

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

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

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

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

São Paulo

Maio de 2026

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	7
LISTA DE QUADROS	8
LISTA DE FIGURAS	9
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	10
1.1 Introdução	10
1.2 Visão geral da doença	11
1.3 Epidemiologia	14
1.4 Diagnóstico	14
1.4.1 Diagnóstico clínico.....	15
1.4.2 Diagnóstico laboratorial.....	15
1.4.3 Exames de imagem	16
1.5 Tratamento atual da DGH	17
1.6 Necessidades médicas não atendidas	18
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA.....	19
2.1 Proposta de incorporação.....	19
2.2 Identificação da tecnologia.....	19
2.3 Indicação terapêutica	19
2.4 Posologia.....	20
2.5 Características farmacológicas.....	20
2.5.1 Propriedades farmacodinâmicas	20
2.5.2 Propriedades farmacocinéticas.....	21
3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
3.1 Diretrizes e <i>checklist</i>	22
3.2 Objetivo	22
3.3 Método	22
3.3.1 Pergunta de pesquisa.....	22
3.3.2 Critérios de elegibilidade	23
3.3.3 Busca por evidências.....	25
3.3.4 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	29
3.3.5 Avaliação da certeza da evidência	29

3.3.6	Análise dos resultados	30
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	32
4.1	Estudos selecionados.....	32
4.2	Característica dos estudos e participantes incluídos.....	33
4.2.1	Comparação entre somatrogona e somatropina.....	33
4.2.2	Comparação entre somatropina e não tratar	36
4.2.3	Estudos abertos de extensão	36
4.2.4	Avaliação do risco de viés por desfecho dos estudos incluídos na comparação indireta.....	42
4.2.5	Resultados por desfechos por síntese quantitativa da meta-análise indireta	43
4.3	Avaliação da certeza da evidência	47
4.4	Evidências complementares	49
4.4.1	Somatrogona vs. somatropina	49
4.4.2	Somatropina vs. não tratamento	53
5	DISCUSSÃO.....	54
6	RECOMENDAÇÕES DAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	56
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
8	REFERÊNCIAS	58
	ANEXO 1. ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE DE ELEGIBILIDADE	64
	ANEXO 2. DETALHAMENTO DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ECR PELA FERRAMENTA ROB 2	73
	ANEXO 3. DETALHAMENTO DOS DADOS DA META-ANÁLISE.....	81
	ANEXO 4. RESULTADOS DAS META-ANÁLISES INDIRETAS PARA TODAS AS COMPARAÇÕES.....	84
	ANEXO 5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE	87

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: A deficiência do hormônio do crescimento (DGH, do inglês *Growth Hormone*) ocasiona distúrbios do crescimento em crianças e adolescentes, podendo ser congênita ou adquirida. Crianças e adolescentes com DGH apresentam, frequentemente, baixa estatura e uma velocidade de crescimento (VC) abaixo do esperado para a idade e estágio puberal, quadro que, se não tratado, pode resultar em baixa estatura permanente, com repercussões tardias na fase adulta, incluindo alterações na composição corporal, redução da densidade óssea, dislipidemia e dificuldades de ajustamento social. O tratamento da DGH deve ser realizado por meio da reposição de GH com medicamento da classe do GH humano recombinante (GHRh, como a somatropina) ou com medicamentos análogos de GH (como a somatrogona), ambos administrados por via subcutânea. A somatrogona é um análogo de GH com meia vida estendida e administrações semanais enquanto a somatropina demanda administrações diárias. Por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o manejo da deficiência do hormônio de crescimento, o SUS disponibiliza a somatropina para todas as crianças e adultos elegíveis. Contudo, atualmente, as crianças e adolescentes beneficiárias de planos de saúde e diagnosticadas com DGH não têm acesso ao tratamento, visto que não há opção terapêutica no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde (Rol) do sistema de saúde suplementar brasileiro. Nesse sentido, o objetivo deste documento é apresentar a síntese das evidências clínicas sobre a eficácia e segurança da somatrogona no tratamento da DGH em crianças e adolescentes como parte do processo de solicitação da sua incorporação no referido Rol.

Tecnologia: 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).

Posologia: A dose recomendada é de 0,66 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez por semana via injeção subcutânea (SC). Esta dose pode ser ajustada conforme necessário, com base na VC, reações adversas, peso corporal e concentrações séricas de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1).

Elegibilidade de tratamentos administrados por via subcutânea no rol da ANS: De acordo com o inciso VII do artigo 10 da lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde, o fornecimento de medicamentos não oncológicos para tratamento domiciliar não integra a cobertura assistencial médico-ambulatorial da saúde suplementar. Por tratar-se de medicamento administrado semanalmente por via subcutânea, a somatrogona promove redução de desperdícios durante a administração e o uso supervisionado sendo, portanto, elegível para a avaliação da sua inclusão no Rol da ANS.

Indicação proposta para incorporação: Tratamento da deficiência do hormônio de crescimento (DGH) em crianças e adolescentes a partir de 3 anos de idade.

Comparador: Placebo ou melhor cuidado de suporte, visto que não há tratamento de reposição de GH no Rol da ANS para o tratamento da DGH.

Pergunta da pesquisa: Qual a eficácia e segurança da somatrogona no tratamento da deficiência do hormônio de crescimento (DGH) em crianças a partir de 3 anos de idade e adolescentes com idade inferior a 18 anos, quando comparado ao placebo ou melhor cuidado de suporte?

