b>Total</b> | <b>R\$ 288.521.720,16</b> | <b>R\$ 290.624.657,78</b> |
| <b>Média</b> | <b>R\$ 57.704.344,03</b>  | <b>R\$ 58.124.931,56</b>  |

| <b>Comentários sobre o impacto orçamentário incremental</b> |
|-------------------------------------------------------------|
| Sem comentários adicionais.                                 |

### 7.3 Discussão e conclusões

**Quadro 33.** Componentes da discussão e das conclusões

| <b>Componente</b>         | <b>PROPONENTE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Análise da proposta</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Principais achados</b> | Segundo o PROPONENTE, a incorporação da somatrogona resultaria em impacto orçamentário incremental acumulado de aproximadamente R\$ 261,8 milhões em cinco anos para a saúde suplementar, considerando adoção progressiva da tecnologia de 70% no primeiro ano até 100% no quinto ano. | Os resultados foram apresentados de forma clara. Entretanto, os resultados dependem diretamente das premissas adotadas para estimativa da população elegível, participação de mercado e dos custos provenientes da avaliação econômica.<br><br>A análise elaborada pelo PARECERISTA considerou a população total elegível, além de estimar cenário com todos os custos e outro cenário apenas com custos de aquisição da somatrogona.                                 |
| <b>Limitações</b>         | O PROPONENTE reconhece limitações relacionadas à disponibilidade de dados epidemiológicos nacionais sobre deficiência do hormônio do crescimento, sendo necessária a utilização de estimativas provenientes da literatura e de pressupostos para cálculo da população elegível.        | Além das limitações reconhecidas, a análise utilizou como população elegível pacientes a partir de 7 anos de idade, embora a indicação proposta contemple crianças a partir de 3 anos, o que pode subestimar o impacto orçamentário. Adicionalmente, a estimativa de custos incorpora as mesmas limitações metodológicas identificadas na avaliação econômica, especialmente aquelas relacionadas à extrapolação da efetividade e às premissas estruturais do modelo. |

|                                                                       |                  |                             |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|
| <b>Generalização dos achados</b><br><b>Implicações para a prática</b> | Não apresentado. | Sem comentários adicionais. |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|

|                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE</b> |
| Sem comentários adicionais.                                                                  |

## 7.4 Elementos pós-texto

**Quadro 34.** Elementos pós-texto

| <b>Critério</b>                            | <b>PROponente</b> | <b>Análise da proposta</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Declaração de conflito de interesse</b> | Não se aplica     | A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Referências</b>                         | Adequadas.        | As referências utilizadas são, em geral, atuais, relevantes e compatíveis com os objetivos da análise, incluindo diretrizes metodológicas, bases de dados oficiais (ANS, CMED e IBGE) e literatura científica para estimativa dos parâmetros epidemiológicos e de custos. Entretanto, cabe destacar que a principal evidência utilizada para estimar a prevalência da DGH deriva de estudos internacionais antigos, o que constitui uma limitação reconhecida pelo próprio PROPONENTE e pode reduzir a representatividade das estimativas para o contexto brasileiro. |

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 8.1 Avaliação por outras agências de ATS

**Quadro 35.** Avaliação de outras agências de ATS

| Agência                                                                                                  | PROPONENTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | PARECERISTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CDA,<br/>Canadá</b><br><a href="https://www.cda-amc.ca/">https://www.cda-amc.ca/</a>                  | <p>“A somatrogona é indicada para o tratamento a longo prazo de pacientes pediátricos que apresentam atraso no crescimento devido à secreção inadequada do hormônio do crescimento endógeno (deficiência de hormônio do crescimento). Ademais, a somatrogona possui recomendação de financiamento de medicamentos para os programas públicos de medicamentos do Canadá, para o tratamento da deficiência de hormônio do crescimento.”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE - 20262000358_PTC - Revisão Sistemática, pág 56]</p> | <p><b>Acesso em:</b> 09/06/2026</p> <p><b>Status:</b> Idem.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Conitec,<br/>Brasil</b><br><a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a>                  | <p>Não apresentado.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p><b>Acesso em:</b> 09/06/2026</p> <p><b>Status:</b> não foi pleiteada a incorporação da somatrogona no SUS para a DGH até o momento.</p>                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>NICE,<br/>Inglaterra</b><br><a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>                      | <p>“A somatrogona é recomendada como uma opção para o tratamento de distúrbios do crescimento causados por deficiência de hormônio do crescimento em crianças e jovens com 3 anos de idade ou mais, poupando-as da dor e do desconforto causados por injeções diárias de somatropina.”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE - 20262000358_PTC - Revisão Sistemática, pág 56]</p>                                                                                                                                                | <p><b>Acesso em:</b> 09/06/2026</p> <p><b>Status:</b> Idem.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>PBS,<br/>Austrália</b><br><a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a> | <p>Não apresentado.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p><b>Acesso em:</b> 03/08/2026</p> <p><b>Status:</b> O PBAC recomendou a inclusão da somatrogona no <i>Section 100 Growth Hormone Program</i> para pacientes sem maturidade esquelética com baixa estatura associada à deficiência bioquímica de hormônio do crescimento ou baixa estatura e crescimento lento, considerando sua eficácia e segurança não</p> |

