

AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

Somatrogona (Genryzon®) para o tratamento da deficiência do hormônio de crescimento (DGH) em crianças a partir de 3 anos e adolescentes com idade inferior a 18 anos

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do medicamento somatrogona submetido pela Pfizer Brasil Ltda, para apreciação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Elaborado e revisado por: Daniela Pachito, Rodrigo Alexandre e Paulo Henrique Almeida

São Paulo
Maio de 2026

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO.....	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE QUADROS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	8
1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DA SAÚDE SUPLEMENTAR.....	9
1.1 Apresentação e objetivo	9
1.2 Método.....	10
1.2.1 População-alvo	10
1.2.2 Perspectiva da análise	11
1.2.3 Intervenção.....	11
1.2.4 Comparador.....	11
1.2.5 Horizonte temporal	12
1.2.6 Taxa de desconto.....	12
1.2.7 Escolha do método de modelagem	12
1.2.8 Desfecho da avaliação econômica.....	13
1.2.9 Estrutura do modelo econômico.....	13
1.2.10 Fonte de dados, probabilidades, parâmetros de efetividade e utilidade	15
1.2.11 Estimativa de custos e utilização de recursos	19
1.3 Pressupostos do modelo	26
1.4 Análises de sensibilidade.....	27
1.4.1 Análise de sensibilidade determinística (DSA)	27
1.4.2 Análise de sensibilidade probabilística (PSA)	27
2 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	30
2.1 Caso-base	30
2.2 DSA	30
2.3 PSA.....	31
2.4 Discussão	32
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
4 REFERÊNCIAS.....	35
Revisão 1: Idade de início de tratamento com somatrogona ou somatropina	39
Revisão 2 – Modelos econômicos em DGH.....	47
Revisão 3 – Valores de utilidade no contexto da DGH.....	52

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: Por meio de Parecer Técnico-Científico (PTC), foram sistematizadas e discutidas as evidências clínicas do uso da somatrogona no tratamento da deficiência do hormônio do crescimento (DGH, do inglês *Growth Hormone*) em crianças a partir de 3 anos de idade e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Em resumo, a somatrogona proporcionou benefícios estatisticamente significantes nos desfechos de velocidade de crescimento anual (VC), com aumento de 2,97 cm/ano (IC95%: 1,43 a 4,52), e do escore Z da altura (0,79 [IC95%: 0,19 a 1,39]). Cabe ressaltar que atualmente não existe nenhuma opção terapêutica para a DGH no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS; portanto, essa é uma necessidade não atendida na perspectiva do subsistema de saúde suplementar. Nesse sentido, o objetivo do presente documento é apresentar os métodos e resultados da avaliação econômica referente à incorporação, no Rol da ANS, da somatrogona para tratamento da DGH em crianças a partir de 3 anos e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Intervenção: Somatrogona, um análogo do GH com tempo de meia-vida prolongado, administrado de forma subcutânea uma vez por semana e disponível nas apresentações de 24 mg, em uma caneta aplicadora preenchida com 1,2 ml de solução injetável (20 mg/mL), e 60 mg, em uma caneta aplicadora preenchida com 1,2 ml de solução injetável (50 mg/mL).

Comparador: Melhor cuidado de suporte, ou seja, a ausência de tratamento específico com reposição de GH, porque não há nenhum medicamento para tratamento da DGH no Rol da ANS.

Pergunta: Quais os custos e as consequências do uso da somatrogona no tratamento da deficiência do hormônio de crescimento em crianças e adolescentes com idade entre 3 e 18 anos incompletos em comparação ao melhor cuidado de suporte na perspectiva do sistema suplementar de saúde?

Avaliação econômica: Seguindo os modelos econômicos publicados na literatura, foi desenvolvida uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade (ACU) em um modelo de simulação seguindo a estrutura de Markov para calcular os principais custos e desfechos (QALY) em pacientes crianças e adolescentes (≥ 3 anos e < 18 anos de idade) com DGH tratados com somatrogona ou melhor cuidado de suporte. O modelo foi construído na perspectiva da ANS, em horizonte temporal *lifetime*, em ciclos e probabilidades anuais e uma taxa anual de 5% de desconto para custos e efetividade. A média de idade dos pacientes ao momento da entrada na coorte hipotética é de 7 anos, sendo que o tratamento com a somatrogona ocorre até os 18 anos incompletos, totalizando 11 anos de tratamento, em linha com a indicação da bula do produto. Após esse período os indivíduos são acompanhados clinicamente até o fim do horizonte temporal. Os parâmetros de eficácia clínica foram derivados de revisão sistemática com meta-análise indireta apresentada e discutida no PTC, que demonstrou benefício estatisticamente significativo da somatrogona em

comparação ao não tratamento, com aumento médio de 2,97 cm/ano na VC e incremento de 0,79 no escore Z de altura. Os valores de utilidade foram atribuídos de acordo com o escore Z de altura, com base na melhor evidência disponível na literatura internacional, considerando-se a ausência de dados específicos para a população brasileira. Os custos médicos diretos considerados incluíram aquisição do medicamento, exames diagnósticos, acompanhamento com especialista, acompanhamento psicoterápico e exames laboratoriais, valorados sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira. Foram conduzidas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) em 1.000 iterações pelo método de Monte Carlo (MMC) de segunda ordem para a avaliação da robustez dos resultados do caso-base. Na comparação com o melhor cuidado de suporte, a coorte simulada da somatrogona apresentou ganho incremental de 2,04 QALY (16,19 vs. 14,15), a um custo incremental de R\$ 539.917 (R\$ 564.752,60 vs. R\$ 24.835,17) por paciente tratado. A razão de custo-utilidade incremental por QALY (RCUI/QALY) foi de R\$ R\$ 264.692,16. A DSA corroborou os resultados, identificando os parâmetros de utilidade para o escore Z de altura -3,0 a -2,5 e a velocidade de crescimento no quinto ano de tratamento como os principais determinantes da incerteza. Na PSA, 57,3% das iterações ficaram abaixo da RCUI/QALY verificada no caso-base.

Considerações finais: Os resultados da ACU indicam que a somatrogona está associada a ganhos relevantes de QALY em crianças e adolescentes com DGH, em um contexto de lacuna assistencial atualmente existente no sistema de saúde suplementar.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACU	Análise de custo-utilidade
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
CEAC	Curva de aceitabilidade da custo-efetividade
CMED	Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos
DGH	Deficiência do hormônio do crescimento
GH	<i>Growth hormone</i> ou hormônio do crescimento
GHrh	<i>Growth hormone</i> ou hormônio do crescimento recombinante humano
HT	Horizonte temporal
IMC	Índice de massa corporal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTC	Parecer Técnico-Científico
QALY	<i>Quality-adjusted life years</i> ou anos de vida ajustados pela qualidade
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RS	Revisão Sistemática
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
TAG	Transtorno de ansiedade generalizada
VC	Velocidade de crescimento

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Características da ACU da somatrogona no tratamento da deficiência do hormônio de crescimento em crianças ≥ 3 anos e < 18 anos de idade.....	10
Quadro 2.	Parâmetros relacionados à altura das coortes simuladas na análise de custo utilidade da somatrogona em crianças e adolescentes (≥ 12 anos e < 18 anos de idade) com deficiência do hormônio do crescimento.....	16
Quadro 3.	Valores de utilidade empregados na análise de custo-utilidade, de acordo com o escore Z de altura.....	17
Quadro 4.	Adesão ao tratamento com somatrogona em pacientes com deficiência do hormônio de crescimento em cada ano de tratamento.	18
Quadro 5.	Fração de pacientes que necessitam de redução da dose padrão de somatrogona. .	19
Quadro 6.	Preços das apresentações farmacêuticas e por miligrama da somatrogona empregados no modelo de custo-utilidade no tratamento de crianças e adolescentes com deficiência do hormônio de crescimento.....	20
Quadro 7.	Custos por ciclo anual de tratamento da deficiência do hormônio de crescimento com a somatrogona empregados no modelo de custo-utilidade.	22
Quadro 8.	Exames complementares, frequência de uso e custos incorridos no diagnóstico de DGH para a coorte tratada com somatrogona no ciclo 1.	23
Quadro 9.	Procedimentos e respectivos custos de acompanhamento de um paciente com deficiência do hormônio de crescimento para a coorte tratada com somatrogona. .	25
Quadro 10.	Procedimentos e respectivos custos de acompanhamento de um paciente com deficiência do hormônio de crescimento para a coorte melhor cuidado de suporte.	26
Quadro 11.	Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de análise de custo-utilidade.....	28
Quadro 12.	Resultados da razão de custo-efetividade incremental da incorporação da somatrogona para o tratamento de crianças a partir de 3 anos e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade, com deficiência de hormônio do crescimento (DGH), na perspectiva do sistema suplementar de saúde.	30
Quadro 13:	Pergunta estruturada, revisão rápida de idade de início de tratamento.....	39
Quadro 14.	Estratégias de busca, revisão rápida de idade de início de tratamento.....	40
Quadro 15.	Características dos estudos observacionais incluídos na revisão rápida de idade de início de tratamento com hormônio de crescimento em crianças e adolescentes com DGH.....	43

Quadro 16: Estudos excluídos após a leitura dos textos completos na revisão rápida sobre a idade de início de tratamento com hormônio de crescimento em crianças e adolescentes com deficiência do hormônio de crescimento.	44
Quadro 17. Pergunta estruturada para a revisão rápida de avaliações econômicas na deficiência do hormônio de crescimento em crianças e adolescentes.	47
Quadro 18. Estratégias de busca, revisão rápida de avaliações econômicas.....	48
Quadro 19. Características dos estudos incluídos, revisão rápida de avaliações econômicas.....	50
Quadro 20. Estudos excluídos após a leitura dos textos completos, revisão rápida de avaliações econômicas.	51
Quadro 21. Pergunta estruturada, revisão rápida de valores de utilidade.	52
Quadro 22. Estratégias de busca, revisão rápida de valores de utilidade.....	53
Quadro 23. Estudos excluídos após a leitura dos textos completos na revisão rápida de valores de utilidade.	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Representação esquemática do modelo de Markov utilizado na análise de custo-utilidade da somatrogona no tratamento da deficiência de hormônio do crescimento em crianças e adolescentes (≥ 12 anos e < 18 anos de idade) vs. melhor tratamento de suporte, i.e., sem tratamento com hormônio de crescimento.....	14
Figura 2.	Diagrama de tornado da DSA da análise de custo-utilidade da somatrogona vs. o melhor cuidado de suporte no tratamento da deficiência do hormônio de crescimento em crianças entre 3 anos e menores de 18 anos de idade.....	31
Figura 3.	Análise de sensibilidade probabilística pelo gráfico de dispersão da somatrogona vs. melhor cuidado de suporte no tratamento da deficiência do hormônio de crescimento em crianças entre 3 anos e menores de 18 anos de idade.....	32
Figura 4.	Fluxograma de seleção de estudos para a revisão rápida de idade de início de tratamento da DGH com somatrogona ou somatropina.	41
Figura 5.	Meta-análise de efeitos aleatórios, idade de início de tratamento em estudos observacionais.....	42
Figura 6:	Fluxograma de seleção dos estudos, revisão rápida de avaliações econômicas.	49
Figura 7.	Fluxograma de seleção dos estudos na revisão rápida de valores de utilidade em pacientes com deficiência do hormônio de crescimento.	54

1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DA SAÚDE SUPLEMENTAR

1.1 Apresentação e objetivo

A deficiência do hormônio do crescimento (DGH) em crianças e adolescentes se manifesta por baixa estatura e velocidade de crescimento (VC) inferior à esperada para a idade e estágio puberal, quadro que, caso não tratado, resulta em baixa estatura permanente (1). A DGH se associa a repercussões clínicas negativas ao longo da idade adulta, que incluem redução da massa muscular, aumento da gordura corporal, redução da densidade mineral óssea, alterações cardiovasculares, dislipidemia e aumento da resistência à insulina (2). Além das repercussões físicas, a baixa estatura decorrente da DGH pode afetar, de forma significativa, os aspectos psicossociais. Crianças e adolescentes com deficiência de GH apresentam, frequentemente, dificuldades de autoestima, percepção negativa da imagem corporal, redução da competência social e maior vulnerabilidade a sintomas de ansiedade e retraimento social, especialmente, durante fases críticas como início do período de educação escolar e a puberdade, quando a estatura exerce papel relevante na comparação social entre pares (3-6).

O tratamento primário para a DGH é a reposição de hormônio do crescimento (GH) com GH humano recombinante (GHRh), administrado por via subcutânea uma vez ao dia ou por agentes análogos ao GH (7). A somatrogona (Genryzon®) é um análogo do GH com tempo de meia-vida prolongado, permitindo administrações semanais (8) e menor carga de tratamento (9). Atualmente, não há tratamento medicamentoso para a DGH no rol de procedimentos e eventos em saúde ("Rol") do âmbito da saúde suplementar regulada pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), fazendo com que os pacientes diagnosticados não tenham acesso ao tratamento, mesmo sendo beneficiários de planos de saúde. Ou seja, o tratamento ocorre no SUS ou por meio de recursos financeiros próprios das famílias.

Conforme discutido no Parecer Técnico Científico (PTC), a revisão sistemática (RS) com meta-análise indireta mostrou que a somatropina promove benefícios estatisticamente significantes para os desfechos primários de velocidade de crescimento (VC) anual, com aumento de 2,97 cm/ano (IC95%: 1,43 a 4,52), e para o escore Z da altura, apresentando um aumento médio de 0,79 (IC95%: 0,19 a 1,39), ambos os desfechos comparados aos pacientes não tratados, ou seja, comparador adotado na perspectiva do sistema suplementar de saúde.

Assim, a partir desses resultados clínicos, foi conduzida uma avaliação econômica do tipo análise de custo-utilidade (ACU) para avaliar os custos e a efetividade clínica associados ao uso da somatrogona em crianças a partir de três anos e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade, em comparação ao melhor cuidado de suporte, considerando-se não haver opções

atualmente disponíveis no sistema de saúde suplementar para o tratamento da DGH. O modelo foi desenvolvido de acordo com as recomendações apresentadas nas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde publicadas em 2026 (10) e relatado conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022* (CHEERS 2022) publicado pela *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) (11).

Para a condução da ACU, desenvolveu-se um modelo analítico com estados transicionais de Markov, elaborado no *software* Microsoft Excel® (*Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA*), em linguagem *Visual Basic for Applications* (macro). O Quadro 1 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do respectivo modelo, os quais serão abordados de forma detalhada ao longo deste documento.

Quadro 1. Características da análise de custo-utilidade da somatrogona no tratamento da deficiência do hormônio de crescimento em crianças ≥ 3 anos e < 18 anos de idade.

População-alvo	Crianças a partir de 3 anos e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade, com deficiência de hormônio do crescimento (DGH)
Perspectiva da análise	Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)
Intervenção	Somatrogona
Comparadores	Melhor cuidado de suporte
Horizonte temporal	Vida inteira (<i>lifetime</i>)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality-adjusted life years</i> – QALY)
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos em saúde
Estimativa dos custos	Custos médicos diretos (aquisição do medicamento, exames diagnósticos, acompanhamento clínico e exames laboratoriais) estimados por macrocusteio
Moeda	Real
Tipo de avaliação econômica	Análise de custo-utilidade
Tipo de modelo	Estados transicionais de Markov
Análise de sensibilidade	Determinística univariada – Diagrama de Tornado Probabilística – Método de Monte Carlo
Premissas do modelo	Todos os pressupostos do modelo estão descritos na seção subseção 1.6

Legenda: ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; DGH: Deficiência de Hormônio do Crescimento (*Growth Hormone*); ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IMC: Índice de Massa Corpórea; QALY: Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (*Quality-Adjusted Life Years*)

1.2 Método

1.2.1 População-alvo

A população-alvo é composta por crianças a partir de 3 anos e adolescentes com idade inferior a 18 anos com diagnóstico confirmado de distúrbios de crescimento causados,

primariamente, por secreção insuficiente de GH. Para a definição da idade média de entrada dos pacientes simulados na coorte hipotética no modelo, foi realizada uma revisão rápida e estruturada da literatura, cujo método está descrito no Anexo 1 (Revisão 1). Em linhas gerais, foram incluídos seis estudos observacionais relatados em cinco publicações (12-16) que avaliaram 16.820 pacientes com DGH e oriundos de diversos países. A meta-análise de eleitos aleatórios desses estudos mostrou que a idade média de início de tratamento da DGH com hormônio de crescimento é de 10,05 anos (IC95% 9,34 a 10,76 anos). Considerando que essa média de idade é superior à média de idade dos participantes dos ensaios clínicos incluídos na RS com meta-análise indireta para a avaliação da eficácia e segurança da somatrogona no tratamento da DGH (8, 17, 18) definiu-se, de forma conservadora, que a idade média de entrada dos pacientes da coorte hipotética no modelo é de 7 anos.