Evidências clínicas: Foram realizadas buscas por revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECR) ou não randomizados, incluindo estudos quase-experimentais e estudos observacionais prospectivos, nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library e LILACS. As buscas foram realizadas no dia 06 de setembro de 2025, utilizando-se estratégias de busca estruturadas que incluíram o vocabulário controlado das bases em questão, assim como seus respectivos sinônimos. Como desfechos primários foram priorizados a VC e a alteração no escore Z da altura e, como desfechos secundários, foram incluídos a maturação óssea, qualidade de vida (QV) e ocorrência de eventos adversos (EAs) gerais, EAs graves (grau ≥ 3) e EAs sérios. As etapas de seleção dos estudos, extração de dados, avaliação do risco de viés e da certeza da evidência foram realizadas por dois revisores de forma independente. Discordâncias foram resolvidas por meio de consenso ou um terceiro revisor. Não foram identificados estudos que tivessem comparado diretamente a intervenção e o comparador de interesse, sendo incluídas nove publicações, dentre as quais quatro publicações de ECRs foram considerados suficientemente homogêneos do ponto de vista clínico e metodológico, possibilitando a realização de comparação indireta por meio de meta-análises em rede. O risco de viés dos ECRs foi avaliado pela ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane, versão 2.0 (RoB 2), e a certeza da evidência foi classificada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Como resultados, a análise por comparação indireta demonstrou um benefício estatisticamente significativo da somatrogona no desfecho de VC anual. Os pacientes tratados com somatrogona apresentaram um aumento de 2,97 cm/ano (IC95%: 1,43 a 4,52) na VC anual, em comparação com os pacientes não tratados (certeza da evidência baixa). O desfecho de mudança do escore Z da altura também foi favorável e estatisticamente significativo para a somatrogona por meio da comparação indireta. Foi identificado um aumento médio de 0,79 (IC95%: 0,19 a 1,39) em relação aos pacientes não tratados (certeza da evidência baixa). Não foi possível realizar meta-análises de comparação indireta para avaliar maturação óssea, QV, EAs gerais, EAs graves (grau ≥ 3 ou EAs sérios, devido à ausência de relato ou forma de mensuração incompatível para análise agregada. Entretanto, as análises complementares com descrição narrativa

corroboraram a segurança do uso da somatrogona no tratamento da DGH em crianças e adolescentes.

Considerações finais: As evidências clínicas sintetizadas e avaliadas indicam maior eficácia da somatrogona, administrada por via subcutânea em injeções semanais em crianças com DGH, promovendo aumento da VC anual e escore Z da altura, quando comparada ao não tratamento. Contudo essa evidência foi limitada pela escassez de estudos que avaliaram o comparador de interesse, ou seja, o não tratamento dos pacientes diagnosticados com DGH. Isso ocorre porque as principais evidências disponíveis na literatura dizem respeito às comparações entre somatrogona e somatropina, o tratamento padrão da DGH, inclusive com recomendação pelo próprio Ministério da Saúde no PCDT para deficiência do hormônio de crescimento. A maior conveniência posológica, aliada à ausência de preocupações sobre o perfil de segurança em relação à somatropina de uso diário, sustenta o potencial da somatrogona como alternativa terapêutica para reduzir a carga do tratamento, melhorar a qualidade de vida e favorecer a adesão, o que pode resultar em maior efetividade na prática clínica. Ou seja, a empresa está propondo a disponibilidade de um tratamento eficaz e seguro para os pacientes com DGH e que, quando diagnosticados, não têm acesso a um tratamento medicamento no âmbito do sistema de saúde suplementar.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ADA	<i>Anti-drug antibodies</i> ou Anticorpo anti-fármaco
AMSTAR-2	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Review</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDA	<i>Canada's Drug Agency</i>
CTP	Peptídeo C-terminal
DCOA	Division of Clinical Outcome Assessment
DGH	Deficiência de GH (<i>Growth hormone</i> ou hormônio de crescimento)
DP	Desvio padrão
EA	Eventos adversos
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
GH	<i>Growth Hormone</i> ou Hormônio do crescimento
GHRH	<i>Growth Hormone-Releasing Hormone</i> ou Hormônio liberador de GH
GHrh	<i>Growth hormone</i> ou hormônio do crescimento recombinante humano
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervalo de confiança
IGFBP	Proteína ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
ITT	<i>Intention-to-treat</i> ou intenção de tratar
LI	<i>Life Interference Questionnaire for Growth Hormone Deficiency</i>
NAbs	<i>Neutralizing antibodies</i> ou anticorpos neutralizantes
NMA	<i>Network meta-analysis</i>
PGIS-IDA	<i>Patient Global Impression Severity Scale—Impact on Daily Activities</i>
PRISMA	<i>Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses</i>
PTC	Parecer Técnico Científico
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCCP	Retardo constitucional do crescimento e da puberdade
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RoB	<i>Risk of Bias</i>
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
RR	Risco relativo
SC	Subcutâneo
SUS	Sistema Único de Saúde
TSH	Hormônio estimulador da tireoide
VC	Velocidade de crescimento