|                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | inferiores às da somatropina e uma relação custo-benefício aceitável desde que seu custo fosse minimizado ao da somatropina para as mesmas indicações. |
| <b>SMC, Escócia</b><br><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/Home">https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a> | <p>“A somatrogona é aprovada para o tratamento de crianças e adolescentes a partir de 3 anos de idade com distúrbios de crescimento devido à secreção insuficiente de hormônio do crescimento, como uma opção de tratamento adicional da classe terapêutica dos hormônios recombinantes humanos de crescimento.”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE - 20262000358_PTC - Revisão Sistemática, pág 56]</p>                                                                                         | <b>Acesso em:</b> 09/06/2026<br><b>Status:</b> Idem.                                                                                                   |
| <b>IGWiG (Alemanha)</b>                                                                                                  | <p>“A somatrogona para o tratamento de distúrbios hormonais do crescimento é aprovado como medicamento para o tratamento de uma doença rara e foi aprovado como medicamento órfão para o "tratamento de crianças e adolescentes a partir de 3 anos de idade com distúrbio de crescimento devido à secreção insuficiente de hormônio do crescimento".”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE - 20262000358_PTC - Revisão Sistemática, pág 56]</p>                                                    | Sem comentários adicionais.                                                                                                                            |
| <b>INFARMED (Portugal)</b>                                                                                               | <p>A somatrogona é indicada para o tratamento de crianças e adolescentes, a partir dos 3 anos de idade, com perturbações do crescimento devido a secreção insuficiente de hormônio do crescimento. Face ao comparador somatropina o medicamento foi considerado equivalente. Ademais, a somatrogona demonstrou vantagem econômica face ao comparador selecionado na avaliação (somatropina).</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE - 20262000358_PTC - Revisão Sistemática, pág 56]</p>             | Sem comentários adicionais.                                                                                                                            |
| <b>HAS (França)</b>                                                                                                      | <p>A somatrogona é recomendada para o tratamento de distúrbios de crescimento devido à deficiência de hormônio do crescimento (DGH) em crianças de 3 a 18 anos. Trata-se de uma nova opção de tratamento em comparação com as injeções diárias de GHrh, possuindo superioridade em relação à interferência na vida do paciente, devido à simplificação da administração, quando comparado à somatropina.</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE - 20262000358_PTC - Revisão Sistemática, pág 56]</p> | Sem comentários adicionais.                                                                                                                            |

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; Conitec: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBS: *Pharmaceutical Benefits Scheme*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*.

## 8.2 Considerações sobre a implementação

A somatrogona é administrada por via subcutânea, em dose semanal. É necessário o acompanhamento por médico especialista e o monitoramento periódico por meio de consultas, exames laboratoriais (como IGF-1, glicemia e função tireoidiana) e radiografia para avaliação da idade óssea, recursos já disponíveis e contemplados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS.

## 8.3. Conclusões

A DGH é uma condição rara que compromete o crescimento linear e o desenvolvimento infantil, sendo a terapia de reposição com rhGH o tratamento de referência. A somatropina, administrada diariamente, possui eficácia e segurança bem estabelecidas, integra o PCDT da DGH e é disponibilizada no SUS. Não foram identificados ECRs que comparassem diretamente a somatrogona com placebo ou não tratamento, de modo que a comparação de interesse foi estimada por meio de comparações indiretas, utilizando a somatropina como comparador comum. A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e a segurança da somatrogona para o tratamento de crianças e adolescentes com DGH é baseada em ECR, complementados por estudos de extensão e estudos observacionais.

Em comparação ao não tratamento, a somatrogona foi associada a aumento de 0,92 no escore Z da altura (IC95%: 0,18 a 1,66) e de 3,66 cm/ano na velocidade de crescimento (IC95%: 1,15 a 6,16). Para a comparação entre somatrogona e não tratamento, a certeza da evidência para os principais desfechos (escore Z da altura e velocidade de crescimento) foi classificada como muito baixa, em razão do elevado risco de viés, da intransitividade, da heterogeneidade e da imprecisão das estimativas. Não foi possível avaliar a eficácia da somatrogona comparada ao não tratamento para os demais desfechos priorizados nesta análise.

Na comparação direta com a somatropina, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para os principais desfechos de eficácia, sugerindo desempenho clínico semelhante entre as tecnologias. O perfil de segurança no longo prazo também foi semelhante entre os tratamentos, sem identificação de novos sinais de segurança. A principal vantagem potencial da

somatrogona é a administração semanal, que pode reduzir a carga do tratamento e favorecer a adesão.

O estudo de custo-utilidade apresentado pelo PROPONENTE estimou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 264.692,16 por QALY ganho com o uso da somatrogona em comparação à somatropina, sob a perspectiva da saúde suplementar. Entretanto, a análise econômica apresenta incertezas relevantes decorrentes da extrapolação dos benefícios clínicos para o longo prazo e de pressupostos estruturais do modelo, especialmente quanto à representação dos efeitos da descontinuação do tratamento.

Na análise de impacto orçamentário, a população total elegível foi de 1.114 pacientes no primeiro ano (totalizando 5.834 somados nos cinco anos) na análise do PROPONENTE. Na reanálise realizada pelo PARECERISTA, a população elegível foi ajustada para refletir a indicação proposta em bula, contemplando pacientes de 3 a menores de 18 anos, resultando em 1.449 pacientes elegíveis no primeiro ano (totalizando 7.052 nos cinco anos). Em ambas as análises, assumiu-se o market share da somatrogona iniciando em 70%, com incrementos anuais até atingir 100% no quinto ano. O impacto orçamentário incremental estimado pelo PROPONENTE para a incorporação da somatrogona foi de aproximadamente R\$ 261,8 milhões em cinco anos, em comparação ao cenário atual, com média anual de R\$ 52,4 milhões. Já na análise do PARECERISTA, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 288,5 milhões acumulados em cinco anos, correspondente à média anual de R\$ 57,7 milhões. Em um cenário alternativo elaborado pelo PARECERISTA, considerando exclusivamente os custos de aquisição da somatrogona, estimou-se impacto de R\$ 290,6 milhões acumulados em cinco anos, com média anual simples de R\$ 58,1 milhões.