A altura inicial média da coorte hipotética foi de 105,48 cm, calculada a partir do escore Z de altura de -2,94, conforme relatado por Deal *et al.*, (2022) (8), considerando ser este o estudo multicêntrico internacional com o maior tamanho amostral, dentre os estudos incluídos no PTC, e das curvas de crescimento divulgadas pela Organização Mundial de Saúde (19).

1.2.2 Perspectiva da análise

A perspectiva do modelo foi a do sistema de saúde suplementar, tendo a ANS como a agência responsável por regular a cobertura obrigatória dos procedimentos e eventos em saúde pelos planos de saúde.

1.2.3 Intervenção

Em conformidade com a pergunta de pesquisa apresentada no PTC, a intervenção considerada foi a somatrogona na dose de 0,66 mg/kg/semana, conforme a posologia definida na bula do medicamento (20).

1.2.4 Comparador

Conforme explicado no PTC, atualmente, não há tratamento medicamentoso para a DGH no rol de procedimentos e eventos em saúde no âmbito da saúde suplementar regulada pela ANS, fazendo com que os pacientes diagnosticados não tenham acesso ao tratamento, mesmo sendo beneficiários de planos de saúde. Sendo assim, o comparador considerado na ACU foi o

melhor cuidado de suporte, ou seja, a ausência de tratamento de reposição de GH para a população elegível.

1.2.5 Horizonte temporal

Foi adotado um horizonte temporal de toda a vida (*lifetime*), ou seja, até os 90 anos de idade. Considerando-se que a idade média de entrada de pacientes simulados na coorte é de 7 anos, esse horizonte temporal corresponde a 83 ciclos anuais, sendo suficientemente adequado para simular os custos incorridos e os desfechos de saúde durante a infância, adolescência e idade adulta. Todavia, é importante salientar que os pacientes têm início de tratamento com somatropina ou com o melhor cuidado de suporte aos 7 anos de idade e podem manter o tratamento até aos 17 anos, em linha com a bula do medicamento aprovado na ANVISA (20). Ou seja, a partir de 18 anos de idade, que corresponde ao 12º ciclo anual da ACU, as duas coortes hipotéticas de pacientes em cada comparação recebem apenas cuidado de suporte, caracterizado no modelo conservadoramente apenas pelo acompanhamento psicoterápico dos pacientes com alterações psicológicas e/ou transtornos psiquiátricos decorrentes da baixa estatura até o final do horizonte temporal, conforme explicado nas subseções 1.5.4 e 1.5.5.

1.2.6 Taxa de desconto

Considerando-se o horizonte temporal adotado de 90 anos e de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica publicadas pelo Ministério da Saúde, foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos de efetividade (10).

1.2.7 Escolha do método de modelagem

Para a escolha do modelo a ser empregado neste contexto, foi realizada uma revisão rápida e estruturada da literatura para a identificação de modelos econômicos desenvolvidos e publicados, especificamente, para avaliar o tratamento da DGH em crianças e adolescentes, cujo método está descrito no Anexo 1 (Revisão 2). Foram incluídos seis estudos na revisão rápida (21-26), sendo dois de custo da doença (22, 26) e quatro avaliações econômicas completas do tipo ACU (21, 23-25). Nesses quatro estudos econômicos, foram empregados o QALY como medida de desfecho de efetividade em modelagem do tipo cadeias de Markov (25) ou árvore de decisão (23). Dois modelos econômicos foram desenvolvidos para comparar custos e efetividade da somatropina vs. não tratamento de crianças e adolescentes com DGH (23, 25) e outros dois realizaram

comparações entre a somatrogona vs. não tratamento para esta mesma população de pacientes (21, 24). Essas avaliações econômicas foram conduzidas na perspectiva dos respectivos sistemas de saúde em horizonte temporal *lifetime* (21, 23, 25) ou até os 18 anos de idade da coorte hipotética de crianças e adolescentes simulados (24). Assim, a estrutura do modelo econômico desenvolvido, cujas características estão mostradas na subseção 1.2.9, considerou as características dos modelos de ACU identificadas e publicadas na literatura.

1.2.8 Desfecho da avaliação econômica

Os resultados para os custos foram expressos em unidade monetária (Real, R\$). Os desfechos clínicos considerados na ACU foram mensurados em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality-adjusted life years* – QALY), sendo estimada a RCUI da comparação entre somatrogona vs. não tratamento (Equação 1).

$$RCUI = \frac{\text{Custo}_{\text{somatrogona}} - \text{Custo}_{\text{melhor cuidado de suporte}}}{\text{Efetividade}_{\text{somatrogona}} - \text{Efetividade}_{\text{melhor cuidado de suporte}}}$$

Equação 1. Fórmula utilizada para o cálculo da razão de custo utilidade incremental da comparação entre somatrogona vs. melhor cuidado de suporte para tratamento da deficiência do hormônio de crescimento em crianças e adolescentes ≥ 3 anos e < 18 anos de idade

1.2.9 Estrutura do modelo econômico

Conforme mencionado anteriormente, o modelo foi definido após a realização de uma revisão rápida na literatura (Anexo 1, Revisão 2). Foi desenvolvido um modelo de simulação seguindo a estrutura de Markov, em ciclos anuais, contando com estados de saúde para calcular os principais custos e desfechos de efetividade (QALY) associados em crianças e adolescentes (≥ 3 anos e < 18 anos de idade) com DGH e tratados com somatrogona ou com o melhor cuidado de suporte.

Em linhas gerais, o modelo simula o crescimento anual de uma coorte hipotética de crianças e adolescentes diagnosticados com DGH, com idade média de 7 anos no início do modelo, em tratamento com somatrogona comparada à coorte hipotética que recebeu o melhor cuidado de suporte, ou seja, sem tratamento de reposição de GH. A VC e o escore Z de altura varia de acordo com cada estado do modelo (*i.e.*, tratados ou não tratados). Um estado absoritivo (óbito), foi adicionado, de acordo com a mortalidade por idade da população brasileira, em linha com os dados disseminados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os indivíduos simulados

ingressam no modelo no estado de saúde “tratado” ou “não tratado” e permanecem neste estado até o fim do horizonte temporal, a menos que transitem para o estado absoritivo de “óbito” (Figura 1).

Cabe ressaltar que o tratamento é mantido até aos 18 anos incompletos na coorte tratada com somatrogona, em linha com as indicações de bula do produto (20). Dessa forma, embora o indivíduo simulado na coorte tratada permaneça nessa coorte por todo o horizonte temporal do modelo, o tratamento com a somatrogona é interrompido a partir dos 18 anos de idade. Portanto, um indivíduo que entra no modelo aos 7 anos de idade pode permanecer na coorte por um período mínimo de um ano em tratamento (por exemplo, em caso de descontinuação do tratamento, como explicado na subseção 1.2.10.3, ou óbito pela mortalidade geral no primeiro ciclo) ou por até 17 anos ou 10 ciclos anuais quando o tratamento com a somatrogona é, obrigatoriamente, interrompido. A partir dos 18 anos, em ambas as coortes, os indivíduos acompanhados clinicamente podem permanecer por mais um período mínimo de um ano de acompanhamento (por exemplo, em caso de óbito pela mortalidade geral no 11º ciclo) ou permanecerem até o final de 90 anos, idade máxima considerada na ACU.

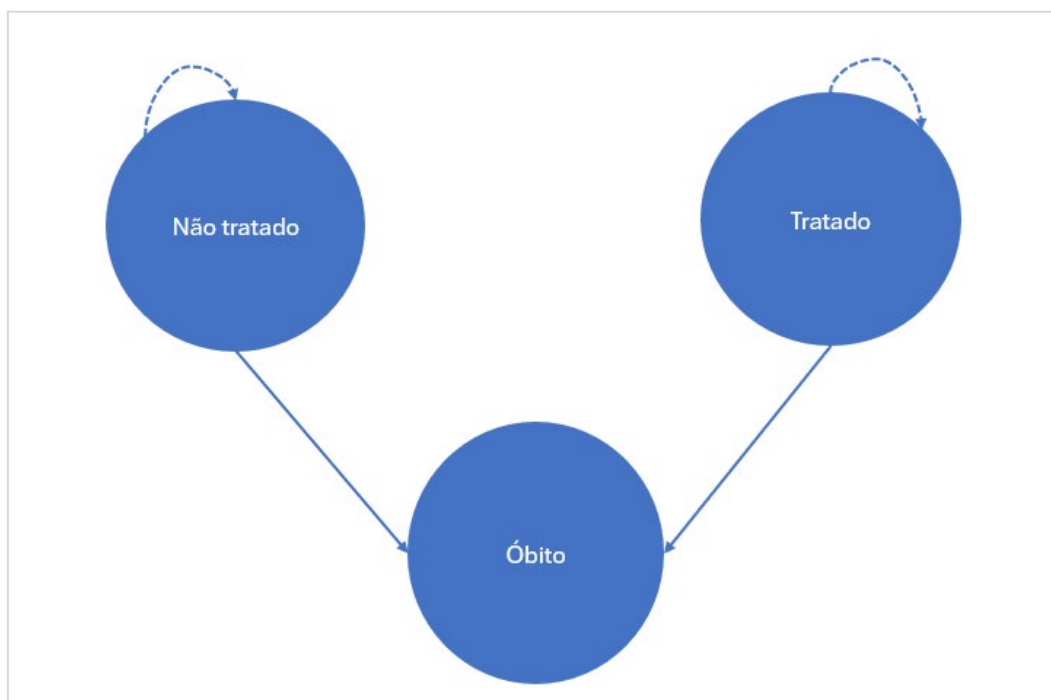


Figura 1. Representação esquemática do modelo de Markov utilizado na análise de custo-utilidade da somatrogona no tratamento da deficiência de hormônio do crescimento em crianças e adolescentes (≥ 12 anos e < 18 anos de idade) vs. melhor tratamento de suporte, i.e., sem tratamento com hormônio de crescimento.

1.2.10 Fonte de dados, probabilidades, parâmetros de efetividade e utilidade

1.2.10.1 Desfechos de velocidade de crescimento e escore Z de altura

O modelo empregou como desfecho de efetividade o escore Z de altura, estimado para as coortes do modelo (*i.e.*, a coorte tratada com somatrogona e a coorte que recebeu o melhor cuidado de suporte), de acordo com os métodos descritos a seguir.

Inicialmente, calculou-se a mediana da altura da população, por ano de idade, de acordo com a distribuição por sexo, a partir dos dados disseminados pela Organização Mundial de Saúde, de modo a refletir a distribuição antropométrica da população de referência (19). A partir dessas medidas, estimou-se, então, a altura inicial dos pacientes com DGH das duas coortes simuladas, utilizando-se o padrão populacional de referência e o escore Z inicial de -2,94 observado no estudo clínico publicado por Deal *et al.*, (2022) (8) e que foi incluído na RS com meta-análise indireta apresentada e discutida no PTC.

A altura da coorte que recebe o melhor cuidado de suporte, a partir do segundo ciclo anual em diante, foi determinada considerando-se o escore Z de -2,94 em relação à população de referência, de forma constante, ao longo de todo o horizonte temporal da análise. Essa premissa foi validada por especialista e adotada de forma conservadora, pressupondo-se que a defasagem de crescimento de crianças e adolescentes com DGH, na ausência de tratamento de reposição de GH, não aumente em relação à população de referência, ao longo do período pré-puberal e puberal. Para a coorte tratada com a somatrogona, a altura foi acrescida ano a ano, de acordo com o valor da VC anual para cada ano de tratamento, sendo o valor da VC anual do primeiro ano da simulação obtido estudo clínico publicado por Deal *et al.*, (2022) (8) e os valores subsequentes até o quinto ano de acordo com os dados do estudo de extensão conduzido por Silverman *et al.*, 2025 (27). A VC anual utilizada a partir do sexto ano de tratamento até o final do período puberal foi estimada de acordo com os achados do painel de especialistas do estudo conduzido por Crespo *et al.*, (2023) (28). Procedeu-se, então, à estimativa do escore Z de altura correspondente, a partir da altura calculada da coorte e dos dados da população de referência. Os parâmetros relacionados à VC e escore Z da altura das duas coortes utilizadas no modelo encontram-se apresentados no Quadro 2.

Quadro 2. Parâmetros relacionados à altura das coortes simuladas na análise de custo utilidade da somatrogona em crianças e adolescentes (≥ 12 anos e < 18 anos de idade) com deficiência do hormônio do crescimento.

Parâmetros	Valor utilizado	Fonte
Escore Z de altura inicial	-2,94	Deal <i>et al.</i> , (2022) (8)
VC anual somatrogona vs. MCS (cm)	2,97	Meta-análise indireta (PTC)
Escore Z somatrogona vs. não tratados	0,79	Meta-análise indireta (PTC)
VC anual somatrogona – Ano 1 (cm)	10,10	Deal <i>et al.</i> , 2022 (8)
VC anual somatrogona – Ano 2 (cm)	8,13	Silverman <i>et al.</i> , (2025) (27)
VC anual somatrogona – Ano 3 (cm)	7,88	Silverman <i>et al.</i> , 2025 (27)
VC anual somatrogona – Ano 4 (cm)	7,03	Silverman <i>et al.</i> , (2025) (27)
VC anual somatrogona – Ano 5 (cm)	6,63	Silverman <i>et al.</i> , (2025) (27)
VC anual somatrogona – Ano 6 (cm)	6,91	Crespo <i>et al.</i> , (2023) (28)
VC anual somatrogona – Ano 7 (cm)	6,65	Crespo <i>et al.</i> , (2023) (28)
VC anual somatrogona – Ano 8 (cm)	5,35	Crespo <i>et al.</i> , (2023) (28)
VC anual somatrogona – Ano 9 (cm)	2,76	Crespo <i>et al.</i> , (2023) (28)
VC anual somatrogona – Ano 10 (cm)	2,12	Crespo <i>et al.</i> , (2023) (28)
VC anual somatrogona – Ano 11 (cm)	1,84	Crespo <i>et al.</i> , (2023) (28)
Escore Z MCS – Anos 1-11 (cm)	-2,94	Premissa*

Legenda: MSC: Melhor cuidado de suporte; PTC: Parecer técnico-científico; VC: Velocidade de crescimento.

Nota: *Adotou-se uma premissa conservadora, supondo defasagem fixa de crescimento na coorte sem reposição de hormônio de crescimento (MCS), em virtude da ausência de dados na literatura científica.

1.2.10.2 Qualidade de vida (medida de utilidade)

Os dados de utilidade (*utility*) são empregados nos modelos de custo-utilidade para o cálculo dos desfechos de QALY, representando uma métrica de qualidade de vida em uma escala com valor inferior igual a 0 (zero), equivalente a morte, e valor superior igual a 1 (um), que representa um indivíduo em estado de saúde perfeita. Para a obtenção dos dados de utilidade, realizou-se uma revisão rápida e estruturada da literatura para a identificação de publicações, preferencialmente, de estudos nacionais, que apresentassem dados de utilidade para estados de saúde relacionados à DGH, cujos métodos estão descritos no Anexo 1 (Revisão 3).

Um único estudo realizado no Reino Unido foi identificado, no qual avaliou-se a relação entre a baixa estatura e qualidade de vida relacionada a saúde em 14.416 adultos amostrados a partir da população geral, por meio da utilização da escala EQ-5D-3L (29). Embora esse estudo não aborde exatamente a população de interesse, por incluir somente adultos, não foram identificados estudos que tenham avaliado direta ou indiretamente os valores de utilidade relacionados à baixa estatura na população pediátrica, e, portanto, essa foi considerada a melhor evidência disponível. Ademais, como o horizonte temporal da análise leva em consideração as consequências da baixa estatura, também, na idade adulta, que representa a maior parte do horizonte temporal, os valores de utilidades relatados para o estudo foram considerados adequados para a presente ACU. Os

valores de utilidade utilizados na análise de custo-utilidade, por faixa do escore Z de altura encontram-se apresentados no Quadro 3.