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Diagnóstico clínico da deficiência de hormônio do crescimento em crianças e adolescentes de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.....	15
Quadro 2.	Critérios de inclusão e exclusão para tratamento de reposição de GH em crianças e adolescentes.....	17
Quadro 3.	Informações técnicas da somatrogona de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.....	19
Quadro 4.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]).....	23
Quadro 5.	Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICOS.....	26
Quadro 6.	Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura sobre a somatrogona no tratamento de crianças e adolescentes com deficiência do hormônio de crescimento.....	38
Quadro 7.	Resultados dos estudos incluídos na comparação indireta para o desfecho VC anual da somatrogona no tratamento da DGH.....	45
Quadro 8.	Resultado da meta-análise indireta para o desfecho velocidade de crescimento anual em cm/ano para somatrogona vs. não tratamento.....	45
Quadro 9.	Resultados da comparação indireta para o desfecho escore Z de altura da somatrogona no tratamento da DGH.....	46
Quadro 10.	Resultado da meta-análise indireta para o escore Z da altura.....	46
Quadro 11.	Certeza da evidência por comparação indireta entre somatrogona e não tratamento para os desfechos de velocidade do crescimento anual e escore Z da altura.....	48
Quadro 12.	Resultado da busca por avaliação da somatrogona por agências internacionais de ATS.....	56
Quadro 13.	Lista dos estudos excluídos e os motivos.....	64
Quadro 14.	Avaliação do risco de viés dos desfechos de eficácia incluídos na comparação indireta relatados pelos estudos que avaliaram somatrogona vs. somatropina em pacientes com DGH.....	73
Quadro 15.	Avaliação do risco de viés dos desfechos de eficácia incluídos na comparação indireta do estudo com a comparação somatropina vs. não tratamento em pacientes com DGH.....	78
Quadro 16.	Dados adaptados para realização da meta-análise para o desfecho VC anual.....	81
Quadro 17.	Dados adaptados para realização da meta-análise para o desfecho alteração no escore Z da altura.....	81
Quadro 18.	Resultado da meta-análise indireta para o desfecho de velocidade de crescimento anual em cm/ano para somatrogona vs. não tratamento.....	84
Quadro 19.	Resultado da meta-análise indireta para o desfecho escore Z da altura para somatrogona vs. somatropina.....	85
Quadro 20.	Certeza da evidência por comparação indireta para VC anual.....	88
Quadro 21.	Certeza da evidência por comparação indireta para escore Z da altura.....	89

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do uso de somatrogona no tratamento de crianças a partir de 3 anos e adolescentes com deficiência de hormônio do crescimento.	32
Figura 2. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (utilizando a ferramenta RoB 2) para os desfechos de eficácia dos estudos incluídos na comparação indireta. 42	
Figura 3. Diagrama de rede da evidência por meta-análise indireta para os desfechos de velocidade de crescimento e escore Z da altura, sendo que os desfechos foram mensurados após 12 meses de seguimento.....	44
Figura 4. Meta-análise direta para o desfecho de VC anual.....	82
Figura 5. Meta-análise direta para escore Z de altura.....	83
Figura 6. Classificação por ordem de probabilidade de melhor desempenho (P-score) para o desfecho VC anual da somatrogona no tratamento da DGH.....	85
Figura 7: Classificação das intervenções de melhor desempenho (P-score) no desfecho escore da altura.....	86

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Introdução

A deficiência do hormônio do crescimento (*growth hormone* ou GH) pode ser congênita ou adquirida, levando a manifestações clínicas relacionadas à redução do crescimento, alteração da composição corporal e da densidade mineral óssea (1). Em muitos casos, a causa da deficiência do hormônio do crescimento (DGH) é desconhecida, sendo a condição classificada como idiopática. Além disso, a deficiência pode ocorrer de forma isolada ou associada a outros distúrbios hormonais hipofisários (2).

Crianças com DGH apresentam, frequentemente, baixa estatura e velocidade de crescimento (VC) abaixo do esperado para a idade e estágio puberal, quadro que, quando não tratado, pode resultar em baixa estatura permanente (3). Os efeitos negativos da DGH não tratada são observados também na fase adulta, incluindo a redução da massa muscular, o aumento da gordura corporal e a presença de alterações cardiovasculares e resistência à insulina (4).

O diagnóstico precoce é de fundamental importância para que a terapia adequada possa ser instituída em tempo hábil (5). O tratamento primário para a DGH é a reposição de GH com somatropina (GH recombinante humano ou GHRh), administrada por via subcutânea (SC) uma vez ao dia, ou com análogos de GH com ação prolongada, administrada uma vez por semana. O tratamento de reposição é usualmente instituído por um período prolongado, geralmente, por alguns anos (6, 7).

A somatrogona (Genryzon®) é um análogo do GH com tempo de meia-vida prolongado desenvolvido para ser administrado, pela via subcutânea, apenas uma vez por semana (8). A diminuição da frequência de administrações em relação à somatropina visa a melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento medicamentoso e, conseqüentemente, a efetividade do tratamento, pois simplifica a rotina dos pacientes e de seus cuidadores, resultando em melhor qualidade de vida (QV) dos pacientes, em decorrência da redução da carga do tratamento (9).