## 9. REFERÊNCIAS

1. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361–97. doi:10.1159/000452150 PubMed PMID: 27884013.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Deficiência do Hormônio de Crescimento - Hipopituitarismo — Ministério da Saúde [Internet]. 2018 [citado 29 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/d/deficiencia-do-hormonio-de-crescimento-hipopituitarismo/view>
3. Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S, Prakasam G, Fox LA, Dankovcikova A, et al. Treatment Burden of Weekly Somatogon vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Randomized Study. *J Endocr Soc*. 1º de outubro de 2022;6(10):bvac117. doi:10.1210/jendso/bvac117 PubMed PMID: 36101713; PubMed Central PMCID: PMC9463876.
4. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(1):1–14. doi:10.1159/000502231 PubMed PMID: 31514194; PubMed Central PMCID: PMC6979443.
5. Ibba A, Guzzetti C, Sanfilippo L, Loche S. Isolated Growth Hormone Deficiency. *Endocrines*. setembro de 2024;5(3):341–53. doi:10.3390/endocrines5030025
6. Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scirè G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? *Clin Endocrinol (Oxf)*. agosto de 2002;57(2):161–7. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01591.x PubMed PMID: 12153594.
7. Onis M de, Wijnhoven TMA, Onyango AW. Worldwide practices in child growth monitoring. *The Journal of Pediatrics*. 1º de abril de 2004;144(4):461–5. doi:10.1016/j.jpeds.2003.12.034 PubMed PMID: 15069393.
8. World Health Organization. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development [Internet]. 2006 [citado 29 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/length-height-for-age>
9. Bonthuis M, Stralen KJ van, Verrina E, Edefonti A, Molchanova EA, Hokken-Koelega ACS, et al. Use of National and International Growth Charts for Studying Height in European Children: Development of Up-To-Date European Height-For-Age Charts. *PLOS ONE*. 15 de agosto de 2012;7(8):e42506. doi:10.1371/journal.pone.0042506
10. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1–452. PubMed PMID: 8594834.
11. Boguszewski MCS. Growth hormone deficiency and replacement in children. *Rev Endocr Metab Disord*. março de 2021;22(1):101–8. doi:10.1007/s11154-020-09604-2 PubMed PMID: 33029711.
12. Akaltun İ, Çayır A, Kara T, Ayaydın H. Is growth hormone deficiency associated with anxiety disorder and depressive symptoms in children and adolescents?: A case-control study. *Growth Horm IGF Res*. agosto de 2018;41:23–7. doi:10.1016/j.ghir.2018.06.001 PubMed PMID: 29886327.

13. Barbosa Prado AG, Duarte Gerassi C, Tobar Catunda C, Borges da S. de Araujo C, Rosa Tinoco D, N. Pimmingstorfer Gimena R, et al. A influência da baixa estatura sobre as representações psicossociais. *Ciências & Cognição*. julho de 2004;2:50–60.
14. Gizli Çoban Ö, Bedel A, Önder A, Sürer Adanır A, Tuhan H, Parlak M. Psychiatric Disorders and Peer-Victimization in Children and Adolescents With Growth Hormone Deficiency. *Clin Pediatr (Phila)*. outubro de 2022;61(10):684–91. doi:10.1177/00099228221096654 PubMed PMID: 35581721.
15. Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Højbjerg L, Rasmussen MH. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. *Qual Life Res*. julho de 2017;26(7):1673–86. doi:10.1007/s11136-017-1529-1 PubMed PMID: 28247315; PubMed Central PMCID: PMC5486907.
16. Björk S, Jönsson B, Westphal O, Levin JE. Quality of life of adults with growth hormone deficiency: a controlled study. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989;356:55–9; discussion 60, 73–4. doi:10.1111/j.1651-2227.1989.tb11242.x PubMed PMID: 2816358.
17. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev*. fevereiro de 1995;16(1):63–86. doi:10.1210/edrv-16-1-63 PubMed PMID: 7758433.
18. Loftus J, Camacho-Hubner C, Hey-Hadavi J, Goodrich K. Targeted literature review of the humanistic and economic burden of adult growth hormone deficiency. *Curr Med Res Opin*. junho de 2019;35(6):963–73. doi:10.1080/03007995.2018.1546682 PubMed PMID: 30411985.
19. Koltowska-Häggström M, Mattsson AF, Shalet SM. Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmacoeconomic evaluations. *Eur J Endocrinol*. novembro de 2009;161 Suppl 1:S51-64. doi:10.1530/EJE-09-0266 PubMed PMID: 19684056.
20. Holmer H, Svensson J, Rylander L, Johannsson G, Rosén T, Bengtsson BÅ, et al. Psychosocial health and levels of employment in 851 hypopituitary Swedish patients on long-term GH therapy. *Psychoneuroendocrinology*. junho de 2013;38(6):842–52. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.09.008 PubMed PMID: 23040973.
21. Fukuoka H, Endo T, Tsuboi S, Fujio S. Prevalence and risk of complications in untreated patients with adult growth hormone deficiency. *Pituitary*. 18 de fevereiro de 2025;28(2):32. doi:10.1007/s11102-025-01500-9 PubMed PMID: 39966200; PubMed Central PMCID: PMC11836217.
22. Hage C, Gan HW, Ibba A, Patti G, Dattani M, Loche S, et al. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. *Nat Rev Endocrinol*. outubro de 2021;17(10):608–24. doi:10.1038/s41574-021-00539-5 PubMed PMID: 34417587.
23. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *The Journal of Pediatrics*. 1º de julho de 1994;125(1):29–35. doi:10.1016/S0022-3476(94)70117-2
24. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon JP, Heinrichs C, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol*. julho de 2004;151(1):67–72. doi:10.1530/eje.0.1510067 PubMed PMID: 15248824.
25. Stockholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jørgensen JO, Laurberg P, Andersen M, et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. *Eur J Endocrinol*. julho de 2006;155(1):61–71. doi:10.1530/eje.1.02191 PubMed PMID: 16793951.