Quadro 3. Valores de utilidade empregados na análise de custo-utilidade, de acordo com o escore Z de altura.

Faixa do Escore Z de altura	Valor médio de utilidade (DP ou IC95%)
< -3,000	0,687 (0,287)
-3,000 a -2,501	0,744 (0,279)
-2,500 a -2,001	0,801 (0,261)
-2,000 a -1,501	0,819 (0,244)
1,500 a -1,001	0,831 (0,24)
-1,000 a -0,501	0,850 (0,234)
-0,500 a -0,001	0,864 (0,223)
0,000 a 0,499	0,881 (0,201)
0,500 a 0,999	0,887 (0,876 – 0,902)*
1,000 a 1,499	0,889 (0,874 – 0,905)*
1,500 a 1,999	0,899 (0,880 – 0,922)*
2,000 a 2,499	0,902 (0,866 – 0,936)*
≥ 2,500	0,92700 (0,894 – 0,960)*

Legenda: DP: Desvio-padrão; IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Christensen et al., (2007) (29)

Nota: *Intervalos de confiança de 95% não relatados na publicação original e extraídos a partir da Figura 1 do estudo de Christensen et al., (2007) (29) , com a utilização da aplicação WebPlotDigitizer.

1.2.10.3 Descontinuação do tratamento e titulação de dose

Inicialmente, planejou-se realizar uma revisão rápida da literatura para a obtenção dos dados sobre a descontinuação do tratamento e titulação da dose da somatrogona. Todavia, em virtude da heterogeneidade metodológica e do emprego de horizonte temporal limitado nos estudos identificados previamente, optou-se por utilizar os dados de adesão ao tratamento com somatrogona relatados por Rivolo *et al.*, (2023) (21), que conduziu um painel de especialistas para definir o padrão de adesão ao tratamento com somatrogona ao longo do tempo, no sentido de definir esse parâmetro na análise de custo-utilidade desenvolvida. Assim, o Quadro 4 mostra a adesão à dose padrão da somatrogona empregada no modelo.

Quadro 4. Adesão ao tratamento com somatrogona em pacientes com deficiência do hormônio de crescimento em cada ano de tratamento.

Ano de tratamento	Taxa de adesão
1	0,993
2	0,968
3	0,944
4	0,919
5	0,895
6	0,870
7	0,846
8	0,821
9	0,797
10	0,772
11	0,7748

Fonte: Rivolo et al., (2023), com base em painel de especialistas (21).

Adicionalmente, a ACU considera a redução da dose da somatrogona, recomendada em bula para pacientes cujas concentrações séricas de IGF-1 excedam o valor médio de referência em mais de 2 desvios padrão, ao longo do acompanhamento do tratamento (20). Os resultados de do estudo de extensão de fase aberta publicado por Silverman *et al.* (2025) (27) demonstram que a proporção de participantes com necessidade de redução de dose devido à elevação dos níveis de IGF-1 acima do escore Z de 2 ao longo de cinco anos de seguimento varia entre 10,1% e 23,1% (ano 2: 10,1%; ano 3: 23,1%; ano 4: 19,3%; e ano 5: 17,6%). Nesse sentido, essas foram as proporções de indivíduos que tiveram a necessidade de redução de dose para o período compreendido entre o segundo ao quinto ano da ACU, sendo o valor observado no quinto ano mantido constante até o final do período de tratamento (Quadro 5). Para os pacientes com necessidade de redução de dose, considerou-se redução de 15% em relação à dose padrão de 0,66mg/kg/semana, como definido na bula da somatrogona (20).

Quadro 5. Fração de pacientes que necessitam de redução da dose padrão de somatrogona.

Ano de tratamento	Fração de pacientes com redução de dose
1	0,0%
2	10,1%
3	23,1%
4	19,3%
5	17,6%
6	17,6%
7	17,6%
8	17,6%
9	17,6%
10	17,6%
11	17,6%

Fonte: Silverman *et al.*, (2025) (27) e Rivolo *et al.*, (2023) (21)

1.2.10.4 Tempo em tratamento com a somatrogona

Conforme explicado na subseção 1.2.5, o tempo de tratamento com a somatrogona considerado no modelo foi de 11 anos para o caso-base, correspondente ao período entre início de tratamento (7 anos) e o final da elegibilidade ao tratamento (18 anos incompletos); portanto, aos 18 anos o tratamento ativo é, obrigatoriamente, descontinuado. A partir dos 18 anos de idade (12º ciclo anual) e até os 90 anos de idade (83º ciclo anual), os indivíduos das duas coortes em comparação são apenas acompanhados clinicamente (vide seção 1.5.3).

1.2.11 Estimativa de custos e utilização de recursos

O modelo de ACU considerou os custos diretos relacionados ao custo de aquisição da somatrogona (intervenção), além dos custos do diagnóstico (*i.e.*, exames laboratoriais e de imagem) e de acompanhamento dos pacientes (*i.e.*, consultas médicas, exames laboratoriais e de imagem e acompanhamento psicoterápico).

Os custos relacionados a exames, procedimentos e acompanhamento foram obtidos, sempre que possível, por meio do painel de Dados de Troca de Informação na Saúde Suplementar (D-TISS). O D-TISS é um painel fornecido pela ANS para consulta de dados recebidos pelo Padrão TISS. Desde setembro de 2014, as operadoras de planos privados de assistência à saúde são obrigadas a enviar para a ANS os dados referentes aos atendimentos assistenciais prestados a seus beneficiários. Por meio desse recurso, é possível acessar informações sobre a quantidade e o valor médio dos honorários cobrados em procedimentos ambulatoriais, como médicos, laboratórios e clínicas, além de procedimentos realizados em ambiente hospitalar nos estabelecimentos que

prestam serviço às operadoras de planos de saúde. Atualmente, mais de 4.000 procedimentos realizados na saúde suplementar estão disponíveis para consulta no D-TISS. O período dos dados compreende os meses de janeiro de 2015 a dezembro de 2024. Na ACU, sempre que possível, foram utilizados a média dos dados dos 12 meses mais recentes disponibilizados, ou seja, de janeiro a dezembro de 2024. Para procedimentos sem registro no ano de 2024, procedeu-se à análise de toda a série histórica. Os preços unitários dos medicamentos foram obtidos da lista de preços publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de abril de 2026 com alíquotas de ICMS de 18%.

1.2.11.1 Custo de tratamento da DGH com a somatrogona

Para a definição do custo de tratamento dos pacientes com a somatrogona em cada ciclo anual do modelo de Markov foram consideradas as seguintes variáveis: a) preço por miligrama do medicamento; b) peso médio em cada idade na faixa etária entre 7 e 17 anos (período de tratamento ativo com a somatrogona), por sexo; c) dose média do medicamento; d) taxa de adesão ao tratamento e; e) Proporção de pacientes com redução da dose padrão.

1.2.11.1.1 Preço da somatrogona

O Quadro 5 mostra os Preços Fábrica na alíquota de ICMS 18% aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em abril de 2026 e que foram considerados na ACU. A partir dos preços aprovados para cada uma das duas apresentações aprovadas na ANVISA, calculou-se o preço médio por miligrama por meio da média ponderada pela quantidade, em miligrama, de cada caneta de somatrogona (Quadro 6).

Quadro 6. Preços das apresentações farmacêuticas e por miligrama da somatrogona empregados no modelo de custo-utilidade no tratamento de crianças e adolescentes com deficiência do hormônio de crescimento.

Medicamento	Apresentação	Preço Fábrica 18%	Preço por miligrama ponderado pela apresentação
Somatrogona	20mg/mL (1 caneta 1,2mL)	R\$ 1.607,57	R\$ 65,88
	50mg/mL (1 caneta 1,2mL)	R\$ 3.887,16	

Fonte: Preços Fábrica publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos em abril de 2026.

1.2.11.1.2 Quantidade (em mg) de somatrogona por faixa de idade

A quantidade de somatropina por paciente por semana foi calculada pela multiplicação da dose recomendada em bula de 0,66mg/kg/semana pelo peso médio dos pacientes em cada faixa etária. Assim, para estabelecer o peso médio em cada faixa etária, multiplicou-se o valor do índice

de massa corpórea (IMC) pela altura (em metros) ao quadrado, utilizando-se os dados da população de referência, conforme disseminados pela Organização Mundial de Saúde (19), para cada uma das idades entre 7 e 17 anos de idade. Partiu-se do pressuposto de que o IMC dos pacientes com DGH é semelhante ao da população de referência. Por exemplo, no primeiro ciclo anual, uma criança de 7 anos será tratada com 11,342 mg de somatrogona por semana estabelecida pela multiplicação da dose de 0,66mg pelo peso médio de 17,18 kg; sendo que o peso médio foi calculado pelo IMC médio de 15,44 multiplicado pela altura de 1,0548 ao quadrado. Já no último ano de tratamento (11º ciclo anual), um adolescente com 17 anos de idade será tratado com 39,777 mg de somatrogona por semana, estabelecida pela multiplicação da posologia de 0,66 mg pelo peso médio de 60,27 kg; sendo que o peso médio foi calculado pelo IMC médio de 21,09 multiplicado pela altura de 1,6904 ao quadrado.

1.2.11.1.3 Custo de tratamento por paciente com somatrogona por ciclo anual

Considerando-se os critérios explicados anteriormente, cada paciente em cada faixa etária entre 7 e 17 anos de idade terá um custo anual (52 semanas) de tratamento que depende do seu peso médio e preço por miligrama da somatrogona (ver subseção 1.2.11.1.1). Os custos de tratamento por paciente por ciclo anual são ponderados pela adesão ao tratamento (ver subseção 1.2.10.3) e pela fração de pacientes com necessidade de redução de dose de 15% em relação à dose padrão de 0,66mg/kg/semana (ver subseção 1.2.10.3). Assim, o Quadro 7 mostra os custos de tratamento, por ciclo anual, da DGH com a somatrogona estratificado por idade na faixa etária entre 7 e 17 anos de idade.

Quadro 7. Custos por ciclo anual de tratamento da deficiência do hormônio de crescimento com a somatrogona empregados no modelo de custo-utilidade.

Ciclo	Idade	IMC	Peso (kg)	Quantidade de somatrogona (mg)	Custo de tratamento por ciclo anual (52 semanas)	Taxa de adesão ao tratamento	Proporção de pacientes com redução de 15% na dose padrão	Custo de tratamento por ciclo anual (52 semanas) ajustado pela adesão e redução de dose
1	7	15,44	17,18	11,342	R\$ 38.856,78	0,993	0,0%	R\$ 32.797,07
2	8	15,71	20,99	13,852	R\$ 47.455,23	0,968	10,1%	R\$ 45.240,72
3	9	16,07	24,60	16,235	R\$ 55.620,59	0,944	23,1%	R\$ 50.686,51
4	10	16,53	28,62	18,888	R\$ 64.709,90	0,919	19,3%	R\$ 57.746,79
5	11	17,09	32,84	21,674	R\$ 74.252,87	0,895	17,6%	R\$ 64.701,87
6	12	17,76	37,47	24,730	R\$ 84.724,17	0,870	17,6%	R\$ 69.784,38
7	13	18,51	42,86	28,286	R\$ 96.906,23	0,846	17,6%	R\$ 77.459,63
8	14	19,28	48,62	32,091	R\$ 109.944,43	0,821	17,6%	R\$ 85.312,39
9	15	19,99	53,87	35,553	R\$ 121.802,24	0,797	17,6%	R\$ 91.548,90
10	16	20,60	57,39	37,876	R\$ 129.763,66	0,772	17,6%	R\$ 94.500,75
11	17	21,09	60,27	39,777	R\$ 136.274,54	0,7748	17,6%	R\$ 95.925,39

Legenda: IMC: Índice de massa corpórea

1.2.11.2 Custo relacionado ao diagnóstico na coorte da somatrogona

Os custos relacionados ao diagnóstico foram definidos em linha com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Deficiência do Hormônio de Crescimento – Hipopituitarismo publicado pelo Ministério da Saúde em 2018 (30). De forma resumida, o PCDT recomenda que o diagnóstico laboratorial da DGH em crianças e adolescentes seja realizado pela dosagem de somatomedina-C (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1) associada a dois testes provocativos da secreção de GH, que envolvem estímulos como administração de insulina, clonidina, levodopa e glucagon. Adicionalmente, recomenda-se a realização de radiografia de mãos e punhos, para a avaliação de idade óssea e exame de imagem, preferencialmente, ressonância magnética nuclear (RNM) da região hipotálamo-hipofisária, para a avaliação de lesões estruturais. Assim, o modelo considerou que, para o diagnóstico de DGH, há um custo de **R\$ 1.205,66**, sendo que tal custo foi empregado apenas no primeiro ciclo anual do modelo. Os detalhes do macrocusteio para a estimativa de tais custos estão mostrados no Quadro 8.

Quadro 8. Exames complementares, frequência de uso e custos incorridos no diagnóstico de DGH para a coorte tratada com somatrogona no ciclo 1.

Exame	Frequência de utilização	Unidades utilizadas no ciclo 1	Custo médio unitário	Total
Dosagem de GH	100%	1	R\$ 39,20	R\$ 39,20
Exame IGF-1 (Somatomedina C)	100%	1	R\$ 30,10	R\$ 30,10
Estímulo GH com exercício e clonidina	100%	2	R\$ 99,00	R\$ 198,00
Função tireoidiana	100%	1	R\$ 21,55	R\$ 21,55
Glicemia em jejum	100%	1	R\$ 3,98	R\$ 3,98
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 109,26	R\$ 327,78
Ressonância Nuclear Magnética	100%	1	R\$ 543,59	R\$ 543,59
Raio x de Mãos e Punhos	100%	1	R\$ 41,46	R\$ 41,46
Custo total de um diagnóstico da DGH			R\$ 1.205,66	

Legenda: GH: Hormônio do crescimento (do inglês *Growth Hormone*). IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1; DGH: deficiência do hormônio de crescimento.

Fonte: Média dos preços de cada um dos procedimentos disponibilizados no painel de Dados de Troca de Informação na Saúde Suplementar (D-TISS) entre janeiro a dezembro de 2024. Para procedimentos sem registro ano de 2024, procedeu-se à análise de toda a série histórica (janeiro de 2015 a dezembro de 2024).

1.2.11.3 Custo relacionado ao diagnóstico na coorte de melhor cuidado de suporte

De forma conservadora, não foi atribuído nenhum custo de diagnóstico para a coorte relacionada ao melhor cuidado de suporte, pressupondo-se que nenhum paciente é submetido à investigação laboratorial ou clínica, como parte do manejo do distúrbio do crescimento, no âmbito do sistema de saúde suplementar. Ou seja, como não há oferta de tratamento da DGH no subsistema suplementar, entende-se que não há custos relacionados ao diagnóstico dos pacientes.

1.2.11.4 Custo relacionado ao acompanhamento da coorte somatrogona

Segundo o PCDT do Hormônio de Crescimento – Hipopituitarismo publicado pelo Ministério da Saúde em 2018 (30), o acompanhamento do tratamento de crianças e adolescentes deverá ser realizado por meio de consultas médicas especializadas, com aferição das medidas antropométricas a cada 3 a 6 meses. Exames laboratoriais, incluindo glicemia em jejum e função tireoidiana, devem ser realizados anualmente. Exame radiológico para avaliação da idade óssea deve ser, igualmente, realizado com periodicidade anual. Como forma de verificação do uso adequado do hormônio do crescimento e monitorização da dose, deve ser realizada dosagem de IGF-1 anualmente ou após mudança de dose. Desta forma, a partir do segundo ciclo do modelo até o final do tratamento com a somatrogona (i.e., 18 anos de idade incompletos), foram consideradas a avaliação laboratorial recomendada pelo citado PCDT e três consultas anuais com especialista para o manejo clínico da DGH, sendo esse parâmetro validado junto a especialista da área com ampla experiência no manejo de crianças e adolescentes com DGH.