De acordo com o disposto no inciso VII do artigo 10 da lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde, o fornecimento de medicamentos não oncológicos para tratamento domiciliar não integra a cobertura assistencial médico-ambulatorial da saúde suplementar. Todavia, sabe-se que há um entendimento da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) de que medicamentos não oncológicos com necessidade de administração subcutânea em intervalos de tempos maiores que diário, como semanal, por exemplo, e com necessidade de monitoramento da resposta ao tratamento, tornam-se elegíveis para apreciação da sua incorporação do Rol de Procedimentos e Eventos da ANS

(“Rol”). Esse entendimento pode ser exemplificado pelos casos recentes da elegibilidade da avaliação da incorporação do emicizumabe para tratamento da hemofilia A (10), ou, ainda, a condução do processo de avaliação do medicamento fremanezumabe para tratamento da enxaqueca (11). Assim, considerando-se que a somatrogona deve ser administrada semanalmente por via subcutânea e com necessidade de acompanhamento clínico para avaliação da resposta ao tratamento, a empresa entende que este medicamento é elegível para apreciação de sua incorporação no Rol da ANS, nos termos apresentados em todos os documentos que acompanham este pleito de incorporação (revisão sistemática da literatura, avaliação econômica e análise de impacto orçamentário). Ou seja, dada as suas características, o medicamento não integra as exclusões previstas no art. 10 da Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998.

Dessa forma, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências clínicas da somatrogona (Genryzon®) para o tratamento da DGH em crianças e adolescentes entre 3 anos e 18 anos incompletos. Espera-se que o conjunto das informações aqui apresentadas e discutidas possa contribuir para uma recomendação apropriada da ANS e, consequentemente, apoiar a tomada de decisão quanto à incorporação desse medicamento no âmbito do subsistema de saúde suplementar, nos termos propostos neste documento. As evidências econômicas (avaliação econômica e análise de impacto orçamentário) foram desenvolvidas em documentos separados e complementam este documento, conforme orientação da Resolução ANS nº 555, de 14 de dezembro de 2022.

1.2 Visão geral da doença

O GH é um polipeptídeo secretado pela hipófise anterior, de forma pulsátil, com explosões de secreção ocorrendo aproximadamente a cada duas horas, sendo que a maior explosão secretora ocorre dentro de uma hora após o início do sono (12). O GH apresenta dois tipos de efeitos biológicos, ou seja, os efeitos anabólico e metabólico (13). O efeito anabólico é decorrente da ação indutora do crescimento de quase todos os tecidos do corpo, por meio do aumento da multiplicação e diferenciação de alguns tipos celulares. O efeito metabólico está relacionado à regulação do metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos (14, 15).

Os efeitos do GH podem ocorrer por meio do mecanismo de ação direto, desencadeado pela ligação do GH ao seu receptor na membrana plasmática, e pelo mecanismo de ação indireto, mediado pela síntese dos fatores de crescimento semelhantes à insulina (*insulin-like growth factors* ou IGF) e de suas proteínas transportadoras plasmáticas (*insulin-like growth factor binding proteins* ou IGFBP) (16). A modulação da síntese do IGF-1, ou somatomedina C, é o

efeito indireto mais importante do GH, pois o IGF-1 é o principal mediador dos efeitos anabólicos do GH, especialmente, no que se refere ao aumento da estatura. O IGF-1 é sintetizado principalmente pelo fígado, sendo a sua síntese e liberação influenciadas por diversos fatores, tais como: concentração de GH, alimentação, composição corporal e concentração de outros hormônios e metabólitos (16).

A regulação da secreção do GH é um processo complexo, influenciado principalmente pela liberação, pelo hipotálamo, do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e a somatostatina. O GHRH possui ação estimulatória sobre a secreção do GH. A somatostatina, hormônio inibidor da liberação de somatotropina, tem efeito inibitório, por meio do bloqueio da ação do GHRH nas células somatotróficas da adeno-hipófise. A grelina, hormônio secretado pelas células do trato gastrointestinal, também possui ação estimulatória na liberação de GH (17). A secreção de GH é adicionalmente regulada pelo IGF-1, por duas vias. Em altas concentrações, o IGF-1 suprime a liberação do GH no hipotálamo, estimulando a liberação de somatostatina, e inibe a síntese do GH na hipófise, pela regulação por *feedback* negativo ao GHRH. Outros fatores que podem interferir na secreção do GH incluem a concentração de glicose no sangue, a inanição, além de algumas substâncias como tiroxina, glucagon, dopamina e alguns hexapeptídeos sintéticos (18).

Em crianças, a DGH pode ocorrer de forma congênita ou adquirida. As causas congênitas incluem defeitos nos genes somatotrópicos, defeitos nos genes associados ao desenvolvimento da hipófise e malformações cerebrais (19). Casos de condições adquiridas incluem tumores, irradiação craniana, distúrbios infiltrativos, trauma, cirurgia e infecção (20). Entretanto, em um número significativo de casos, não existe uma causa atribuída à DGH, sendo esses casos denominados DGH idiopática (21). Adicionalmente, a doença pode ser classificada como isolada ou combinada com outros defeitos hormonais hipofisários (22).

Algumas condições genéticas com manifestações endocrinológicas podem estar associadas à baixa estatura, tendo correlação direta ou indireta com a DGH. A Síndrome de Prader-Willi, por exemplo, é associada à disfunção do hipotálamo e da regulação da secreção de GH e IGF-1 (23). A síndrome de Noonan tem como sinal clínico frequente a baixa estatura, sendo em muitas vezes relacionada à insensibilidade ao GH (24). Outras condições como a Síndrome de Turner e deficiência do gene SHOX também cursam com baixa estatura e, em alguns casos, apresentam resposta positiva à terapia com GH (25, 26).