26. John M, Koledova E, Kumar KMP, Chaudhari H. Challenges in the Diagnosis and Management of Growth Hormone Deficiency in India. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:2967578. doi:10.1155/2016/2967578 PubMed PMID: 27867396; PubMed Central PMCID: PMC5102730.
27. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361–97. doi:10.1159/000452150 PubMed PMID: 27884013.
28. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *European Journal of Endocrinology*. fevereiro de 2016;174(2):P1–9. doi:10.1530/EJE-15-0873
29. Tidblad A. The history, physiology and treatment safety of growth hormone. *Acta Paediatrica*. 2022;111(2):215–24. doi:10.1111/apa.15948
30. Ayyar VS. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab*. setembro de 2011;15(Suppl3):S162–5. doi:10.4103/2230-8210.84852 PubMed PMID: 22029019; PubMed Central PMCID: PMC3183530.
31. Grumbach MM, Bin-Abbas BS, Kaplan SL. The growth hormone cascade: progress and long-term results of growth hormone treatment in growth hormone deficiency. *Horm Res*. 1998;49 Suppl 2:41–57. doi:10.1159/000053087 PubMed PMID: 9730672.
32. Maniatis A, Cutfield W, Dattani M, Deal C, Collett-Solberg PF, Horikawa R, et al. Long-Acting Growth Hormone Therapy in Pediatric Growth Hormone Deficiency: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 1º de abril de 2025;110(4):e1232–40. doi:10.1210/clinem/dgae834
33. Grillo MS, Frank J, Saenger P. Long acting growth hormone (LAGH), an update. *Front Pediatr*. 28 de setembro de 2023;11:1254231. doi:10.3389/fped.2023.1254231 PubMed PMID: 37842029; PubMed Central PMCID: PMC10569466.
34. Rodaro C, Tamaro G, Fachin A, Nicolardi F, Tommasi S, Tornese G. Can long-acting growth hormone improve adherence in pediatric growth hormone deficiency? *Endocrine*. 2026;91(1):190. doi:10.1007/s12020-026-04661-0 PubMed PMID: 42209878; PubMed Central PMCID: PMC13219162.
35. Bidlingmaier M, Biller BMK, Clemmons D, Jørgensen JOL, Nishioka H, Takahashi Y. Guidance for the treatment of adult growth hormone deficiency with somapacitan, a long-acting growth hormone preparation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 23 de dezembro de 2022;13:1040046. doi:10.3389/fendo.2022.1040046 PubMed PMID: 36619571; PubMed Central PMCID: PMC9816378.
36. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Endocrine Practice*. novembro de 2019;25(11):1191–232. doi:10.4158/GL-2019-0405
37. Maniatis AK, Wajnrajch MP, Thomas M, Chung SB, Lee J. Somatogon in pediatric growth hormone deficiency: a comprehensive review of clinical trials and real-world considerations. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. fevereiro de 2025;30(1):11–6. doi:10.6065/apem.2448258.129 PubMed PMID: 40049670; PubMed Central PMCID: PMC11917396.

38. Pfizer Brasil LTDA. Bulário Eletrônico [Internet]. 2025 [citado 29 de junho de 2026]. Bula do medicamento Genryzon® - somatrogona. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Genryzon>
39. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: revisão sistemática com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2025.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021.
41. Zelinska N, Iotova V, Skorodok J, Malievsky O, Peterkova V, Samsonova L, et al. Long-Acting C-Terminal Peptide–Modified hGH (MOD-4023): Results of a Safety and Dose-Finding Study in GHD Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1º de maio de 2017;102(5):1578–87. doi:10.1210/jc.2016-3547
42. Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, Stawerska R, Silverman LA, Phillip M, et al. Efficacy and Safety of Weekly Somatrogen vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 16 de junho de 2022;107(7):e2717–28. doi:10.1210/clinem/dgac220
43. Horikawa R, Tanaka T, Hasegawa Y, Yorifuji T, Ng D, Rosenfeld RG, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Somatrogen Compared with Once-Daily Somatropin (Genotropin®) in Japanese Children with Pediatric Growth Hormone Deficiency: Results from a Randomized Phase 3 Study. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(3):275–85. doi:10.1159/000524600
44. Soliman AT, Abdul Khadir MM. Growth parameters and predictors of growth in short children with and without growth hormone (GH) deficiency treated with human GH: a randomized controlled study. *J Trop Pediatr*. outubro de 1996;42(5):281–6. doi:10.1093/tropej/42.5.281 PubMed PMID: 8936959.
45. Zadik Z, Zelinska N, Iotova V, Skorodok Y, Malievsky O, Mauras N, et al. An open-label extension of a phase 2 dose-finding study of once-weekly somatrogen vs. once-daily Genotropin in children with short stature due to growth hormone deficiency: results following 5 years of treatment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 28 de março de 2023;36(3):261–9. doi:10.1515/jpem-2022-0359
46. Silverman L, Steelman J, Choe J, Stawerska R, Deal C, Wajnrajch M, et al. Up to 5 years of once-weekly somatrogen treatment in pediatric patients with growth hormone deficiency: results from an open-label extension of a global Phase 3 study. Em: *ESPE Abstracts* [Internet]. Bioscientifica; 2024 [citado 12 de julho de 2026]. Disponível em: <https://abstracts.eurospe.org/hrp/0098/hrp0098p2-351>
47. Loftus J, Quitmann J, Valluri SR. Health-related quality of life in pre-pubertal children with pediatric growth hormone deficiency: 12-month results from a phase 3 clinical trial of once-weekly somatrogen versus once-daily somatropin. *Current Medical Research and Opinion*. 1º de fevereiro de 2024;40(2):175–84. doi:10.1080/03007995.2023.2290623
48. Moutafi M, Sotiriou G, Triantafyllou P, Papagianni M, Christoforidis A. Real world performance of once weekly somatrogen on naive patients with isolated growth hormone deficiency: Mind the weight gain. *Growth Hormone & IGF Research*. dezembro de 2026;85:101714. doi:10.1016/j.gthr.2026.101714
49. Küçük KŞ, Güneş S, Dinçer M, Öztürk S, Ünüvar T, Anık A. Once-Weekly Somatrogen in Pediatric Growth Hormone Deficiency: Real-World Efficacy, Safety, and Quality-of-Life Findings. *Jcrpe*. 1º de julho de 2026. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2026.2025-11-4