Adicionalmente, considerou-se o acompanhamento psicoterápico para o manejo de condições psiquiátricas e dificuldade de ajustamento associadas à baixa estatura, conforme indicado pelo estudo de caso-controle publicado por Akaltun *et al.*, (2018) (31). Considerou-se que 12,6% dos indivíduos com DGH tratados com a somatrogona apresentam transtorno de ansiedade generalizada, condição psiquiátrica mais prevalente na amostra do estudo, com decorrente necessidade de acompanhamento psicológico semanal (31). De forma conservadora, não foram consideradas no modelo as demais condições psiquiátricas investigadas no estudo (e.g., transtorno de ansiedade social e depressão). Assim, o modelo considerou que, para o monitoramento clínico e psicoterápico de um paciente com DGH e em tratamento com somatrogona, há um custo anual de **R\$ 906,05**, sendo que tal custo foi empregado a partir do segundo ciclo do modelo. Os detalhes do macrocusteio para a estimativa de tais custos estão mostrados no Quadro 9.

Quadro 9. Procedimentos e respectivos custos de acompanhamento de um paciente com deficiência do hormônio de crescimento para a coorte tratada com somatrogona.

Procedimento	Frequência de utilização	Unidades utilizadas por ciclo anual na coorte tratada com somatrogona	Custo médio unitário	Total
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 109,26	R\$ 327,78
Exame IGF-1 (somatomedina C)	100%	1	R\$ 30,10	R\$ 30,10
Raio-X de mãos e punhos	100%	1	R\$ 41,46	R\$ 41,46
Glicemia em jejum	100%	1	R\$ 3,98	R\$ 3,98
Função tireoidiana	100%	1	R\$ 21,55	R\$ 21,55
Acompanhamento psicoterápico	12,6%	52	R\$ 73,44	R\$ 481,18
Custo total do acompanhamento clínico e psicoterápico de um paciente com DGH				R\$ 906,05

Legenda: IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1; DGH: deficiência do hormônio de crescimento.

Fonte: Média dos preços de cada um dos procedimentos disponibilizados no painel de Dados de Troca de Informação na Saúde Suplementar (D-TISS) entre janeiro e dezembro de 2024. Para procedimentos sem registro ano de 2024, procedeu-se à análise de toda a série histórica (janeiro de 2015 a dezembro de 2024).

Nota: A proporção de indivíduos que realizam acompanhamento psicoterápico foi estimada com base no estudo de Akaltun *et al.*, (2018) (31).

1.2.11.5 Custo relacionado ao acompanhamento da coorte melhor cuidado de suporte

Como melhor cuidado de suporte, considerou-se o acompanhamento psicoterápico para o manejo de condições psiquiátricas e dificuldade de ajustamento associadas à baixa estatura, conforme estudo do tipo caso-controle publicado por Akaltun *et al.*, (2018) (31). Considerou-se que 34,2% dos pacientes com DGH sem tratamento apresentam transtorno de ansiedade generalizada, condição psiquiátrica mais prevalente na amostra do estudo, com decorrente necessidade de acompanhamento psicológico semanal (31). De forma conservadora, não foram consideradas as demais condições psiquiátricas investigadas no estudo (e.g., transtorno de ansiedade social, depressão) ou mesmo possíveis consequências ósseo-metabólicas da DGH ao longo da fase adulta. Assim, o acompanhamento psicoterápico foi o único custo atribuído ao acompanhamento da coorte de melhor cuidado de suporte. Nesse sentido, o modelo considerou que, para o acompanhamento psicoterápico de um paciente com DGH e no melhor cuidado de suporte, há um custo anual de **R\$ 1.306,06**, sendo que tal custo foi empregado a partir do segundo ciclo anual do modelo, atribuído para somente 34,2% dos pacientes simulados, em linha com o estudo de Akaltun e colaboradores (31). Os detalhes do macrocusteio para a estimativa de tais custos estão mostrados no Quadro 10.

Quadro 10. Procedimentos e respectivos custos de acompanhamento de um paciente com deficiência do hormônio de crescimento para a coorte melhor cuidado de suporte.

Procedimento	Frequência de utilização	Unidades utilizadas por ciclo	Custo médio	Total
Acompanhamento psicoterápico	34,2%	52	R\$ 73,44	R\$ 1.306,06
Custo total de acompanhamento psicoterápico de um paciente com DGH				R\$ 1.306,06

Fonte: Média dos preços de cada um dos procedimentos disponibilizados no painel de Dados de Troca de Informação na Saúde Suplementar (D-TISS) no período janeiro a dezembro de 2024.

Nota: A proporção de indivíduos que realizam acompanhamento psicoterápico foi estimada com base no estudo de Akaltun 2018 *et al.*, (31).

1.3 Pressupostos do modelo

Dada a necessidade de simplificação da realidade em parâmetros mensuráveis de custo e efetividade, a construção do modelo assumiu alguns pressupostos, que serão explorados na sequência:

- A idade de início do tratamento foi de 7 anos de idade, em linha com a idade média de início de tratamento nos ECR incluídos no PTC e incluídos nas meta-análises indiretas para a avaliação da eficácia e segurança da somatrogona vs. não tratamento de crianças e adolescentes com DGH (8, 17, 18).
- A duração do tratamento com somatrogona foi definida como 11 anos, ou seja, dos sete anos (idade de entrada no modelo) até os 17 anos de idade, em linha com as recomendações da bula do produto (20).
- Para a coorte de melhor tratamento de suporte, considerou-se conservadoramente que os indivíduos não são submetidos a testes diagnósticos, visto que não há tratamento medicamentoso ofertado no subsistema de saúde suplementar. Assim, foram considerados somente custos diretos relativos ao acompanhamento psicoterápico como manejo das dificuldades de ajustamento psicossocial impostas pela baixa estatura.
- O peso médio do paciente em cada faixa etária, fundamental para o cálculo da dose da somatrogona, foi calculado a partir do IMC e escore Z da altura apresentados nas curvas da OMS, de acordo com o sexo e idade, pressupondo-se IMC igual ao da população de referência.
- Para a coorte de melhor cuidado de suporte, pressupôs-se uma defasagem de crescimento constante a partir do escore Z da altura inicial, conforme relatado no ECR publicado por Deal *et al.*, (2022) (8), estudo incluído nas meta-análises indiretas para a avaliação da eficácia e segurança da somatrogona vs. não tratamento de crianças e adolescentes com DGH.

- A descontinuação do tratamento foi imputada no modelo com base no padrão de adesão ao tratamento com somatrogona definido por um painel de especialistas e relatado por Rivolo *et al.*, (2023) (21).
- A proporção de indivíduos com redução de dose a partir do sexto ano de tratamento foi definida de acordo com dados disponíveis para o quinto ano de tratamento (27), sendo mantido constante até o final do tratamento.
- Para a fração de pacientes que necessita de redução de dose, considerou-se uma redução de 15% sobre a dose padrão de 0,66mg/kg/semana, seguindo a recomendação da bula do produto (20).

1.4 Análises de sensibilidade

Considerando-se os limites inferiores e superiores dos parâmetros do modelo e as distribuições de probabilidades apresentadas no Quadro 11 foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA), para explorar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da ACU. Todas as análises foram conduzidas com uso do software Microsoft Excel® e a linguagem VBA (macro) em uma planilha padronizada.

1.4.1 Análise de sensibilidade determinística (DSA)

As variáveis apresentadas no Quadro 11 foram utilizadas na DSA, utilizando-se os intervalos de confiança mínimos e máximos, quando disponíveis, ou distribuição triangular de $\pm 20\%$. Esses resultados foram apresentados em um gráfico de tornado, acompanhado de análise descritiva para o caso-base.

1.4.2 Análise de sensibilidade probabilística (PSA)

Para a PSA, foram realizadas 1.000 simulações pelo método de Monte Carlo, onde todos os parâmetros variaram de maneira aleatória simultaneamente. Foram consideradas as seguintes distribuições para representar o comportamento das variáveis: (i) distribuição beta para probabilidades que variam de 0 a 1; (ii) distribuição gama para valores variando de 0 a infinito e (iii) distribuição normal para variáveis que admitem valores positivos e negativos. Os resultados foram apresentados em gráfico de dispersão representando o plano de custo-efetividade incremental, acompanhado de análise narrativa para o caso-base.

Quadro 11. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de análise de custo-utilidade.

Parâmetros	Valor utilizado	Determinístico	Probabilístico	EP	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Custos								
Somatrogona 20mg/mL (1 caneta 1,2mL)	R\$ 1.589,61	R\$ 1.589,61	R\$ 1516,4253	81,1026	R\$ 1.271,69	R\$ 1.589,61	Gama	CMED, abril 2026
Somatrogona 50mg/mL (1 caneta 1,2mL)	R\$ 3.843,72	R\$ 3.843,72	R\$ 4270,9832	196,1082	R\$ 3.074,98	R\$ 3.843,72	Gama	CMED, abril 2026
Custo por mg de somatrogona	R\$ 65,15	R\$ 65,15	57,7980	3,3239	R\$ 52,12	R\$ 65,15	Gama	Cálculo
Custo consulta especialista	R\$ 109,26	R\$ 109,26	111,1100	11,1490	R\$ 87,41	R\$ 131,11	Gama	D-TISS ANS
Custo RMN	R\$ 543,59	R\$ 543,59	516,1369	55,4684	R\$ 434,87	R\$ 652,31	Gama	D-TISS ANS
Custo raio-x	R\$ 41,46	R\$ 41,46	44,4648	4,2306	R\$ 33,17	R\$ 49,75	Gama	D-TISS ANS
Custo exame IGF-1 (somatomedina C)	R\$ 30,10	R\$ 30,10	26,9673	3,0917	R\$ 24,00	R\$ 36,12	Gama	D-TISS ANS
Custo teste de tolerância a insulina	R\$ 10,33	R\$ 10,33	9,9469	0,8656	R\$ 9,00	R\$ 12,39	Gama	D-TISS ANS
Custo dosagem de GH	R\$ 39,20	R\$ 39,20	44,3154	8,0964	R\$ 15,30	R\$ 47,04	Gama	D-TISS ANS
Custo estímulo GH com exercício e clonidina	R\$ 99,00	R\$ 99,00	116,5977	11,9388	R\$ 72,00	R\$ 118,80	Gama	D-TISS ANS
Custo teste de estímulo GH pela insulina	R\$ 168,48	R\$ 168,48	152,2934	17,1918	R\$ 134,78	R\$ 202,18	Gama	D-TISS ANS
Custo glicemia em jejum - dosagem de glicose	R\$ 3,98	R\$ 3,98	4,1335	0,4061	R\$ 3,18	R\$ 4,78	Gama	D-TISS ANS
Custo função tireoidiana	R\$ 21,55	R\$ 21,55	17,4950	2,1990	R\$ 17,24	R\$ 25,86	Gama	D-TISS ANS
Custos consulta psicologia	R\$ 73,44	R\$ 73,44	75,9764	6,7520	R\$ 61,66	R\$ 88,13	Gama	D-TISS ANS
Utilidade								
≤ - 3,000	0,69	0,687	0,6781	-0,0283	0,7436	0,6326	Beta	Christensen <i>et al.</i> , (2010) (25)
-3,000 até -2,501	0,74	0,744	0,7609	-0,0222	0,7883	0,7011	Beta	Christensen <i>et al.</i> , (2010) (25)
-2,500 até -2,001	0,80	0,801	0,7869	-0,0134	0,8288	0,7761	Beta	Christensen <i>et al.</i> , (2010) (25)
-2,000 até -1,501	0,82	0,819	0,8206	-0,0089	0,8386	0,8036	Beta	Christensen <i>et al.</i> , (2010) (25)
-1,500 até -1,001	0,83	0,831	0,8404	-0,0077	0,8469	0,8166	Beta	Christensen <i>et al.</i> , (2010) (25)
-1,000 até -0,50	0,85	0,850	0,8570	-0,0059	0,8618	0,8385	Beta	Christensen <i>et al.</i> , (2010) (25)
-0,500 até -0,001	0,86	0,864	0,8607	-0,0063	0,8720	0,8473	Beta	Christensen <i>et al.</i> , (2010) (25)
0,000 até 0,499	0,88	0,881	0,8833	-0,0062	0,8958	0,8715	Beta	Christensen <i>et al.</i> , (2010) (25)
Eficácia								
VC somatrogona vs não tratados (cm)	2,97	2,970	3,3429	0,7883	1,43	4,52	Gama	Meta-análise discutida no PTC

VC anual somatrogona (cm)	10,10	10,100	11,3108	1,0306	8,08	12,12	Gama	Deal <i>et al.</i> , (2022) (8)
SDS somatrogona vs não tratados	0,79	0,790	0,9914	0,3061	0,19	1,39	Beta	Meta-análise
VC_OLE_ano1 (cm)	8,13	8,130	7,1561	0,8296	6,504	9,756	Gama	Silverman <i>et al.</i> , (2025) (27)
VC_OLE_ano2 (cm)	7,88	7,880	8,2455	0,8041	6,304	9,456	Gama	Silverman <i>et al.</i> , (2025) (27)
VC_OLE_ano3 (cm)	7,03	7,030	8,1969	0,7173	5,624	8,436	Gama	Silverman <i>et al.</i> , (2025) (27)
VC_OLE_ano4 (cm)	6,63	6,630	6,3089	0,6765	5,304	7,956	Gama	Silverman <i>et al.</i> , (2025) (27)
Redução_dose_SDS>2_ano1	0,10	0,101	0,0934	0,0103	0,0808	0,1212	Beta	Silverman <i>et al.</i> , (2025) (27)
Redução_dose_SDS>2_ano2	0,23	0,231	0,2673	0,0236	0,1848	0,2772	Beta	Silverman <i>et al.</i> , (2025) (27)
Redução_dose_SDS>2_ano3	0,19	0,193	0,1880	0,0197	0,1544	0,2316	Beta	Silverman <i>et al.</i> , (2025) (27)
Redução_dose_SDS>2_ano4	0,18	0,176	0,1523	0,0180	0,1408	0,2112	Beta	Silverman <i>et al.</i> , (2025) (27)
Gerais								
Dose somatrogona (mg/kg)	0,66	0,660	0,7636	0,0673	0,5280	0,7920	Gama	Bula do medicamento (20)
Números de semanas no ano	52,00	52,000	52,1486	0,2551	51,0000	52,0000	Gama	Aproximação
SDS inicial	-2,94	-2,940	-2,4509	0,4184	-4,2100	-2,5700	Normal	Deal <i>et al.</i> , (2022) (8)
Número médio de consulta em psicologia (ano)	52,00	52,000	55,5862	6,6327	26,0000	52,0000	Gama	Pressuposto
Proporção de TAG - sem tratamento	0,34	0,342	0,3349	0,0349	0,2736	0,4104	Beta	Akaltun <i>et al.</i> , (2018) (31)
Proporção de TAG - com tratamento	0,13	0,126	0,1075	0,0129	0,1008	0,1512	Beta	Akaltun., (2018) (31)
Taxa de desconto	0,05	0,050						Diretriz MS, 2026 (10)
Redução_dose_devido_SDS>2	0,15	0,150	0,1520	0,0153	0,1200	0,1800	Beta	Bula do medicamento (20)

Legenda: OLE: *Open Label Extension* (Estudo de Extensão de Fase Aberta); RMN: ressonância magnética; SDS: Z-score; TAG: transtorno de ansiedade generalizada; VC: velocidade de crescimento; PTC: Parecer Técnico Científico; MS: Ministério da Saúde; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Os resultados da ACU produziram estimativas de custo e efetividade para a coorte de pacientes com DGH tratados com somatrogona, sendo que os resultados para o caso-base e das análises de sensibilidade estão apresentados na sequência.

2.1 Caso-base

Os resultados no caso-base da ACU para a comparação entre somatrogona e o melhor cuidado de suporte em pacientes com DGH estão apresentados no Quadro 12. Em síntese, o uso da somatrogona apresentou ganho de efetividade de 2,04 QALY a um custo incremental de R\$ 539.917, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 264.692/QALY.

Quadro 12. Resultados da razão de custo-efetividade incremental da incorporação da somatrogona para o tratamento de crianças a partir de 3 anos e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade, com deficiência de hormônio do crescimento (DGH), na perspectiva do sistema suplementar de saúde.