Crianças com DGH, geralmente, apresentam baixa estatura para a idade e estágio puberal. A principal manifestação clínica da DGH nesta faixa etária é a incapacidade de manter uma VC normal. Observa-se que crianças com DGH grave podem apresentar crescimento anual

abaixo de 5 cm, enquanto a VC anual esperada seria de aproximadamente 5-7 cm/ano na fase pré-puberal. Além disso, na ausência de tratamento, o escore Z de altura, definido como uma medida estatística que quantifica quantos desvios-padrão o valor observado de altura encontra-se acima ou abaixo da mediana da população de referência, pode declinar consistentemente ao longo dos primeiros anos de vida, assim refletindo em uma defasagem contínua do crescimento em relação à população geral e baixa estatura permanente (27).

Além das alterações de crescimento linear, outras manifestações associadas à DGH podem incluir hipoglicemia neonatal, icterícia prolongada, atraso na dentição, atraso puberal e alteração da composição corporal, com redução da massa magra corporal e aumento relativo da proporção de massa gorda, em crianças com deficiência grave ou combinada de GH (28).

Adicionalmente, a baixa estatura decorrente da DGH está associada a consequências psicossociais importantes, incluindo baixa autoestima, problemas emocionais e dificuldade de adaptação social. Crianças com DGH apresentam maiores escores de dificuldades internas em domínios de ansiedade e retraimento em comparação com controles saudáveis, além de apresentarem maior risco de desenvolverem transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social e depressão (29). Tais dificuldades geralmente são desencadeadas pela rejeição e subestimação por colegas, professores e familiares. Crianças e adolescentes com DGH frequentemente são alvo de discriminação, manifestada tanto por zombarias quanto por superproteção e juvenilização, que podem limitar o desenvolvimento da autonomia e da autoconfiança desde a infância. Desta forma, a baixa estatura está implicada como causa de estresse psicossocial crônico, prejuízo na adaptação psicossocial, comprometimento cognitivo, baixo desempenho, redução da autoestima e redução das habilidades intelectuais. Como consequência, muitos indivíduos desenvolvem humor deprimido, atitudes defensivas, dificuldades de socialização, abandono escolar e profissional, além de preferirem relacionamentos com pessoas mais jovens (30-33).

As complicações da DGH podem se estender durante a fase adulta, em virtude de consequências metabólicas de médio e longo prazos, como alterações na composição corporal, dislipidemia, baixa densidade mineral óssea e resistência à insulina. Essas alterações justificam o aumento do risco cardiovascular, do risco de fraturas e osteoporose e de síndrome metabólica observada na população adulta com DGH (4). Sob o aspecto psicossocial, o índice de desemprego mostra-se significativamente mais elevado em adultos com DGH, em comparação ao da população geral, assim como a dependência financeira da família (34-36).

1.3 Epidemiologia

A epidemiologia da DGH apresenta variações de acordo com a faixa etária estudada e a população avaliada. A prevalência de DGH na infância é estimada entre 1 caso a cada 4.000 a 10.000 nascimentos (37-40). A incidência de DGH com início na infância é de 2,58 para meninos e 1,70 para meninas por 100.000 (41), embora esses valores possam estar subestimados em decorrência da complexidade diagnóstica e da subnotificação de casos.

Cabe ressaltar que não há estudos epidemiológicos de base populacional no Brasil e que fatores ambientais, socioeconômicos e genéticos podem influenciar os aspectos epidemiológicos da DGH. A dificuldade de acesso a testes diagnósticos e médicos especializados contribui para a subnotificação de casos da doença em países em desenvolvimento, em virtude da menor disponibilidade de recursos assistenciais (42).

1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da DGH pode ser desafiador, considerando-se a diversidade de apresentações clínicas, as especificidades observadas em cada faixa etária e questões laboratoriais. A DGH de início na infância frequentemente tem origem idiopática, mas também pode ser decorrente de causas orgânicas. Em pacientes adolescentes em transição para a idade adulta, deve ser feita a diferenciação entre as formas transitória e persistente de DGH, o que requer reavaliações ao longo do tempo (43).

Desta forma, a confirmação diagnóstica de DGH requer julgamento clínico sólido, seguido pela utilização de testes bioquímicos e testes de imagem apropriados (44). Como as dosagens séricas de GH, IGF-1 ou IGFBP3 em pontos aleatórios no tempo, em geral, são insuficientes para o diagnóstico na maioria dos casos, fazem-se necessários os testes de estimulação de GH (6). Cabe ressaltar que os testes de estimulação de GH por meio de dosagem sérica de IGF-1 demandam interpretação cautelosa e contextualizada, pois, embora os níveis de IGF-1, de uma forma geral, reflitam os níveis de GH, há problemas substanciais quando esses testes são utilizados com a finalidade de triagem, visto que esses níveis tendem a ser baixos no início da vida, aumentando na adolescência e diminuindo ao longo da vida adulta. Ademais, níveis baixos de IGF-1 sérico também podem ser observados em condições como a desnutrição, insuficiência renal e diabetes mellitus tipo 1 (45). Desta forma, o diagnóstico de DGH em crianças e adolescentes deve ser feito levando-se em consideração os aspectos clínicos, laboratoriais e de exames de imagem, conforme descrito a seguir.

1.4.1 Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico pode ser entendido como um processo pelo qual o profissional de saúde, a partir de um conjunto de dados relacionados à história clínica e exame físico, formula hipóteses acerca da condição ou doença que acomete o paciente, e é uma etapa central do raciocínio clínico e da prática médica. Os principais achados clínicos, diagnósticos diferenciais e recomendações para a investigação da DGH, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, encontram-se no Quadro 1 (46).

Quadro 1: Diagnóstico clínico da deficiência de hormônio do crescimento em crianças e adolescentes de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (46).