50. Katsoudas S, Tsitsekli E, Pichlinski I, Techlemetzi N, Galanopoulou E, Polychroni I, et al. Comparative Efficacy of Once-Weekly Somatrogen Versus Daily Growth Hormone Therapy in Children With Idiopathic Growth Hormone Deficiency: A Real-World Retrospective Study From Greece. *Cureus*. 25 de abril de 2025. doi:10.7759/cureus.82998
51. Zhao Q, Li R, Shao Q, Zhang M, Ban B. Recombinant growth hormone improves growth and adult height: a comparison between treated and untreated patients with idiopathic growth hormone deficiency. *Transl Pediatr*. março de 2025;14(3):442–51. doi:10.21037/tp-2024-576
52. Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S, Prakasam G, Fox LA, Dankovcikova A, et al. Treatment Burden of Weekly Somatrogen vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Randomized Study. *Journal of the Endocrine Society*. 1º de outubro de 2022;6(10):bvac117. doi:10.1210/jendso/bvac117

## ANEXO 1. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

**Quadro 36.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE

| Autor, ano                                                             | Desenho do estudo                                                        | Desfechos relatados                                                                                                           | População                                                                                                                                                                                                                                | Tempo de seguimento | Características dos participantes e dos tratamentos | Grupo intervenção             | Grupo controle                |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Zelinska <i>et al.</i> , (2017) (70)                                   | ECR aberto paralelo, fase 2 (14 centros na Europa) (NCT01592500)         | VC anual, escore Z da VC; escore Z da altura, IGF-1, IGFBP-3, EA, EA sérios, ADA, Nabs, biomarcadores metabólicos e hormonais | Crianças de 3 a 11 anos com escore Z altura $\leq -2$ , VC anual abaixo do percentil 25 e escore Z IGF-I basal $\leq 1$ , sem terapia prévia com somatropina                                                                             | 52 semanas          |                                                     | Somatrogona 0,66 mg/kg/semana | Somatropina 0,24 mg/kg/semana |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Número de participantes                             | 14                            | 11                            |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Média de idade em anos (DP)                         | 6,1 (2,2)                     | 5,7 (1,9)                     |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Idade mínima e máxima (em anos)                     | 3,0 a 10,0                    | 4,0 a 9,0                     |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Sexo masculino – N (%)                              | 9 (64,3)                      | 8 (72,7)                      |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Pacientes com DGH isolado – N (%)                   | 11 (78,5%)                    | 9 (81,8%)                     |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Altura alvo                                         | - 4,21 $\pm$ 1,45             | - 4,22 $\pm$ 1,58             |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Escore Z da altura                                  | - 3,36 $\pm$ 1,54             | - 3,68 $\pm$ 1,70             |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Velocidade de crescimento (DP)                      | - 3,01 $\pm$ 1,42             | - 3,29 $\pm$ 1,91             |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Pico de GH (em ng/ml)                               | 3,97 $\pm$ 2,97               | 3,82 $\pm$ 2,78               |
| Deal <i>et al.</i> , (2022) (71)<br>Loftus <i>et al.</i> , (2024) (72) | ECR aberto paralelo fase 3 (Multicêntrico - Internacional) (NCT02968004) | VC anual, escore Z altura, IGF-1, IGFBP-3, TEAE, EA sérios, ADA, Nabs, biomarcadores metabólicos e hormonais, adesão e QVRS   | Meninos de 3 a 11 anos e meninas de 3 a 10 anos diagnosticados com DGH confirmada por dois testes de provocação (GH $\leq$ 10 ng/mL), altura e VC abaixo do percentil 25 e IGF-I basal $\leq -1$ SDS, sem terapia prévia com somatropina | 52 semanas          |                                                     | Somatrogona 0,66 mg/kg/semana | Somatropina 0,24 mg/kg/semana |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Número de participantes                             | 109                           | 115                           |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Média de idade (em anos)                            | 7,8                           | 7,6                           |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Idade mínima e máxima (em anos)                     | 3,0 a 11,9                    | 3,0 a 11,8                    |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Sexo masculino – N (%)                              | 82 (75,2)                     | 8 (72,7)                      |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Pacientes com DGH isolado – N (%)                   | NR                            | NR                            |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Altura alvo (DP) (em meninos)                       | - 2,94 (1,29)                 | - 2,78 (1,27)                 |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Escore Z da altura                                  | NR                            | NR                            |
|                                                                        |                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |                     | Velocidade de crescimento (DP)                      | NR                            | NR                            |