Comparadores	Custo	QALY	RCUI (R\$/QALY)
Somatrogona	R\$ 564.752,60	16,19	R\$ 264.692,16
Melhor cuidado de suporte	R\$ 24.835,17	14,15	
Incremental	R\$ 539.917,43	2,04	

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

2.2 DSA

Os resultados da DSA para a comparação entre somatrogona e o melhor cuidado de suporte em pacientes com DGH estão mostrados na Figura 2. Na análise, os parâmetros de maior incerteza e que influenciaram os resultados do caso-base foram o valor de utilidade do escore Z de altura -3,0 a -2,5, com variação da RCUI de R\$ 191.837,00 a 477.290,00. Adicionalmente, os parâmetros da VC no quinto ano de tratamento e a variação da dose utilizada de somatrogona.

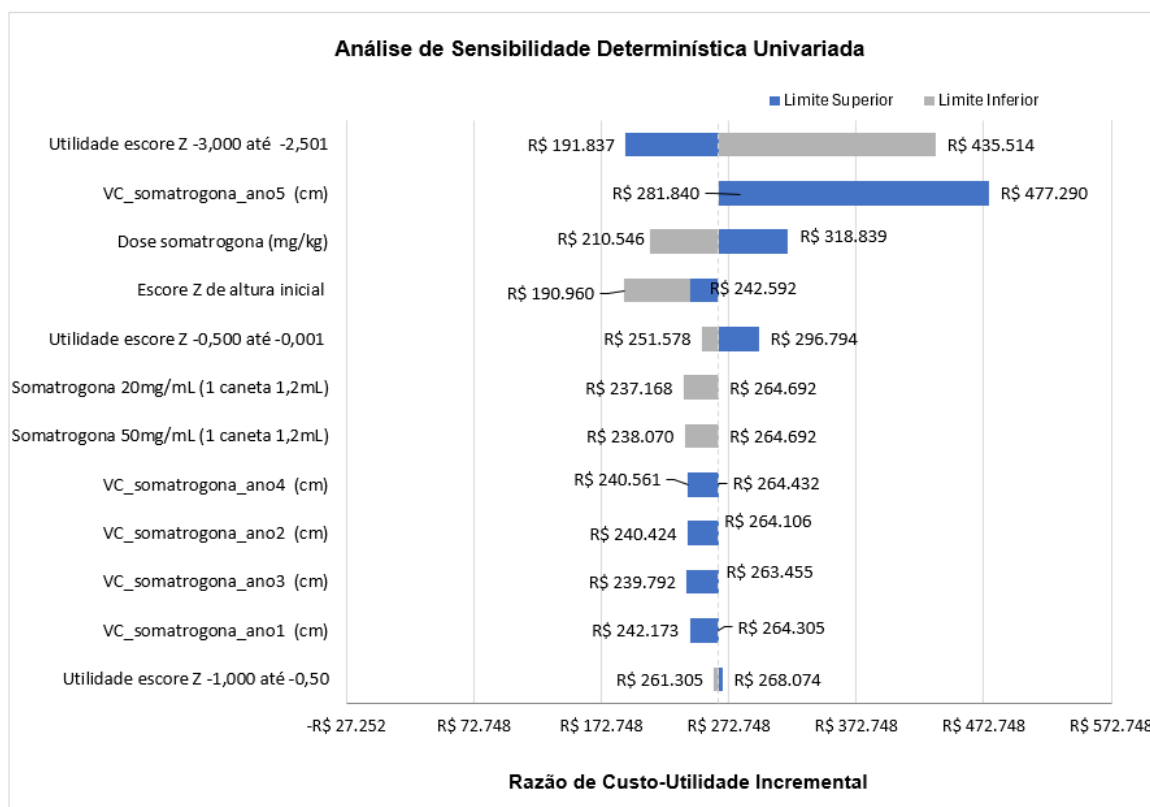


Figura 2. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística da análise de custo-utilidade da somatrogona vs. o melhor cuidado de suporte no tratamento da deficiência do hormônio de crescimento em crianças entre 3 anos e menores de 18 anos de idade.

2.3 PSA

Os resultados da PSA (1.000 iterações pelo MMC) para a comparação entre somatrogona e o melhor cuidado e suporte estão mostrados na Figura 3. A RCUI/QALY médio foi de R\$ 242.088,83 (IC95%: R\$ 242.157,08 a R\$ 242.020,58) em cinco anos. A partir das 1.000 simulações pelo MMC, o impacto orçamentário médio estimado foi de R\$ 37.386.927,14 (DP R\$ 13.691.555,55; IC95%: R\$ 36.538.315,73 a R\$ 38.235.538,54), em cinco anos. Já a mediana foi de R\$ 225.169,35 (Q1: R\$ 175.714,34; Q3: R\$ 310.983,34; IQR: R\$ 135.269,00) em cinco anos. Pode-se verificar que 57,3% das iterações foram menores do que a RCUI/QALY média; sendo que apenas 25,0% das iterações se encontram acima do Q3.

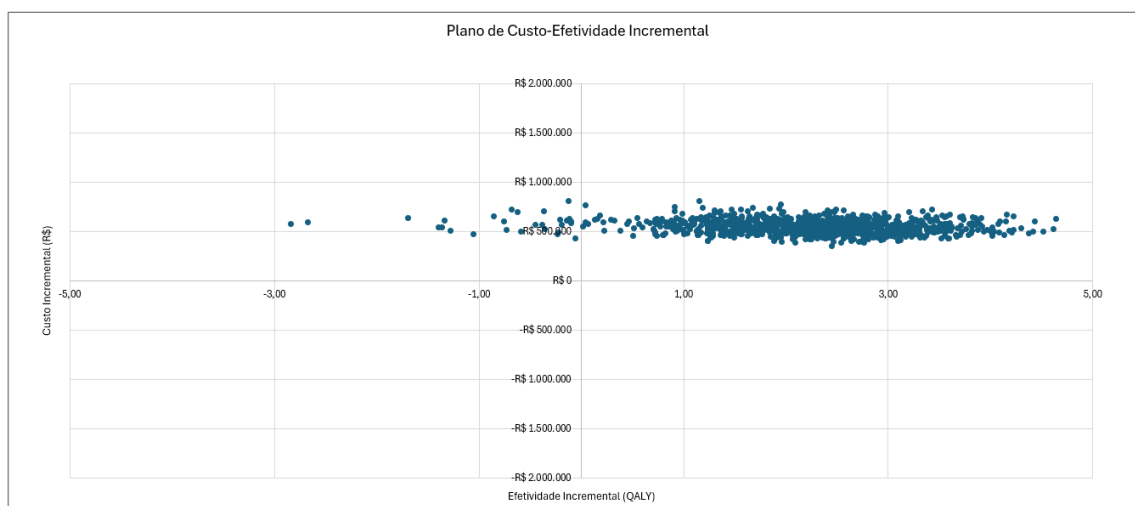


Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística pelo gráfico de dispersão da somatrogona vs. melhor cuidado de suporte no tratamento da deficiência do hormônio de crescimento em crianças entre 3 anos e menores de 18 anos de idade.

2.4 Discussão

Conforme explicado no PTC que acompanha este documento e na subseção 1.1, a DGH em crianças e adolescentes se manifesta por baixa estatura e VC inferior à esperada para a idade e estágio puberal, quadro que, caso não tratado, resulta em baixa estatura permanente e repercussões clínicas negativas ao longo da idade adulta, que incluem redução da massa muscular, aumento da gordura corporal, redução da densidade mineral óssea, alterações cardiovasculares, dislipidemia e aumento da resistência à insulina (2). O tratamento primário para a DGH é a reposição de GH com somatropina administrada diariamente (ofertada somente no SUS) ou somatrogona, um análogo do GH com tempo de meia-vida prolongado, permitindo administrações semanais (8) e menor carga de tratamento (9). Atualmente, não há tratamento medicamentoso para a DGH no Rol da ANS, gerando custos para as famílias beneficiárias de planos de saúde.

Nesse sentido, em linha com a pergunta de pesquisa apresentada no PTC, foi desenvolvida uma ACU do uso da somatrogona vs. melhor cuidado de suporte, dada a ausência de tratamento medicamento na ANS, para tratamento de crianças e adolescentes (idade entre 3 anos e 18 anos incompletos). Os resultados da avaliação econômica mostraram que o tratamento de crianças e adolescentes com DGH com a somatrogona proporciona ganhos clínicos consideráveis, expressos em anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs +2,04) em relação ao melhor cuidado de suporte com um custo incremental de R\$ 539.917,43, resultando em uma RCUI/QALY estimada de R\$ 264.692/AVAQ. Esses ganhos refletem não apenas o impacto direto sobre os desfechos de crescimento, mas também os efeitos de longo prazo na qualidade de vida, decorrentes da melhora da estatura e de suas repercussões físicas e psicossociais. A razão de custo-utilidade incremental observada deve ser interpretada à luz do contexto assistencial específico da saúde suplementar brasileira, no qual não há alternativa terapêutica disponível no Rol da ANS para o tratamento da DGH.

Nesse cenário, o comparador adotado — melhor cuidado de suporte — representa, na prática, a ausência de tratamento específico, o que torna a comparação intrinsecamente associada a incremento de custo; porém com maior diferencial de benefício clínico.

Do ponto de vista metodológico, o estudo foi conduzido conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (10). A estrutura do modelo encontra-se em linha com os estudos prévios publicados na literatura, o que reforça sua validade conceitual. O caso-base considera a instituição do tratamento com a somatrogona aos 7 anos de idade, idade média dos participantes dos ensaios clínicos randomizados ao início do tratamento, com persistência do tratamento até a idade de 18 anos incompletos, ou seja, 11 anos de tratamento. De forma conservadora, como não há tratamento medicamentoso para DGH na perspectiva da ANS, não foram considerados custos de diagnóstico no braço do melhor cuidado de suporte do modelo e nem custo de monitoramento da doença, apenas custo de acompanhamento psicoterápico em função das consequências psicossociais impostas pela baixa estatura.

Entre as limitações do modelo, destacam-se a escassez de dados a respeito da evolução natural da DGH, especificamente, relacionados ao padrão de crescimento de crianças e adolescentes não tratados com terapia de reposição de GH, visto que a reposição de GH é um tratamento amplamente instituído há muitas décadas, considerando-se sua eficácia, aspectos de segurança de longo prazo e, ainda, as consequências da DGH não tratada sob os aspectos físicos e psicossociais, não somente durante a infância e a adolescência, mas também durante a fase adulta. Dessa forma, o padrão de crescimento da coorte com melhor cuidado de suporte foi projetado em linha com a premissa conservadora de que a defasagem de crescimento entre crianças e adolescentes com DGH não tratados com reposição de GH não aumenta ao longo de todo o horizonte temporal, o que pode ter levado à superestimativa de crescimento dessa coorte hipotética, consequentemente, com uma superestimativa dos QALYs acumulados ao longo do horizonte temporal, o que, em última instância, leva à superestimativa da RCUI da coorte tratada com a somatrogona. Outrossim, a escassez de dados relacionados às complicações físicas da DGH ao longo da fase adulta impossibilitou a inclusão das repercussões clínicas e econômicas relacionadas às alterações metabólicas, ósseas e cardiovasculares atribuídas à DGH ao longo do horizonte temporal, levando à subestimação de custos assistenciais e superestimação dos QALYs ganhos na coorte do melhor cuidado de suporte. Por último, ressalta-se que a utilização de dados de utilidade relacionados à baixa estatura é oriunda de um estudo que incluiu a população adulta do Reino Unido (29) é uma limitação do modelo. Entretanto, esse estudo foi considerado a melhor evidência disponível para parametrizar a QV na população com DGH, já que inexistem estudos na população pediátrica, brasileiros ou internacionais, e que a maior parte do horizonte temporal do modelo desenvolvido neste contexto contempla a fase adulta dos pacientes que tiveram DGH na infância.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a incorporação da somatrogona no tratamento da DGH em crianças e adolescentes no sistema de saúde suplementar regulado pela ANS apresenta implicações do ponto de vista clínico e econômico. Clinicamente, a avaliação econômica demonstrou que a somatrogona proporciona benefícios clínicos consistentes e ganhos relevantes de qualidade de vida em crianças e adolescentes com DGH, quando comparado ao melhor cuidado de suporte. Os resultados refletem melhorias significativas nos desfechos de crescimento, traduzidas em incremento de QALY ao longo do horizonte temporal avaliado.

Sob o ponto de vista econômico, o benefício clínico está associado a um custo incremental, mas o incremento de custo é esperado em avaliações de tecnologias inovadoras comparadas a um cenário de não tratamento, como aquele visto na saúde suplementar, em que não há a oferta de tratamento para a DGH. Cabe ressaltar a existência de lacuna assistencial no contexto do manejo da DGH em crianças e adolescentes, na perspectiva da saúde suplementar, e que a DGH apresenta impactos clínicos negativos, envolvendo aspectos físicos e psicossociais, que perduram durante a fase adulta do indivíduo.

4 REFERÊNCIAS

1. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev.* 1998;19(2):203-23.
2. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):382-95.
3. Aryayev M, Senkivska L, Lowe JB. Psycho-Emotional and Behavioral Problems in Children With Growth Hormone Deficiency. *Front Pediatr.* 2021;9:707648.
4. Karachaliou FH, Karavanaki K, Simatou A, Tsintzou E, Skarakis NS, Kanaka-Gatenbein C. Association of growth hormone deficiency (GHD) with anxiety and depression: experimental data and evidence from GHD children and adolescents. *Hormones (Athens).* 2021;20(4):679-89.
5. Backeljauw P, Cappa M, Kiess W, Law L, Cookson C, Sert C, et al. Impact of short stature on quality of life: A systematic literature review. *Growth Horm IGF Res.* 2021;57-58:101392.
6. Quitmann JH, Bullinger M, Sommer R, Rohenkohl AC, Bernardino Da Silva NM. Associations between Psychological Problems and Quality of Life in Pediatric Short Stature from Patients' and Parents' Perspectives. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153953.
7. Hoffman AR, Mathison T, Andrews D, Murray K, Kelepouris N, Fleseriu M. Adult Growth Hormone Deficiency: Diagnostic and Treatment Journeys From the Patients' Perspective. *J Endocr Soc.* 2022;6(7):bvac077.
8. 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.* 2022;107(7):e2717-e28.
9. Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S, Prakasam G, Fox LA, Dankovcikova A, et al. Perception of Treatment Burden With Once Weekly Somatrogen vs Once Daily Genotropin in Pediatric Patients With Growth Hormone Deficiency (GHD): Results From a Randomized Phase 3 Study. *J Endocr Soc.* 2021;5:A680-A1.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeleSDdGeldTeS. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica em saúde [recurso eletrônico] 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde;; 2026. 164 p.
11. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ.* 2022;376:e067975.
12. Canete MD, Valle-Martos R, Martos R, Canete R, Valle M, Jimenez-Reina L. Effects of growth hormone therapy on metabolic parameters, adipokine and endothelial dysfunction in prepuberal children. *Acta Paediatr.* 2019;108(11):2027-33.
13. Centonze C, Guzzetti C, Orlando G, Loche S, Italian EI. Adherence to growth hormone (GH) therapy in naive to treatment GH-deficient children: data of the Italian Cohort from the Easypod Connect Observational Study (ECOS). *J Endocrinol Invest.* 2019;42(10):1241-4.