Principais achados clínicos
- Baixa estatura - Redução da velocidade de crescimento
Diagnósticos diferenciais
- Displasias esqueléticas - Síndrome de Turner (em meninas) - Doença crônica
Situações em que a investigação para DGH é indicada
- Baixa estatura grave, definida por altura inferior a 3 desvios-padrão (escore Z = -3) em relação à curva de crescimento da OMS - Baixa estatura, definida como estatura entre -3 e -2 desvios-padrão (escore Z = -2 a -3) da estatura prevista para idade e sexo, associada à redução na velocidade de crescimento, definida como inferior ao percentil 25 da curva de velocidade de crescimento - Estatura acima de -2 desvios-padrão para idade e sexo, associada a uma baixa velocidade de crescimento (abaixo de -1 desvio-padrão da curva de velocidade de crescimento em 12 meses); - Presença de condição predisponente, como lesão intracraniana e irradiação do sistema nervoso central - Deficiência de outros hormônios hipofisários - Sinais e sintomas de DGH/hipopituitarismo no período neonatal (hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis, defeitos de linha média

Legenda: DGH: Deficiência de Hormônio do Crescimento; OMS: Organização Mundial de Saúde

1.4.2 Diagnóstico laboratorial

A dosagem de IGF-1 é uma importante ferramenta no contexto da avaliação de crianças e adolescentes com baixa estatura; todavia, a dosagem isolada de IGF-1 apresenta baixa especificidade diagnóstica, devendo o diagnóstico ser confirmado por testes provocativos da secreção de GH, por meio da administração de insulina, clonidina, levodopa e glucagon, conforme protocolos específicos. É importante ressaltar que o teste com hipoglicemia insulínica não deve ser realizado em crianças com histórico de convulsões, cardiopatias ou com peso corporal inferior a 20 kg. As técnicas de diagnóstico laboratorial mais utilizadas são as que utilizam anticorpos monoclonais, como quimioluminescência e imunofluorimetria (1, 38, 43, 47).

Nos casos em que ocorre suspeita de deficiência isolada de GH, faz-se necessário realizar dois testes provocativos para se estabelecer o diagnóstico. Entretanto, um único teste provocativo pode ser considerado suficiente para o diagnóstico de DGH em pacientes com lesão anatômica ou defeitos da região hipotálamo-hipofisária, história de tratamento com radioterapia ou deficiência associada de outros hormônios hipofisários (48).

Quando ainda não há estímulo endógeno suficiente para o desenvolvimento ou progressão dos caracteres sexuais secundários, ou seja, no período pré-puberal ou puberal inicial, os resultados do teste de estímulo de GH podem ser falso-negativos. Assim, para diferenciar a DGH do retardo constitucional do crescimento e da puberdade, pode ser feito o uso prévio (*priming*) de hormônios sexuais (estradiol ou testosterona) antes do teste provocativo de secreção de GH. Crianças que possuem baixa VC, baixa estatura e atraso de idade óssea e que respondem ao teste de estímulo com *priming* são, muito provavelmente, indivíduos com retardo constitucional do crescimento e da puberdade; todavia, ainda não há consenso sobre a realização de *priming* para o diagnóstico de DGH (49).

1.4.3 Exames de imagem

Em crianças com mais de dois anos de idade e baixa estatura e redução da VC, é importante realizar a avaliação da idade óssea como método auxiliar, visto que, geralmente, a idade óssea tem um atraso maior que dois desvios-padrão na DGH (50). Em caso de suspeita clínica e confirmação laboratorial de DGH, deve-se realizar uma avaliação por imagem, preferencialmente, ressonância nuclear magnética da região hipotálamo-hipofisária para a investigação de alterações anatômicas que auxiliem no diagnóstico. A tomografia computadorizada de crânio pode substituir o exame de ressonância nuclear magnética, caso haja impossibilidade de realização do mesmo (46).

Em resumo, para a confirmação do diagnóstico de DGH, faz-se necessário analisar as informações como características antropométricas (peso e altura); histórico gestacional (peso e altura ao nascer, idade gestacional); VC ou curva de crescimento; estadiamento puberal; altura dos pais biológicos; determinação de idade óssea por meio de radiografia de mãos e punhos; exames laboratoriais (dosagens de GH com valores de pico de < 5 ng/mL, em datas e após estímulos diferentes, IGF-1, glicemia, TSH e T4 total ou livre e demais exames do eixo hipofisário, em caso de pan-hipopituitarismo); histórico de reposições hormonais; presença de sinais clássicos de DGH em lactentes, incluindo hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis e defeitos de linha

média. É importante ressaltar que todas as tecnologias recomendadas para o adequado diagnóstico da DGH estão incorporadas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS.

1.5 Tratamento atual da DGH

O tratamento primário para a DGH deve ser realizado por meio de reposição de GH com hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRh) ou análogos de GH, administrado por via SC, conforme descrito a seguir (6, 51). É importante salientar que, até o momento, não há tratamento de reposição com GH incluído no Rol da ANS para tratamento da DGH. Portanto, os pacientes diagnosticados com DGH e elegíveis ao tratamento com reposição de GH e beneficiários de planos de saúde por meio de suas famílias, não terão acesso ao tratamento, a menos que façam a aquisição do medicamento por meio de recursos próprios ou façam o tratamento com somatropina ofertada pelo SUS.