|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       |                                                                                   |             |                                                                                   |  |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  | Pico de GH (em ng/ml) | 5,45 (2,81)                                                                       | 5,76 (2,59) |                                                                                   |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  | IGF-1 (em ng/ml)      | - 1,95                                                                            | - 1,72      |                                                                                   |  |
| Horikawa <i>et al.</i> ,<br>(2022) (73) | ECR aberto paralelo<br>- fase 3 (32 centros<br>no Japão)<br>(NCT03874013)           | VC anual, escore Z<br>altura, IGF-1 e IGFBP-3,<br>TEAE, EA sérios, ADA,<br>Nabs, biomarcadores<br>metabólicos e<br>hormonais | Meninos de 3 a 11<br>anos e meninas de<br>3 a 10 anos<br>diagnosticados com<br>DGH com escore Z<br>altura ≤ −2, VC<br>anual abaixo do<br>percentil 25 e<br>escore Z IGF-I basal<br>≤ 1, sem terapia<br>prévia com<br>somatropina | 52 semanas            | Somatrogona 0,66<br>mg/kg/semana <sup>1</sup>                                     |             | Somatropina 0,175<br>mg/kg/semana                                                 |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Número de participantes                                                           |             | 22                                                                                |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Média de idade (em<br>anos) (DP)                                                  |             | 5,28 (1,84)                                                                       |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Idade mínima e máxima<br>(em anos)                                                |             | NR                                                                                |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Sexo masculino – N (%)                                                            |             | 9 (40,9)                                                                          |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Pacientes com DGH<br>isolado – N (%)                                              |             | NR                                                                                |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Altura alvo (DP) (em<br>meninos)                                                  |             | NR                                                                                |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Escore Z da altura (DP)                                                           |             | −2,61 (0,44)                                                                      |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Velocidade de<br>crescimento (DP)                                                 |             | NR                                                                                |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Pico de GH (em ng/ml)                                                             |             | NR                                                                                |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | IGF-1 (em ng/ml)                                                                  |             | NR                                                                                |  |
| Maniatis <i>et al.</i> ,<br>(2022) (9)  | ECR aberto cruzado<br>de fase 3 (20<br>centros -<br>Internacional)<br>(NCT03831880) | Carga do tratamento;<br>EA e ADA, NAbs,<br>biomarcadores<br>metabólicos e<br>hormonais                                       | Crianças e<br>adolescentes de 3 a<br>17 anos com DGH<br>isolada ou múltipla,<br>em uso estável de<br>somatropina diária<br>por ≥ 3 meses                                                                                         | 24 semanas            | Sequência 1: somatropina<br>(1x/dia) e depois<br>somatrogona 0,66<br>mg/kg/semana |             | Sequência 2: somatrogona<br>0,66 mg/kg/semana e<br>depois somatropina<br>(1x/dia) |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Número de participantes                                                           |             | 43                                                                                |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Média de idade (em<br>anos) (DP)                                                  |             | 10,8 (3,4)                                                                        |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Idade mínima e máxima<br>(em anos)                                                |             | 4,0 a 16,0                                                                        |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Sexo masculino – N (%)                                                            |             | 34 (79,1)                                                                         |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Pacientes com DGH<br>isolado – N (%)                                              |             | NR                                                                                |  |
|                                         |                                                                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                       | Altura alvo (DP) (em<br>meninos)                                                  |             | NR                                                                                |  |

|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                |                                               |            |                                  |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------|------------|----------------------------------|
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      | Escore Z da altura             | NR                                            | NR         |                                  |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      | Velocidade de crescimento (DP) | NR                                            | NR         |                                  |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      | Pico de GH (em ng/ml)          | NR                                            | NR         |                                  |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      | IGF-1 (em ng/ml)               | NR                                            | NR         |                                  |
| Soliman <i>et al.</i> ,<br>(1996) (74)   | ECR aberto paralelo<br>(Egito)                                                                           | VC anual; escore Z<br>altura; maturação<br>óssea, níveis de IGF-1 e<br>biomarcadores<br>metabólicos e<br>hormonais | Crianças com DGH,<br>com 3º percentil de<br>estatura para a<br>idade cronológica                                                                                                                     | 52 semanas                     | Somatropina 0,24<br>mg/kg/semana <sup>2</sup> |            | Não tratamento                   |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | Número de participantes                       | 9          | 10                               |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | Média de idade (em<br>anos)                   | NR         | NR                               |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | Idade mínima e máxima<br>(em anos)            | NR         | NR                               |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | Sexo masculino – N (%)                        | NR         | NR                               |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | Pacientes com DGH<br>isolado – N (%)          | NR         | NR                               |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | Altura alvo (DP) (em<br>meninos)              | NR         | NR                               |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | Escore Z da altura                            | NR         | NR                               |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | Velocidade de<br>crescimento (DP)             | NR         | NR                               |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | Pico de GH (em ng/ml)                         | NR         | NR                               |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | IGF-1 (em ng/ml)                              | NR         | NR                               |
| Silverman <i>et al.</i> ,<br>(2025) (76) | Fase de extensão do<br>ECR aberto paralelo<br>fase 3 (Multicêntrico<br>- Internacional)<br>(NCT02968004) | VC anual; escore Z<br>altura, níveis de IGF-1,<br>EA, EA sérios, ADA,<br>necessidade de<br>redução de dose         | Meninos de 3 a 11<br>anos e meninas<br>de 3 a 10 anos<br>diagnosticados<br>com DGH, VC<br>anual abaixo do<br>percentil 25 e<br>escore Z IGF-I<br>basal ≤ 1, sem<br>terapia prévia<br>com somatrogona | 5 anos                         | Somatrogona 0,66<br>mg/kg/semana              |            | Somatropina 0,24<br>mg/kg/semana |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | Número de participantes                       | 109        | 115                              |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | Média de idade (em<br>anos)                   | 7,8        | 7,6                              |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | Idade mínima e máxima<br>(em anos)            | 3,0 a 11,9 | 3,0 a 11,8                       |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | Sexo masculino – N (%)                        | 82 (75,2)  | 8 (72,7)                         |
|                                          |                                                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                | Pacientes com DGH<br>isolado – N (%)          | NR         | NR                               |

|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        |                                |                                   |                                |                               |             |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------|
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        | Altura alvo (DP) (em meninos)  | - 2,94 (1,29)                     | -2,78 (1,27)                   |                               |             |
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        | Escore Z da altura             | NR                                | NR                             |                               |             |
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        | Velocidade de crescimento (DP) | NR                                | NR                             |                               |             |
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        | Pico de GH (em ng/ml)          | 5,45 (2,81)                       | 5,76 (2,59)                    |                               |             |
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        | IGF-1 (em ng/ml)               | - 1,95                            | - 1,72                         |                               |             |
| Zadik et al., (2023) (75, 77) | Fase de extensão do ECR aberto paralelo fase 3 (Multicêntrico - Internacional) (NCT01592500) (70) (NCT02500316) | VC anual; escore Z altura, níveis de IGF-1, EA, EA sérios, ADA, NAbS, biomarcadores metabólicos e hormonais, adesão | Meninos de 3 a 11 anos e meninas de 3 a 10 anos diagnosticados com DGH, VC anual abaixo do percentil 25 e escore Z IGF-I basal ≤ 1, sem terapia prévia com somatrogona | 5 anos e 8 anos                | Somatrogona 0,25 mg/kg/semana³    | Somatrogona 0,48 mg/kg/semana³ | Somatrogona 0,66 mg/kg/semana |             |
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        |                                | Número de participantes           | 16                             | 17                            | 15          |
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        |                                | Média de idade (em anos) - DP     | 7,98 (2,03)                    | 7,55 (2,23)                   | 7,49 (2,20) |
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        |                                | Idade mínima e máxima (em anos)   | NR                             | NR                            | NR          |
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        |                                | Sexo masculino – N (%)            | 13 (81,25)                     | 11 (64,70)                    | 8 (53,3)    |
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        |                                | Pacientes com DGH isolado – N (%) | NR                             | NR                            | NR          |
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        |                                | Altura alvo (DP) (em meninos)     | NR                             | NR                            | NR          |
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        |                                | Escore Z da altura                | NR                             | NR                            | NR          |
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        |                                | Velocidade de crescimento (DP)    | NR                             | NR                            | NR          |
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        |                                | Pico de GH (em ng/ml)             | NR                             | NR                            | NR          |
|                               |                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                        |                                | IGF-1 (em ng/ml)                  | NR                             | NR                            | NR          |