14. Malo MJS, Hidalgo Sanz J, Hernandez Tejedor C, Garcia Ventura M, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpun JI, et al. Growth hormone deficit: Influence of puberty on the response to treatment. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;96(3):221-9.
15. Rohrer TR, Ceplis-Kastner S, Jorch N, Muller HL, Pfaffle R, Reinehr T, et al. Needle-Free and Needle-Based Growth Hormone Therapy in Children: A Pooled Analysis of Three Long-Term Observational Studies. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(6):393-406.
16. Savendahl L, Polak M, Backeljauw P, Blair J, Miller BS, Rohrer TR, et al. Treatment of Children With GH in the United States and Europe: Long-Term Follow-Up From NordiNet(R) IOS and ANSWER Program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4730-42.
17. 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*. 2017;102(5):1578-87.
18. 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. *Hormone Research in Paediatrics*. 2022;95(3):275-85.
19. de Onis M. 4.1 The WHO Child Growth Standards. *World Rev Nutr Diet*. 2015;113:278-94.
20. Pfizer Brasil Ltda. Genotropin®: pó liofilizado para solução injetável, 5,3 mg (16 UI) e 12 mg (36 UI) - Bula. 2025.
21. Rivolo S, Loftus J, Peter B, Fahey M, Kongnakorn T. Cost-effectiveness and cost-utility analysis of somatrogen once-weekly injections vs. daily growth hormone injection for treating paediatric growth hormone deficiency in Ireland. *J Med Econ*. 2023;26(1):963-72.
22. Kaplowitz P, Manjelienskaia J, Lopez-Gonzalez L, Morrow CD, Pitukcheewanont P, Smith A. Economic burden of growth hormone deficiency in a US pediatric population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(8):1118-28.
23. Joshi AV, Munro V, Russell MW. Cost-utility of somatropin (rDNA origin) in the treatment of growth hormone deficiency in children. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(2):351-7.
24. Crespo MA, Castro-Feijoo L, Labarta-Aizpun JI, Peral C, Barrueta JA, Rubio-Rodriguez D, et al. Cost-effectiveness of somatrogen in the Spanish pediatric population with growth hormone deficiency. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2023;23(10):1139-46.
25. Christensen T, Fidler C, Bentley A, Djurhuus C. The cost-effectiveness of somatropin treatment for short children born small for gestational age (SGA) and children with growth hormone deficiency (GHD) in Sweden. *J Med Econ*. 2010;13(1):168-78.
26. Cappa M, Pozzobon G, Orso M, Maghnie M, Patti G, Spandonaro F, et al. The economic burden of pediatric growth hormone deficiency in Italy: a cost of illness study. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(7):1743-50.
27. Silverman L, Steelman J, Choe J, Stawerska R, Deal C, Wajnrajch M, et al. Up to 5 Years of Once-Weekly Somatrogen Treatment in Paediatric Patients With Growth Hormone Deficiency: Results From an Open-label Extension of a Global Phase 3 Study. 62nd Annual ESPE Meeting; Liverpool2025.

28. Andreu Crespo MA, Castro-Feijoo L, Labarta-Aizpun JI, Peral C, Barrueta JA, Rubio-Rodriguez D, et al. Cost-effectiveness of somatogon in the Spanish pediatric population with growth hormone deficiency. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023;23(10):1139-46.
29. Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(3):407-12.
30. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Deficiência de Hormônio do Crescimento-Hipopituitarismo. 2018 2018/3//.
31. Akaltun I, Cayir A, Kara T, Ayaydin H. Is growth hormone deficiency associated with anxiety disorder and depressive symptoms in children and adolescents?: A case-control study. *Growth Horm IGF Res.* 2018;41:23-7.
32. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
33. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
34. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. In: R Foundation for Statistical Computing V, Austria. , editor. 2025.
35. Ariza Jimenez AB, Martinez-Aedo Ollero MJ, Lopez-Siguero JP. [Efficacy and safety of replacement treatment in isolated growth hormone deficiency]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019;90(5):285-92.

Anexo 1. Revisões rápidas para avaliação econômica

Análise dos dados

As revisões rápidas, realizadas de maneira sistemática por um único revisor, têm por objetivo responder de maneira mais assertiva aos aspectos epidemiológicos da DGH e fundamentar a construção dos modelos econômicos, reduzindo assim, o nível de incerteza dos dados. Para essas revisões, foram realizadas buscas por evidências primárias ou secundárias na base de dados PubMed e busca manual (lista de referências dos estudos incluídos na fase 2 de leitura completa). Sempre que possível, foram priorizados os dados de origem nacional. Na ausência de dados nacionais, foi realizada uma síntese dos dados primários incluídos em cada tópico da revisão rápida. Foram realizadas revisões rápidas visando identificar: a idade média de início de tratamento da DGH com somatrogona ou somatropina; a estrutura e os parâmetros dos modelos econômicos aplicados à avaliação de pacientes com DGH e utilidades relativas aos estados de saúde considerados nos modelos.

Sempre que possível, foram conduzidas meta-análises de proporção ponderada (braço único). Essas análises consideraram os dados de estudos primários (p.e., coortes, caso-controle) e foram conduzidas utilizando-se métodos de efeito randômico. Os resultados foram relatados como taxas (%) com um IC95%. As análises foram realizadas no R na versão 4.1.0 com o pacote metafor. Na impossibilidade de apresentar estimativas agrupadas por meta-análises, os dados foram sintetizados e apresentados de forma narrativa.

Revisão 1: Idade de início de tratamento com somatrogona ou somatropina

A fim de identificar a idade média de início de tratamento da DGH e, considerando-se o fato de que muitos pacientes são tratados em fases posteriores da DGH em virtude de dificuldade diagnóstica e/ou dificuldade de acesso a serviços especializados, procedeu-se à condução de uma revisão rápida e estruturada da literatura de estudos observacionais, para responder à pergunta *‘Qual a idade média de início de tratamento com somatrogona ou somatropina em um contexto de mundo real?’*, estruturada no formato PICOS, conforme apresentado no Quadro 13.

Quadro 13: Pergunta estruturada, revisão rápida de idade de início de tratamento.

P – População	Crianças e adolescentes com deficiência do hormônio do crescimento
I – Intervenção	Terapia de reposição de GH
C – Comparador	Outra terapia de reposição de GH ou melhor cuidado de suporte
O – Outcome	Não se aplica. Não foram avaliados desfechos, somente a idade de início de tratamento dos participantes do estudo.
S – Desenho de estudo	Coortes retrospectivas, prospectivas ou ambispectivas

Fontes de informação, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta de pesquisa estruturada acima, realizou-se busca eletrônica na base de dados do PubMed em 14 de janeiro de 2026. Para a elaboração da estratégia de busca, foram utilizados inicialmente os termos descritores da população e intervenções de interesse, acrescidos do filtro de estudos observacionais do PubMed. A descrição completa das estratégias de busca está apresentada no Quadro 14. Foram considerados elegíveis os estudos observacionais longitudinais, independentemente da direção da observação, que relatassem a idade média de início de tratamento com somatropina ou agentes análogos em crianças e adolescentes com DGH. Foram excluídos estudos ou resultados incluindo pacientes com distúrbios de crescimento devido a outras causas primárias, como síndromes genéticas (Síndrome de Turner ou síndrome de Prader–Willi), displasias esqueléticas, pequenos para a idade gestacional (PIG) sem *catch-up*, baixa estatura idiopática ou doenças sistêmicas crônicas não relacionadas à DGH, assim como estudos que tivessem incluído somente crianças com DGH no período pré-púbere.

Quadro 14. Estratégias de busca, revisão rápida de idade de início de tratamento.

Base de dados	Estratégia de busca 14 de janeiro de 2026	Resultados
MEDLINE (via Pubmed)	#1 "Dwarfism, Pituitary"[Mesh] OR (Pituitary Dwarfism) OR (Growth Hormone Deficiency Dwarfism) OR (Hyposomatotrophic Dwarfism) OR (Nanism, Pituitary) OR (Pituitary Nanism) OR (Isolated Growth Hormone Deficiency) OR (Dwarfism, Growth Hormone Deficiency) OR (Isolated HGH Deficiency) OR (Isolated Human Growth Hormone Deficiency) OR (Isolated Somatotropin Deficiency) OR (Isolated Somatotropin Deficiency Disorder) OR (Isolated GH Deficiency) OR (Hypophysial Dwarf) OR (Pituitary Dwarf) OR ("Pituitary dwarfism 1" [Supplementary Concept]) OR (Growth hormone deficiency, isolated, autosomal recessive) OR (Isolated growth hormone deficiency, type 1b) OR (Nanism due to growth hormone isolated deficiency) OR (Sexual ateleiotic dwarfism) OR (Pituitary Dwarfism I) OR (Isolated Growth Hormone Deficiency, Type IA) OR (IGHD1A) OR ("Growth Hormone Deficiency With Pituitary Anomalies" [Supplementary Concept]) OR (Pituitary Hormone Deficiency, Combined, 5) OR ("Isolated Growth Hormone Deficiency, Type IB" [Supplementary Concept]) OR (Dwarfism Of Sindh) OR (IGHD IB) OR (IGHD1B) OR ("Dwarfism"[Mesh]) OR ("Pituitary Diseases"[Mesh]) OR (Disease, Pituitary) OR (Diseases, Pituitary) OR (Pituitary Disease) OR (Hypophyseal Disorders) OR (Disorder, Hypophyseal) OR (Disorders, Hypophyseal) OR (Hypophyseal Disorder) OR (Pituitary Disorders) OR (Disorder, Pituitary) OR (Disorders, Pituitary) OR (Pituitary Disorder) OR (Pituitary Gland Diseases) OR (Disease, Pituitary Gland) OR (Diseases, Pituitary Gland) OR (Pituitary Gland Disease) OR (Anterior Pituitary Diseases) OR (Anterior Pituitary Disease) OR (Disease, Anterior Pituitary) OR (Diseases, Anterior Pituitary) OR (Pituitary Disease, Anterior) OR (Pituitary Diseases, Anterior) OR (Adenohypophyseal Diseases) OR (Adenohypophyseal Disease) OR (Disease, Adenohypophyseal) OR (Diseases, Adenohypophyseal) OR (Posterior Pituitary Diseases) OR (Disease, Posterior Pituitary) OR (Diseases, Posterior Pituitary) OR (Pituitary Disease, Posterior) OR (Pituitary Diseases, Posterior) OR (Posterior Pituitary Disease) OR (Neurohypophyseal Diseases) OR (Disease, Neurohypophyseal) OR (Diseases, Neurohypophyseal) OR (Neurohypophyseal Disease)	122.036
	#2 "Human Growth Hormone"[Mesh] OR (Growth Hormone, Human) OR (Somatotropin (Human)) OR (Somatropin) OR (Somatropin (Human)) OR (hGH (Human Growth Hormone)) OR (Humatrope) OR (Umatrope) OR (Genotropin) OR (Genotonorm) OR (Norditropin) OR (Norditropine) OR (Norditropin Simplexx) OR (Saizen) OR (Nutropin) OR (Recombinant Human Growth Hormone (Mammalian)) OR (r-hGH(m)) OR (r-hGH-M) OR (Maxomat) OR (Zomacton) OR (Cryo-Tropin) OR (CryoTropin) OR (Cryo Tropin) OR (Omnitrope) OR (Serostim) OR ("somatrogen" [Supplementary Concept]) OR somatrogen OR Ngenla OR Genryzon	95.789
	#3 #1 AND #2 Filter: Observational Study	162
	Total	162

Seleção dos estudos

Os registros obtidos na base de dados foram importados para o Rayyan (32) para o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos, realizado por revisor único. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados pelo mesmo revisor, sendo as razões de exclusão documentadas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (33).

Análise de dados

A idade de início de tratamento relatada nos estudos incluídos foi meta-analisada com utilização do pacote metafor com a linguagem de programação R (34). Utilizou-se meta-análise de modelos aleatórios, considerando uma real heterogeneidade entre os estudos.

Resultados

O processo de busca na literatura e seleção das referências culminou na inclusão de seis estudos observacionais (13-16, 35) totalizando 16.820 crianças e adolescentes de diversos países da Europa e Estados Unidos com diagnóstico de DGH (Figura 4). As características principais dos estudos incluídos, como a identificação do estudo, países e número de participantes incluídos, percentual de pacientes do sexo masculino, intervenção e tempo de seguimento, encontram-se no Quadro 15. A meta-análise de efeitos aleatórios da idade de início de tratamento observada nos estudos incluídos evidenciou idade de 10,05 anos (IC95% 9,34 a 10,76; I^2 : 99,01%; Test Q $p < 0,0001$) (Figura 5).

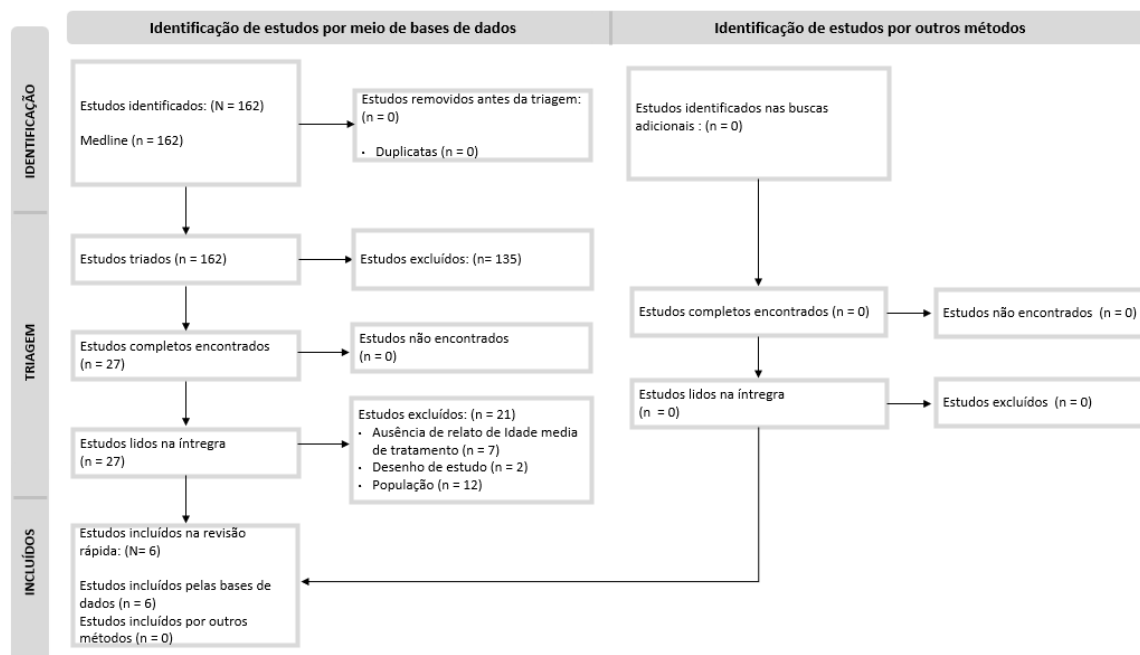


Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos para a revisão rápida de idade de início de tratamento da DGH com somatrogona ou somatropina.

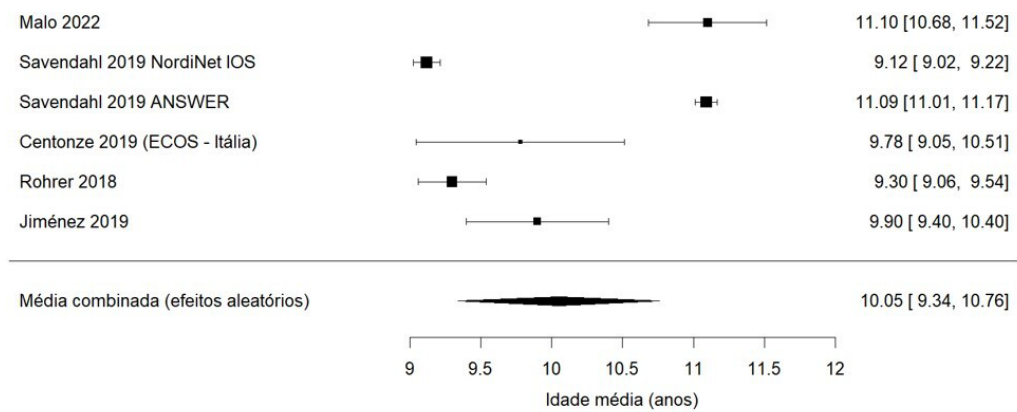


Figura 5. Meta-análise de efeitos aleatórios, idade de início de tratamento em estudos observacionais.

Quadro 15. Características dos estudos observacionais incluídos na revisão rápida de idade de início de tratamento com hormônio de crescimento em crianças e adolescentes com DGH.