A somatropina (GHRh) é uma opção de tratamento para crianças com distúrbio de crescimento associado à DGH ou a outras condições como síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, insuficiência renal crônica, crianças nascidas pequenas para a idade gestacional com subsequente falha de crescimento aos quatro anos de idade ou mais e deficiência do gene homeobox com baixa estatura (SHOX) (25).(25). A somatropina para aplicações subcutâneas diárias está incorporada no SUS para o tratamento da DGH, cujos critérios de elegibilidade dos pacientes estão definidos no PCDT publicado pelo Ministério da Saúde em 2018 e resumidos no Quadro 2 (46).

Quadro 2: Critérios de inclusão e exclusão para tratamento de reposição de GH em crianças e adolescentes.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Pacientes com diagnóstico de DGH que preencham simultaneamente os seguintes critérios: • Déficit de crescimento; • Deficiência de GH comprovada por meio de: • Dois testes de estímulo quando houver deficiência isolada sem alteração anatômica de hipófise OU • Uma dosagem de GH em hipoglicemia em caso de sintomas presentes quando lactente OU um teste de estímulo na presença de múltiplas deficiências hormonais ou lesão hipofisária.	Pacientes que apresentem qualquer uma das seguintes condições: • Doença neoplásica maligna ativa; • Doença aguda grave com mais de um mês de evolução, com repercussão nas funções vitais; • Hipertensão intracraniana benigna; • Retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa; • Intolerância ao uso do medicamento; • Outras causas de baixa estatura para crianças; • Adolescentes com displasias esqueléticas, síndrome de Turner (em meninas) e doenças crônicas.

Conforme explicado anteriormente, o tratamento com a somatropina exige injeções subcutâneas diárias devido à sua meia-vida curta (52). As aplicações diárias de somatropina, ao longo da duração típica do tratamento, impõem uma carga emocional e física considerável, tanto para os pacientes quanto para seus cuidadores (9). Além disso, a necessidade de uso prolongado da terapia diária com GH pode levar a problemas de não adesão ao tratamento, acarretando resultados clínicos subótimos (53). Nesse contexto, o desenvolvimento de produtos com meia-vida estendida busca atender às necessidades não atendidas relacionadas ao tratamento com administrações diárias de GHRh, face à diminuição da frequência das aplicações e à redução da carga do tratamento. Assim, a Pfizer desenvolveu a somatrogona (Genryzon®), um produto análogo de GH com meia-vida prolongada e uso semanal aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (8). As características do medicamento e as especificidades do tratamento com a somatrogona (Genryzon®) encontram-se descritas no capítulo 2 (Descrição da Tecnologia).

1.6 Necessidades médicas não atendidas

Considerando-se que não há terapia específica para o tratamento da DGH no Rol da ANS, o tratamento da DGH é uma necessidade não atendida no âmbito do sistema de saúde suplementar. Em outras palavras, os pacientes elegíveis terão acesso ao tratamento somente por meio de recursos próprios das famílias ou pelo referenciamento dos pacientes ao SUS que, como comentado anteriormente, disponibiliza apenas a somatropina para administração subcutânea diária.

Conforme discutido anteriormente, a DGH se configura como uma condição clínica bem caracterizada e passível de tratamento, associada a impacto significativo e duradouro sobre a saúde física, metabólica, óssea e psicossocial dos indivíduos afetados, com repercussões que se estendem para a vida adulta. A ausência ou limitação de acesso à terapia adequada perpetua desfechos clínicos desfavoráveis e amplia a carga da doença, apesar da existência de tratamento comprovadamente eficaz e seguro por meio da reposição do GH. Nesse contexto, a incorporação de um análogo de GH de longa duração, como a somatrogona, representa uma oportunidade relevante para enfrentar uma necessidade médica ainda não plenamente atendida, ao favorecer maior adesão terapêutica, melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes e, potencialmente, reduzir as complicações e custos assistenciais associados à DGH ao longo do ciclo de vida. Assim, sua disponibilização no Rol da ANS está alinhada aos princípios de cuidado integral, equidade no acesso à inovação terapêutica e promoção de benefícios sustentáveis em saúde para essa população.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Proposta de incorporação

A incorporação do medicamento somatrogona está sendo proposta para a seguinte situação clínica:

Tratamento da deficiência do hormônio de crescimento (DGH) em crianças a partir de 3 anos e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade.

2.2 Identificação da tecnologia

As principais informações sobre a somatrogona estão apresentadas no Quadro 3. Essas informações foram sistematizadas a partir da bula oficial aprovada pela Anvisa (8).

Quadro 3: Informações técnicas da somatrogona de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária(8).

Nome comercial	Genryzon®
Nome genérico	Somatrogona
Apresentação	• Genryzon® 24 mg contém 1 caneta aplicadora preenchida com 1,2 ml de solução injetável (20 mg/mL). • Genryzon® 60 mg contém 1 caneta aplicadora preenchida com 1,2 ml de solução injetável (50 mg/mL).
Via de administração	Via Subcutânea
Uso	Pediátrico acima de 3 anos de idade
Composição	• 24 mg: Cada caneta aplicadora com 1,2 mL contém o equivalente a 24 mg (20 mg/mL) de somatrogona • 60 mg: Cada caneta aplicadora com 1,2 mL contém o equivalente a 60 mg (50 mg/mL) de somatrogona
Excipientes	Ácido cítrico monohidratado, L-histidina, metacresol, citrato de sódio di-hidratado, poloxâmer 188, cloreto de sódio e água para injetáveis.