Legenda: ecr: ensaio clínico randomizado; ada: anticorpos anti-fármaco; gh: hormônio de crescimento; dgh: deficiência do hormônio de crescimento; ea: eventos adversos; igf-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo i; igfbp-3: proteína ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 3; qvrs: qualidade de vida relacionada à saúde; na: não aplicado, nabs: anticorpos neutralizantes; teae: eventos adversos emergentes do tratamento; vc anual: velocidade de crescimento anual. Nota: <sup>1</sup> escalonamento de dose por 4 semanas (0,25 mg por 2 semanas/0,48 mg por 2 semanas) seguidas por 48 semanas com utilização na dose de 0,66/semana; <sup>2</sup> expresso como 15 u/m<sup>2</sup>/semana (equivalente a 0,24 mg/kg/semana, considerando peso e altura padrão). 3 do segundo ano ao oitavo ano de seguimento, todos os participantes receberam somatrogona na dose de 0,66 mg/kg/semana.

**Quadro 37.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE

| Autor, ano                           | Grupo de tratamento | Dose mg/kg/semana | N avaliado | VC anual em 12 meses (cm/ano)<br>Média (DP) | Diferença em relação ao baseline (cm/ano)<br>Média (DP), valor P | Tamanho de efeito (cm/ano)<br>DM (IC95%), valor P |
|--------------------------------------|---------------------|-------------------|------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Zelinska <i>et al.</i> , (2017) (70) | Somatrogona         | 0,66              | 14         | 11,9 (3,5)                                  | NR                                                               | NR                                                |
|                                      | Somatropina         | 0,24              | 11         | 12,5 (2,1)                                  | NR                                                               |                                                   |
| Deal <i>et al.</i> , (2022) (71)     | Somatrogona         | 0,66              | 109        | 10,10 (NR) <sup>2</sup>                     | NR                                                               | 0,33<br>(-0,24 a 0,89)                            |
|                                      | Somatropina         | 0,24              | 115        | 9,78 (NR) <sup>2</sup>                      | NR                                                               |                                                   |
| Horikawa <i>et al.</i> , (2022) (73) | Somatrogona         | 0,66              | 22         | 9,65 (NR) <sup>2</sup>                      | NR                                                               | 1,79<br>(0,97 a 2,61)                             |
|                                      | Somatropina         | 0,175             | 22         | 7,87 (NR) <sup>2</sup>                      | NR                                                               |                                                   |
| Soliman <i>et al.</i> , (1996) (74)  | Somatropina         | 15 <sup>1</sup>   | 9          | 8,4 (1,4)                                   | 4,75<br>p <0,05                                                  | p <0,05                                           |
|                                      | Não tratados        | -                 | 10         | 5,7 (1,8)                                   | 1,4<br>p >0,05                                                   |                                                   |

**Legenda:** DM: diferença média; DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; NR: não relatado; VC: velocidade do crescimento anual. Nota: <sup>1</sup> Expresso como 15U/m<sup>2</sup>/semana (equivalente a 0,24 mg/kg/semana, considerando peso e altura padrão); <sup>2</sup> LSM: média ajustada (Least Squares Mean)

| Autor, ano                          | Grupo de tratamento | Dose mg/kg/semana | N avaliado | Altura (SDS) em 12 meses (cm/ano) Média (DP) | Diferença em relação ao baseline (SDS) Média (DP), valor p | Tamanho de efeito (cm/ano) DM (IC95%), valor p |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------|------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Zelinska et al., (2017) (70)</b> | Somatrogona         | 0,66              | 14         | NR                                           | 1,45 (0,20)                                                | NR                                             |
|                                     | Somatropina         | 0,24              | 11         | NR                                           | 1,54 (0,15)                                                |                                                |
| <b>Deal et al., (2022) (71)</b>     | Somatrogona         | 0,66              | 109        | NR                                           | NR                                                         | 0,05<br>(- 0,06 a 0,16)                        |
|                                     | Somatropina         | 0,24              | 115        | NR                                           | NR                                                         |                                                |
| <b>Horikawa et al., (2022) (79)</b> | Somatrogona         | 0,66              | 22         | NR                                           | 0,94 (NR) <sup>2</sup>                                     | 0,42<br>(0,23 a 0,61) <sup>2</sup>             |
|                                     | Somatropina         | 0,175             | 22         | NR                                           | 0,52 (NR) <sup>2</sup>                                     |                                                |
| <b>Soliman et al., (1996) (74)</b>  | Somatropina         | 15 <sup>1</sup>   | 9          | -2,3 (0,45)                                  | 1,1<br>p <0,05                                             | p <0,05                                        |
|                                     | Não tratados        | 0                 | 10         | -2,8 (0,45)                                  | 0,3<br>p >0,05                                             |                                                |

Legenda: DM: diferença média; DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; NR: não relatado; VC: velocidade do crescimento anual. Nota: <sup>1</sup> Expresso como 15 U/m<sup>2</sup>/semana (equivalente a 0,24 mg/kg/semana, considerando peso e altura padrão); <sup>2</sup> LSM: média ajustada (Least Squares Mean).