Autor, ano	Países	CrITÉrios de inclusÃO	N participantes	% Meninos	IntervençÃO	Tempo de seguimento
Malo <i>et al.</i> , 2022 (14)	Centro terciário da Espanha	Pacientes com DGH e altura mais de 2 desvios padrão abaixo da média para idade e sexo no diagnóstico de DGH e pacientes com concentrações máximas de GH abaixo de 10 ng/mL em 2 testes de estimulação de GH tratados com GHRh em doses de reposição por pelo menos 1 ano que atingiram suas alturas adultas quase finais durante o acompanhamento	139	31,16	GHRh	NR
Sävendahl <i>et al.</i> , 2019 (NordiNet IOS) (16)	22 países europeus (469 centros)	Diagnóstico de DGH e tratamento iniciado antes dos 18 anos de idade.	7.141	66	GHRh	3,8 anos
Sävendahl <i>et al.</i> , 2019 (ANSWER) (16)	Estados Unidos (207 centros)	Diagnóstico de DGH e tratamento iniciado antes dos 18 anos de idade.	8.580	74	GHRh	2,20 anos
Centonze <i>et al.</i> , 2019 (ECOS - Itália) (13)	Itália (22 centros)	Crianças com deficiência de GHRh que nunca receberam tratamento com GHRh.	73	52,1	GHRh	3 anos
Jimenez <i>et al.</i> , 2018 (35)	Espanha	Crianças e adolescentes entre 0 e 14 anos de idade diagnosticados com DGH, por meio de dois testes de estimulação, e tratados com GH até o presente momento ou idade adulta.	97	69%	GHRh	NR
Rohrer <i>et al.</i> , 2018 (15)	Alemanha (71 centros)	Bebês, crianças e adolescentes em tratamento com GHRh que não tinham recebido GH anteriormente ou já estavam em tratamento com GH no momento da inclusão no estudo.	790	66,3	GHRh	3 anos

Legenda: DGH: Deficiência de GH, GHRh: Hormônio de crescimento recombinante humano; NR: não relatado

Estudos excluídos

Quadro 16: Estudos excluídos após a leitura dos textos completos na revisão rápida sobre a idade de início de tratamento com hormônio de crescimento em crianças e adolescentes com deficiência do hormônio de crescimento.

Autor, ano	Título	Motivo para exclusão
Wu <i>et al.</i> , 2025 (1)	Long-Term Efficacy and Safety of Growth Hormone in Children Suffering from Short Stature in China (CGLS): An Open-Label, Multicenter, Prospective and Retrospective, Observational Study	Desenho de Estudo
Corica <i>et al.</i> 2025 (2)	Discomfort towards peers causes therapy-related stress in children and adolescents on daily rhGH therapy.	Ausência de relato da idade média ao início do tratamento
Riaz <i>et al.</i> , 2024 (3)	Response to Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Therapy in Children with Growth Hormone Deficiency	População do Estudo (apenas crianças pré-púberes)
Yang <i>et al.</i> , 2023 (4)	Effect of different doses of recombinant human growth hormone therapy on children with growth hormone deficiency	Ausência de relato da idade média ao início do tratamento
Van Dommelen <i>et al.</i> , 2022 (5)	Curve matching to predict growth in patients receiving growth hormone therapy: An interpretable & explainable method	Desenho de Estudo
Johannsson <i>et al.</i> , 2022 (6)	Long-term Safety of Growth Hormone in Adults With Growth Hormone Deficiency: Overview of 15 809 GH-Treated Patients	População do Estudo
Kallali <i>et al.</i> , 2021 (7)	Age at diagnosis in patients with chronic congenital endocrine conditions: a regional cohort study from a reference center for rare diseases	População do Estudo
Sävendhal <i>et al.</i> 2021 (8)	Long-Term Safety of Growth Hormone Treatment in Childhood: Two Large Observational Studies: NordiNet IOS and ANSWER	População do Estudo
Tidblad <i>et al.</i> , 2021 (9)	Association of Childhood Growth Hormone Treatment With Long-term Cardiovascular Morbidity	Ausência de relato da idade média ao início do tratamento
Lundberg <i>et al.</i> , 2020 (10)	Ten years with biosimilar rhGH in clinical practice in Sweden – experience from the prospective PATRO children and adult studies	Ausência de relato de idade média ao início do tratamento
Blanco-López <i>et al.</i> , 2020 (11)	Adherence to treatment in children with growth hormone deficiency, small for gestational age and Turner syndrome in Mexico: results of the Easypod™ connect observational study (ECOS)	População do Estudo
Cañete <i>et al.</i> , 2019 (12)	Effects of growth hormone therapy on metabolic parameters, adipokine and endothelial dysfunction in prepubertal children	População do Estudo (apenas crianças pré-púberes)
Child <i>et al.</i> , 2019 (13)	Height Gain and Safety Outcomes in Growth Hormone-Treated Children with Idiopathic Short Stature: Experience from a Prospective Observational Study	População do Estudo
Kang <i>et al.</i> , 2019 (14)	Factors affecting bone age maturation during 3 years of growth hormone treatment in patients with idiopathic growth hormone deficiency and idiopathic short stature	População do Estudo (apenas crianças pré-púberes)
Leger <i>et al.</i> , 2017 (15)	Impact of the underlying etiology of growth hormone deficiency on serum IGF I SDS levels during GH treatment in children	População do Estudo
Loche <i>et al.</i> , 2016 (16)	Adherence in children with growth hormone deficiency treated with r-hGH and the easypod™ device	Ausência de relato de idade média ao início do tratamento
Sävendhal <i>et al.</i> , 2016 (17)	Is safety of childhood growth hormone therapy related to dose? Data from a large observational study	População do Estudo

Blankenstein <i>et al.</i> , 2015 (18)	Management and interpretation of heterogeneous observational data: Using insulin-like growth factor-I data from the NordiNet® International Outcome Study	Ausência de relato de idade média ao início do tratamento
Rodriguez Arnao <i>et al.</i> , 2014 (19)	The DATAC study: a new growth database. Description of the epidemiology, diagnosis and therapeutic attitude in a group of Spanish children with short stature	População do Estudo
Deal <i>et al.</i> , 2013 (20)	Associations between Pituitary Imaging Abnormalities and Clinical and Biochemical Phenotypes in Children with Congenital Growth Hormone Deficiency: Data from an International Observational Study	População do Estudo
Hartmann <i>et al.</i> , 2013 (21)	Growth Hormone Treatment Adherence in Prepubertal and Pubertal Children with Different Growth Disorders	Ausência de relato de idade média ao início do tratamento

Referências dos estudos excluídos

1. Wu W, Luo X. Long-Term Efficacy and Safety of Growth Hormone in Children Suffering from Short Stature in China (CGLS): An Open-Label, Multicenter, Prospective and Retrospective, Observational Study. *Adv Ther.* 2025;42(6):2957-69.
2. Corica D, Lugara C, Ferraloro C, Alibrandi A, La Malfa V, Pecoraro M, et al. Discomfort towards peers causes therapy-related stress in children and adolescents on daily rhGH therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1520210.
3. Riaz M, Ibrahim MN, Rai VR, Bibi S, Khoso ZA, Laghari TM. Response to Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Therapy in Children with Growth Hormone Deficiency. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2024;34(8):932-5.
4. Yang T, Zha W, Liang X, Xu Q, Guo TT, He X, et al. Effect of different doses of recombinant human growth hormone therapy on children with growth hormone deficiency: a retrospective observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(13):6162-9.
5. van Dommelen P, Arnaud L, Koledova E. Curve matching to predict growth in patients receiving growth hormone therapy: An interpretable & explainable method. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:999077.
6. Johannsson G, Touraine P, Feldt-Rasmussen U, Pico A, Vila G, Mattsson AF, et al. Long-term Safety of Growth Hormone in Adults With Growth Hormone Deficiency: Overview of 15 809 GH-Treated Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(7):1906-19.
7. Kallali W, Messiaen C, Saidi R, Lessim S, Viaud M, Dulon J, et al. Age at diagnosis in patients with chronic congenital endocrine conditions: a regional cohort study from a reference center for rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):469.
8. Savendahl L, Polak M, Backeljauw P, Blair JC, Miller BS, Rohrer TR, et al. Long-Term Safety of Growth Hormone Treatment in Childhood: Two Large Observational Studies: NordiNet IOS and ANSWER. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):1728-41.
9. Tidblad A, Bottai M, Kieler H, Albertsson-Wikland K, Savendahl L. Association of Childhood Growth Hormone Treatment With Long-term Cardiovascular Morbidity. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):e205199.
10. Lundberg E, Kristrom B, Zouater H, Deleskog A, Hoybye C. Ten years with biosimilar rhGH in clinical practice in Sweden - experience from the prospective PATRO children and adult studies. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):55.
11. Blanco-Lopez A, Antillon-Ferreira C, Saavedra-Castillo E, Barrientos-Perez M, Rivero-Escalante H, Flores-Caloca O, et al. Adherence to treatment in children with growth hormone

- deficiency, small for gestational age and Turner syndrome in Mexico: results of the Easypod connect observational study (ECOS). *J Endocrinol Invest*. 2020;43(10):1447-52.
12. Canete MD, Valle-Martos R, Martos R, Canete R, Valle M, Jimenez-Reina L. Effects of growth hormone therapy on metabolic parameters, adipokine and endothelial dysfunction in prepuberal children. *Acta Paediatr*. 2019;108(11):2027-33.
 13. Child CJ, Quigley CA, Cutler GB, Jr., Moore WV, Wintergerst KA, Ross JL, et al. Height Gain and Safety Outcomes in Growth Hormone-Treated Children with Idiopathic Short Stature: Experience from a Prospective Observational Study. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(4):241-51.
 14. Kang MJ, Kim EY, Shim YS, Jeong HR, Lee HJ, Yang S, et al. Factors affecting bone age maturation during 3 years of growth hormone treatment in patients with idiopathic growth hormone deficiency and idiopathic short stature: Analysis of data from the LG growth study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(14):e14962.
 15. Leger J, Mohamed D, Dos Santos S, Ben Azoun M, Zenaty D, Simon D, et al. Impact of the underlying etiology of growth hormone deficiency on serum IGF-I SDS levels during GH treatment in children. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):267-76.
 16. Loche S, Salerno M, Garofalo P, Cardinale GM, Licenziati MR, Citro G, et al. Adherence in children with growth hormone deficiency treated with r-hGH and the easypod device. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(12):1419-24.
 17. Säwendahl L, Pournara E, Pedersen B, Blankenstein O. Is safety of childhood growth hormone therapy related to dose? Data from a large observational study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):681-91.
 18. Blankenstein O, Pedersen BT, Schlumpf M, Andreasen AH, Juliusson PB. Management and interpretation of heterogeneous observational data: using insulin-like growth factor-I data from the NordiNet(R) International Outcome Study. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(1):41-6.
 19. Rodriguez Arnao MD, Sanchez AR, Garcia-Rey C, Arroyo Diez FJ, Estrada RC, Cuartero BG, et al. The DATAC study: a new growth database. Description of the epidemiology, diagnosis and therapeutic attitude in a group of Spanish children with short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(11-12):1201-8.
 20. Deal C, Hasselmann C, Pfäffle RW, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Shavrikova EP, Cutler GB Jr, Blum WF. Associations between pituitary imaging abnormalities and clinical and biochemical phenotypes in children with congenital growth hormone deficiency: data from an international observational study. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(5):283-92.
 21. Hartmann K, Ittner J, Muller-Rossberg E, Schonau E, Stephan R, Ullrich KP, et al. Growth hormone treatment adherence in prepubertal and pubertal children with different growth disorders. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(1):1-5.

Revisão 2 – Modelos econômicos em DGH

A fim de explorar os métodos utilizados em avaliações econômicas prévias, que tivessem avaliado os aspectos de custo-efetividade da somatrogona no contexto DGH, conduziu-se uma revisão rápida da literatura, cujos componentes estão apresentados no Quadro 17 para responder à pergunta: *Quais modelos de custo-efetividade e custo-utilidade são utilizados para avaliar intervenções para tratamento de deficiência do hormônio de crescimento em crianças e adolescentes?*

Quadro 17. Pergunta estruturada para a revisão rápida de avaliações econômicas na deficiência do hormônio de crescimento em crianças e adolescentes.

P – População	Crianças e adolescentes com deficiência do hormônio do crescimento
I – Intervenção	Somatropina ou Somatrogona
C – Comparador	Outra terapia de reposição de GH ou melhor cuidado de suporte
O – Outcome	Razão de custo-utilidade incremental
S – Desenho de estudo	Avaliações econômicas completas e parciais

Fontes de informação, estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta de pesquisa estruturada acima, foi realizada uma busca na base de dados Medline (via PubMed) em 11 de setembro de 2025. Para a elaboração da estratégia de busca, inicialmente se utilizou os termos da tecnologia combinados aos de avaliações econômicas, para verificação de estudos direcionados (busca 1). Em seguida, foi realizada uma busca mais ampla combinando termos relacionada a condição de saúde e tipos de avaliação econômica (busca 2). A descrição completa das estratégias de busca está apresentada no Quadro 18. Em consonância ao PTC realizado previamente, foram incluídas avaliações econômicas (completas ou parciais) que tivessem avaliado o uso da somatrogona em crianças e adolescentes (≥ 3 anos e < 18 anos) com diagnóstico confirmado de DGH. Ademais, foram excluídos estudos ou resultados incluindo pacientes com distúrbios de crescimento devido a outras causas primárias, como síndromes genéticas (Síndrome de Turner ou síndrome de Prader–Willi), displasias esqueléticas, pequenos para a idade gestacional (PIG) sem *catch-up*, baixa estatura idiopática ou doenças sistêmicas crônicas não relacionadas à DGH.

Quadro 18. Estratégias de busca, revisão rápida de avaliações econômicas.

Base de dados	Busca	Estratégia de busca 11 de setembro de 2025	Resultados
MEDLINE (via Pubmed)	Busca 1	#1 "somatogon"[Supplementary Concept] OR "somatogon"[All Fields] #2 ("Cost-Effectiveness Analysis"[Mesh] OR "Cost-Effectiveness" OR "Cost Effectiveness" OR Effectiveness, Cost OR Effectiveness Ratio, Cost) OR ("Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost Benefit" OR "Cost-Benefit" OR "Marginal Analyses" OR "Marginal Analysis") OR ("Cost-Utility Analysis" OR Analysis, Cost-Utility OR "Cost Utility Analysis" OR "Cost- Utility Analyses") OR ("Economic Evaluation" OR "Economic Evaluations" OR Evaluation, Economic) OR ("Cost of Illness"[MeSH Terms] OR "Cost* of Illness" OR "Burden Of Disease*" OR "Burden of Illness" OR "Cost* of Disease" OR "Disease Burden*") #1 AND #2	11
	Busca 2	#1 "growth hormone deficiency"[Title/Abstract] OR "pituitary dwarfism"[Title/Abstract] OR "hyposomatotrophic dwarfism"[Title/Abstract] OR "isolated gh deficiency"[Title/Abstract] OR "isolated somatotropin deficiency"[Title/Abstract] "human growth hormone"[Supplementary Concept] OR "isolated gh deficiency"[Title/Abstract] OR "dwarfism, pituitary"[MeSH Terms] #2 ("Cost-Effectiveness Analysis"[Mesh] OR "Cost-Effectiveness" OR "Cost Effectiveness" OR Effectiveness, Cost OR Effectiveness Ratio, Cost) OR ("Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost Benefit" OR "Cost-Benefit" OR "Marginal Analyses" OR "Marginal Analysis") OR ("Cost-Utility Analysis" OR Analysis, Cost-Utility OR "Cost Utility Analysis" OR "Cost- Utility Analyses") OR ("Economic Evaluation" OR "Economic Evaluations" OR Evaluation, Economic) OR ("Cost of Illness"[MeSH Terms] OR "Cost* of Illness" OR "Burden Of Disease*" OR "Burden of Illness" OR "Cost* of Disease" OR "Disease Burden*") #1 AND #2	58
	Total		69

Seleção dos estudos

Os registros obtidos na base de dados foram importados para o Rayyan (32) para o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos, que foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (33) e detalhados na Figura 6.