**Quadro 38.** Resultados, para o desfecho escore Z da altura, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA

| Estudo (Autor, ano)                       | Grupo                                   | N de pacientes  | Escore Z no baseline, média (DP) | Escore Z em 12 meses, média (DP) | Mudança desde o baseline, média (DP ou LSM)            | Efeito entre os grupos (IC95%; p)                                 |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Zelinska et al. (2017)(41)<br>NCT01592500 | Somatrogona 0,66 mg/kg/semana           | 14              | -4,21 (1,45)                     | NR                               | 1,45 (0,20)                                            | NR<br>DM estimada pelos PARECERISTAS: -0,09 (IC95% - 0,24 a 0,06) |
|                                           | Somatropina 0,24 mg/kg/semana           | 11              | -4,22 (1,58)                     | NR                               | 1,54 (0,15)                                            |                                                                   |
| Horikawa et al. (2022)(43)<br>NCT03874013 | Somatrogona 0,66 mg/kg/semana           | 22              | -2,61 (0,44)                     | NR                               | LSM: 0,94                                              | DM ajustada: 0,42 (IC95% 0,23 a 0,61)                             |
|                                           | Somatropina 0,175 mg/kg/semana          | 22              | -2,53 (0,40)                     | NR                               | LSM: 0,52                                              |                                                                   |
| Deal et al. (2022)(47)<br>NCT02968004     | Somatrogona 0,66 mg/kg/semana           | 109             | -2,94 (1,29)                     | -2,03 (0,93) <sup>a</sup>        | DM estimada pelo parecerista: 0,91 (1,15) <sup>c</sup> | DM ajustada: 0,05 (IC95% -0,06 a 0,16)                            |
|                                           | Somatropina 0,24 mg/kg/semana           | 115             | -2,78 (1,27)                     | -2,00 (0,75) <sup>a</sup>        | DM estimada pelo parecerista: 0,78 (1,11) <sup>c</sup> |                                                                   |
| Soliman e Abdul Khadir (1996)(44)         | Somatropina 15 U/m <sup>2</sup> /semana | 9 <sup>b</sup>  | -3,4 (0,8)                       | -2,3 (0,45)                      | 1,10 (0,69) <sup>c</sup>                               | NR<br>DM estimada pelos PARECERISTAS: 0,80 (IC95% 0,20 a 1,40)    |
|                                           | Não tratamento                          | 10 <sup>b</sup> | -3,1 (0,6)                       | -2,8 (0,45)                      | 0,30 (0,54) <sup>c</sup>                               |                                                                   |

DP: desvio-padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; LSM: média de mínimos quadrados (least squares mean); DM: diferença de médias; NR: não reportado. As DM e respectivos IC95% não reportados pelos estudos foram estimados pelos PARECERISTAS a partir do número de participantes, média e DP de cada grupo; o IC95% foi cálculo usando variância combinada (pooled variance) e distribuição t.

a Os valores do gráfico foram extraídos usando WebPlotDitizer; o DP não foi apresentado, assim, os valores foram estimados pelo PARECERISTA com base nos dados de mediana, Q1 e Q3 extraídos dos gráficos.

b Valores correspondentes ao grupo de pacientes com DGH parcial (pico de GH >7<10 ug/L) (grupo II), randomizados para tratamento com GHrh (grupo IIa) e não tratamento (grupo IIb)

c DP da mudança foi imputado a partir dos DP no baseline e aos 12 meses, assumindo correlação pré-pós de 0,50.

**Quadro 39.** Resultados, para o desfecho velocidade de crescimento, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA

| Estudo (Autor, ano)                       | Grupo                                   | N de pacientes  | VC em 12 meses, média (DP ou LSM), cm/ano | Efeito entre os grupos, DM (IC95%; p), cm/ano                    |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Zelinska et al. (2017)(41)<br>NCT01592500 | Somatrogona 0,66 mg/kg/semana           | 14              | 11,9 (3,5)                                | NR<br>DM estimada pelos PARECERISTAS: -0,60 (IC95% -3,08 a 1,88) |
|                                           | Somatropina 0,24 mg/kg/semana           | 11              | 12,5 (2,1)                                |                                                                  |
| Horikawa et al. (2022)(43)<br>NCT03874013 | Somatrogona 0,66 mg/kg/semana           | 22              | LSM: 9,65                                 | 1,79 (IC95% 0,97 a 2,61)                                         |
|                                           | Somatropina 0,175 mg/kg/semana          | 22              | LSM: 7,87                                 |                                                                  |
| Deal et al. (2022)<br>NCT02968004         | Somatrogona 0,66 mg/kg/semana           | 109             | LSM: 10,10                                | 0,33 (IC95% -0,24 a 0,89)                                        |
|                                           | Somatropina 0,24 mg/kg/semana           | 115             | LSM: 9,78                                 |                                                                  |
| Soliman e Abdul Khadir (1996)(44)         | Somatropina 15 U/m <sup>2</sup> /semana | 9 <sup>a</sup>  | 8,4 (1,4)                                 | NR<br>DM estimada pelos PARECERISTAS: 2,70 (IC95% 1,13 a 4,27)   |
|                                           | Não tratamento                          | 10 <sup>a</sup> | 5,7 (1,8)                                 |                                                                  |

VC: velocidade de crescimento; DP: desvio-padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; LSM: média de mínimos quadrados (least squares mean); DM: diferença de médias; NR: não reportado. As DM e respectivos IC95% não reportados pelos estudos foram estimados pelos PARECERISTAS a partir do número de participantes, média e DP de cada grupo; o IC95% foi cálculo usando variância combinada (pooled variance) e distribuição t.

<sup>a</sup> Valores correspondentes ao grupo de pacientes com DGH parcial (pico de GH >7<10 ug/L) (grupo II), randomizados para tratamento com GHrh (grupo IIa) e não tratamento (grupo IIb)