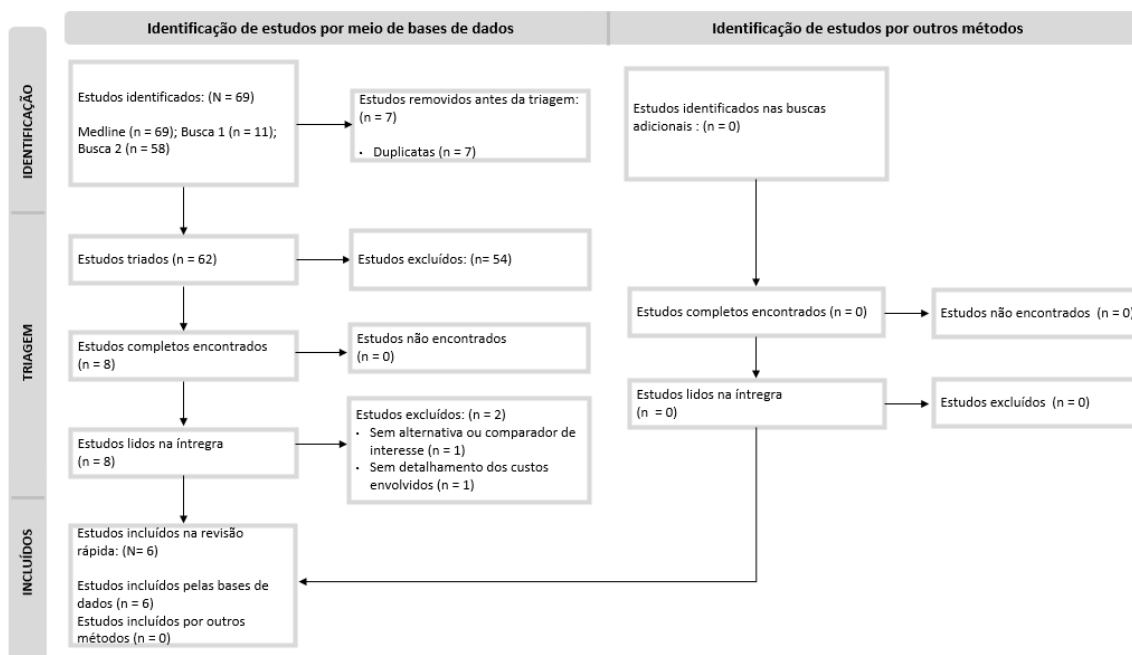


Figura 6: Fluxograma de seleção dos estudos, revisão rápida de avaliações econômicas.

Resultados

Foram incluídos seis estudos (21-26) referentes a quatro avaliações econômicas completas (21, 23-25) e dois estudos de custos da doença (22, 26). As características dos estudos incluídos encontram-se apresentadas no Quadro 19. Os estudos excluídos após a leitura dos textos completos encontram-se apresentados no Quadro 20. As quatro avaliações econômicas completas identificadas foram do tipo custo-utilidade, utilizando o QALY como medida de desfecho, a partir de modelos estruturados em cadeias de Markov (21, 23-25).

Quadro 19. Características dos estudos incluídos, revisão rápida de avaliações econômicas.

Autor, ano	País	Tipo de estudo	Estados de saúde	Perspectiva	Custos incluídos	Comparação	Horizonte temporal	Idade de início/ término do tratamento
Cappa <i>et al.</i> , 2024 (26)	Itália	Estudo de custo da doença	Não se aplica	Sistema de Saúde Nacional Italiano e sociedade	Custo diretos e indiretos	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
Christensen <i>et al.</i> , 2010 (25)	Suécia	Análise de custo-efetividade	Tratados, não tratados e óbito	Sistema de Saúde da Suécia	Custos médicos diretos	Ausência de tratamento vs. somatropina	74 ciclos anuais	10,0/15,10
Crespo <i>et al.</i> , 2023 (24)	Espanha	Análise de custo-efetividade/ utilidade	Tratados e não tratados	Sistema de Saúde da Espanha	Custos médicos diretos	Somatrogona vs. somatropina	15 anos	3,0/18,0
Joshi <i>et al.</i> , 2006 (23)	Reino Unido	Análise de custo-utilidade	Não relatado	Pagador do plano de saúde	Custos médicos diretos	Ausência de tratamento vs. somatropina	<i>Lifetime</i>	5,0/16,0 3,0/18,0
Kaplowitz <i>et al.</i> , 2021 (22)	EUA	Estudo de custo da doença	Não se aplica	Medicaid ou seguro de saúde privado	Custos médicos diretos	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
Rivolo <i>et al.</i> , 2023 (21)	Irlanda	Análise de custo-efetividade/ utilidade	Tratados e não tratados	Sistema de Saúde da Irlanda	Custos médicos diretos	Somatrogona vs. somatropina	15 anos (análise de cenário <i>lifetime</i>)	3,0/18,0

Estudos excluídos

Quadro 20. Estudos excluídos após a leitura dos textos completos, revisão rápida de avaliações econômicas.

Autor, ano	Título	Motivo para exclusão
Howard and Butler (2013) (1)	An Analysis of the Clinical and Cost Effectiveness of Growth Hormone Replacement Therapy before and during Puberty: Should We Increase the Dose?	Sem alternativa ou comparador de interesse
Ma et al., (2024) (2)	Therapeutic efficacy of recombinant human growth hormone in children with different etiologies of dwarfism from a pharmacoeconomic point of view	Sem detalhamento dos custos envolvidos

Referências dos estudos excluídos

1. Howard SR, Butler GE. An analysis of the clinical and cost effectiveness of growth hormone replacement therapy before and during puberty: should we increase the dose? Horm Res Paediatr. 2013;79(2):75-82.
2. Ma Y, Sheng J, Wang L, Zhang Y, Liu L. Therapeutic efficacy of recombinant human growth hormone in children with different etiologies of dwarfism from a pharmacoeconomic point of view. Medicine (Baltimore). 2024;103(25):e38350.

Revisão 3 – Valores de utilidade no contexto da DGH

Para a identificação dos valores de utilidade atribuídos aos estados de saúde do modelo, procedeu-se à condução de revisão rápida da literatura científica, de acordo com a pergunta ‘*Quais são os valores de utilidade para as faixas de escore Z de altura?*’ estruturada no formato POS (Quadro 21).

Quadro 21. Pergunta estruturada, revisão rápida de valores de utilidade.

P – População	População geral ou população com deficiência do hormônio de crescimento
O – Desfecho	Valores de utilidade
S – Desenho de estudo	Estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados, empregando métodos diretos ou indiretos para a determinação de utilidade.

Fontes de informação e estratégia de busca e critérios de inclusão

Com base na pergunta de pesquisa estruturada acima, uma busca nas bases de dados Medline e Pubmed Central (via buscador PubMed) foi realizada em 25 de novembro de 2025. Para a elaboração da estratégia de busca, inicialmente utilizou-se o termo das tecnologias combinado aos termos de qualidade de vida (busca 1). Em seguida, uma busca considerando termos relacionados a condição clínica foram combinados aos termos de qualidade de vida (busca 2). A descrição completa da estratégia de busca está apresentada no Quadro 22.

Em consonância com o PTC que acompanha este documento, foram considerados elegíveis os estudos que avaliaram a qualidade de vida e os valores de utilidade em crianças e adolescentes (≥ 3 anos e < 18 anos) com diagnóstico confirmado de DGH. Foram considerados elegíveis os estudos que tivessem relado os resultados de utilidade de acordo com a VC ou o escore Z da altura, uma vez que foram os desfechos analisados no PTC. Foram excluídos estudos ou resultados de estudos que avaliaram pacientes com distúrbios de crescimento devido a outras causas primárias, como síndromes genéticas (Síndrome de Turner ou síndrome de Prader–Willi), displasias esqueléticas, pequenos para a idade gestacional (PIG) sem *catch-up*, baixa estatura idiopática ou doenças sistêmicas crônicas não relacionadas à DGH.

Quadro 22. Estratégias de busca, revisão rápida de valores de utilidade.

Base de dados	Busca	Estratégia de busca 25 de novembro de 2025	Resultados
MEDLINE (via Pubmed)	Busca 1	#1 "somatogon"[Supplementary Concept] OR "somatogon"[All Fields] OR somatropin[Title/Abstract] #2 ("Quality of Life"[Mesh] OR "Quality of Life" OR "Life Quality" OR HRQOL OR "utility value" OR "economic utility" OR "utility function" OR Euroqol OR EQ-5D OR EQ-5D-3L) #1 AND #2	12
	Busca 2	#1 "growth hormone deficiency"[Title/Abstract] OR "pituitary dwarfism"[Title/Abstract] OR "hyposomatotrophic dwarfism"[Title/Abstract] OR "isolated hgh deficiency"[Title/Abstract] OR "isolated somatotropin deficiency"[Title/Abstract] "human growth hormone"[Supplementary Concept] OR "isolated gh deficiency"[Title/Abstract] OR "dwarfism, pituitary"[MeSH Terms] #2 ("Quality of Life"[Mesh] OR "Quality of Life" OR "Life Quality" OR HRQOL OR "utility value" OR "economic utility" OR "utility function" OR Euroqol OR EQ-5D OR EQ-5D-3L) #1 AND #2	298
	Total		310

Seleção dos estudos

Os registros obtidos na base de dados foram importados para o Rayyan (32) para o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos, realizado por revisor único. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados pelo mesmo revisor, sendo as razões de exclusão documentadas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (33) e detalhados na Figura 7.

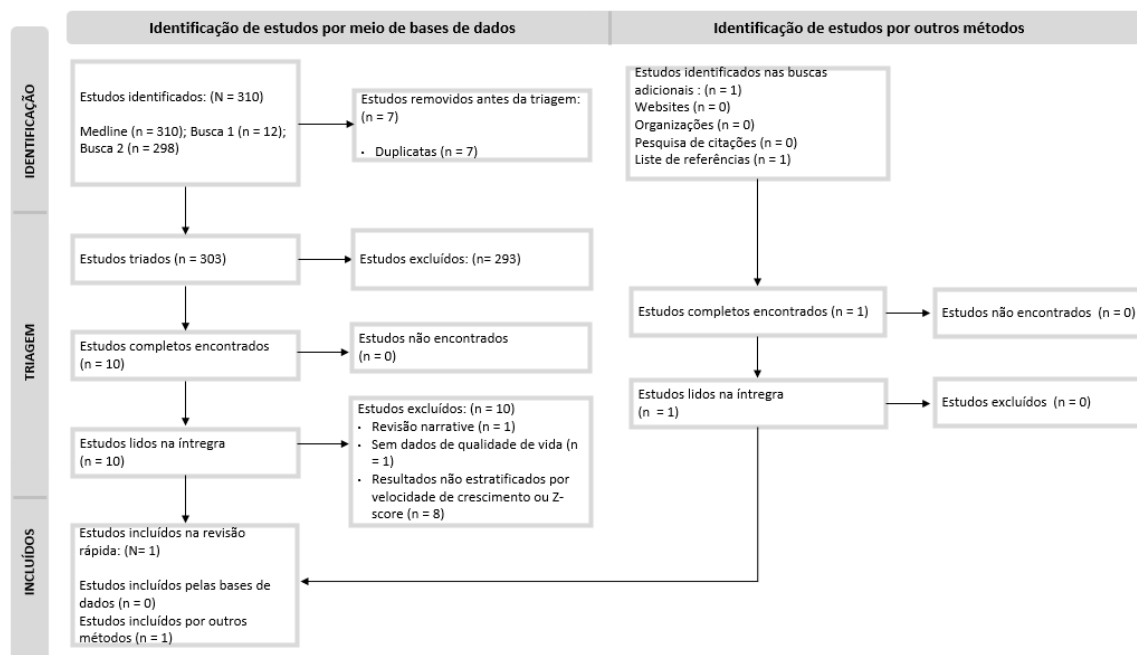


Figura 7. Fluxograma de seleção dos estudos na revisão rápida de valores de utilidade em pacientes com deficiência do hormônio de crescimento.

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 21 para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (33) cujos detalhes estão mostrados na sequência. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (32). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

Resultados

Foram recuperados 310 registros na única base de dados pesquisada (MEDLINE via Pubmed). Após a remoção de sete duplicadas, permaneceram 303 para a avaliação de triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 293 registros foram excluídos. Dos 10 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa) avaliados quanto à elegibilidade, todos os registros foram excluídos porque não atenderam aos critérios de elegibilidade definidos *a priori* (Quadro 23).

As buscas adicionais nas referências dos estudos avaliados pelos textos completos identificaram um estudo realizado no Reino Unido que avaliou a relação entre baixa estatura e qualidade de vida relacionada a saúde em 14.416 adultos (9), com média de idade de 49,13 (DP $\pm 17,9$), sendo 44,5% do sexo masculino. Os pacientes foram provenientes de uma amostra aleatória extraída de registro, com dados coletados de janeiro de 2003 a março de 2004. Embora não seja exatamente a população de interesse, este foi o único estudo identificado que permite relacionar os dados de eficácia e a qualidade de vida relacionada a saúde. No estudo, a qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário EQ-5D (EuroQoL), que possui cinco dimensões (mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto, ansiedade/depressão).

Estudos excluídos

Quadro 23. Estudos excluídos após a leitura dos textos completos na revisão rápida de valores de utilidade.

Autor e ano	Título	Motivo para exclusão
Butler <i>et al.</i> , 2019 (1)	Growth hormone treatment and health-related quality of life in children and adolescents: A national, prospective, one-year controlled study	Resultados não estratificados por VC ou escore Z da altura
Christoforidis <i>et al.</i> , 2025 (2)	Quality of life and treatment burden of children receiving daily growth hormone treatment in Greece	Resultados não estratificados por VC ou escore Z da altura
Deijen <i>et al.</i> , 2006 (3)	Impaired Quality of Life in Hypopituitary Adults with Growth Hormone Deficiency: Can Somatropin Replacement Therapy Help?	Revisão da literatura
Geisler <i>et al.</i> , 2012 (4)	Quality of life in children and adolescents with growth hormone deficiency: association with growth hormone treatment	Resultados não estratificados por VC ou escore Z da altura
Loftus <i>et al.</i> , 2010 (5)	Systematic Review of the Clinical Effectiveness of Genotropin (Somatropin) in Children with Short Stature	Não apresenta dados de qualidade de vida
Loftus <i>et al.</i> , 2024 (6)	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 somatrogon versus once-daily somatropin	Resultados não estratificados por VC ou escore Z da altura
Maghnie <i>et al.</i> , 2023 (7)	Quality of life in children and adolescents with growth hormone deficiency and their caregivers: an Italian survey	Resultados não estratificados por VC ou escore Z da altura
Otero <i>et al.</i> , 2013 (8)	Implications of parent and child quality of life assessments for decisions about growth hormone treatment in eligible children	Resultados não estratificados por VC ou escore Z da altura
Quitmann <i>et al.</i> , 2019 (9)	First-year predictors of health-related quality of life changes in short-statured children treated with human growth hormone	Resultados não estratificados por VC ou escore Z da altura
Sheppard <i>et al.</i> , 2006 (10)	The Effects of Growth Hormone Treatment on Health-Related Quality of Life in Children	Resultados não estratificados por VC ou escore Z da altura

Referências dos estudos excluídos

1. Butler G, Turlejski T, Wales G, Bailey L, Wright N. Growth hormone treatment and health-related quality of life in children and adolescents: A national, prospective, one-year controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):304-13.
2. Christoforidis A, Karachaliou FE, Galli-Tsinopoulou A, Chrysis D, Kanaka-Gantenbein C, Baxevanidi E, et al. Quality of life and treatment burden of children receiving daily growth hormone treatment in Greece. *Endocrine*. 2025;89(3):858-68.
3. Deijen JB, Arwert LI. Impaired quality of life in hypopituitary adults with growth hormone deficiency : can somatropin replacement therapy help? *Treat Endocrinol*. 2006;5(4):243-50.
4. Geisler A, Lass N, Reinsch N, Uysal Y, Singer V, Ravens-Sieberer U, et al. Quality of life in children and adolescents with growth hormone deficiency: association with growth hormone treatment. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(2):94-9.
5. Loftus J, Heatley R, Walsh C, Dimitri P. Systematic review of the clinical effectiveness of Genotropin (somatropin) in children with short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(6):535-51.
6. 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 somatogon versus once-daily somatropin. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(2):175-84.
7. Maghnie M, Orso M, Polistena B, Cappa M, Pozzobon G, d'Angela D, et al. Quality of life in children and adolescents with growth hormone deficiency and their caregivers: an Italian survey. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(12):2513-23.
8. Otero SC, Eiser C, Wright NP, Butler G. Implications of parent and child quality of life assessments for decisions about growth hormone treatment in eligible children. *Child Care Health Dev*. 2013;39(6):782-8.
9. Quitmann J, Bloemeke J, Dorr HG, Bullinger M, Witt S, Silva N. First-year predictors of health-related quality of life changes in short-statured children treated with human growth hormone. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(9):1067-76.
10. Sheppard L, Eiser C, Davies HA, Carney S, Clarke SA, Urquhart T, et al. The effects of growth hormone treatment on health-related quality of life in children. *Horm Res*. 2006;65(5):243-9.