2.3 Indicação terapêutica

A somatrogona (Genryzon®) possui indicação aprovada na ANVISA para o tratamento de distúrbios de crescimento devido à secreção insuficiente de GH em crianças e adolescentes a partir dos 3 anos de idade.

2.4 Posologia

A dose recomendada é de 0,66 mg/kg de peso corporal, devendo ser administrada uma vez por semana por via SC. O tratamento pode ser iniciado no dia seguinte à última injeção diária, em situações de transição de tratamento com a somatropina para o tratamento com Genryzon®.

A dose aplicada pode ser ajustada, com base na indicação do médico prescritor, considerando-se as necessidades individuais de cada paciente, a VC, a ocorrência de reações adversas, o peso corporal e os níveis séricos de IGF-1. No caso de doses superiores a 30 mg, necessárias em paciente com peso corporal acima de 45 kg, devem ser administradas duas injeções.

Para monitoramento de níveis de IGF-1, as amostras devem ser sempre coletadas quatro dias após a última dose. As doses de somatrogona devem ser ajustadas para que os níveis médios de escore Z de IGF-1 estejam dentro da faixa normal, ou seja, entre -2 e +2, preferencialmente próximos ao valor 0. Em pacientes cuja concentração sérica de IGF-1 ultrapasse o escore Z + 2, de acordo com a referência para sexo e idade, a dose da medicação deve ser reduzida em 15%. Mais de uma redução de dose podem ser necessárias em alguns casos.

2.5 Características farmacológicas

2.5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

2.5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do Genryzon® foi avaliada em 42 pacientes pediátricos entre 3 a 15,5 anos de idade com DGH, por meio de abordagem farmacocinética populacional, descrita a seguir. Após a injeção subcutânea (SC), as concentrações séricas aumentaram lentamente, com pico entre 6 e 18 horas após a administração. Em pacientes pediátricos com DGH, a exposição à somatrogona aumenta de maneira proporcional à dose para doses de 0,25 mg/kg/semana, 0,48 mg/kg/semana e 0,66 mg/kg/semana. Não há acúmulo de somatrogona após administração uma vez por semana. As concentrações de pico em estado estável estimadas por farmacocinética populacional média após 0,66 mg/kg/semana foram de 690 ng/mL.

No estudo feito em pacientes pediátricos com DGH, o volume de distribuição principal aparente estimado a partir da farmacocinética populacional média foi de 0,812 L/kg e o volume periférico aparente de distribuição foi de 0,169 L/kg. Acredita-se que o destino metabólico da somatrogona seja o catabolismo clássico de proteína, com recuperação subsequente dos aminoácidos e retorno à circulação sistêmica. A depuração aparente estimada da farmacocinética populacional média foi de 0,0336 L/h/kg. Com uma meia vida efetiva estimada da farmacocinética populacional média de 28,3 horas, a somatrogona estará presente na circulação por cerca de 6 dias após a última dose.

3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

3.1 Diretrizes e *checklist*

O presente PTC foi elaborado de acordo com as recomendações das “Diretrizes metodológicas: elaboração de Pareceres Técnico-Científicos”, “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados”, do Ministério da Saúde e as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, sendo relatado de acordo com o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*) e com *checklist* de relato para o PTC presente na diretriz metodológica do Ministério da Saúde (54-57).

3.2 Objetivo

Dado o contexto clínico apresentado na subseção 1.6, o objetivo deste PTC é avaliar a eficácia e a segurança da somatrogona no tratamento da DGH em crianças a partir dos 3 anos de idade e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Espera-se que o conjunto das evidências clínicas apresentadas e discutidas possam contribuir com a incorporação do medicamento no Rol da ANS, visto que os pacientes diagnosticados com DGH e beneficiários de planos de saúde não têm acesso a nenhum tipo de tratamento de reposição de GH no âmbito da saúde suplementar.

3.3 Método

3.3.1 Pergunta de pesquisa

Considerando-se que na perspectiva atual do sistema de saúde suplementar não há cobertura para o tratamento hormonal de crianças e adolescentes com DGH, a análise das evidências clínicas foi norteadada com base na seguinte pergunta de pesquisa: Qual a eficácia e segurança da somatrogona no tratamento da deficiência do hormônio de crescimento em crianças a partir dos 3 anos e adolescentes com idade inferior a 18 anos, quando comparado ao placebo ou melhor cuidado de suporte? Essa pergunta foi estruturada no formato PICOS (população, intervenção, comparadores, desfechos [outcomes] e desenho de estudo [study design]), conforme detalhado no Quadro 4.

Quadro 4: Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo])

P - População	Crianças a partir de 3 anos de idade e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade, com deficiência do hormônio de crescimento
I - Intervenção	Somatrogona
C - Comparadores	Conjunto decisão: Placebo ou melhor cuidado de suporte Conjunto suplementar: Somatropina
O - Desfechos (outcomes)	<u>Desfechos Primários:</u> • Velocidade de crescimento • Escore Z da altura <u>Desfechos Secundários:</u> • Maturação óssea • Qualidade de vida • Eventos adversos gerais • Eventos adversos graves (grau ≥ 3) • Eventos adversos sérios
Desenho de estudo (study design)	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise direta ou em rede Ensaio clínico randomizado ou não randomizado, incluindo estudos quase-experimentais e estudos observacionais prospectivos

3.3.2 Critérios de elegibilidade

3.3.2.1 População

A população incluída na revisão da literatura é composta por crianças e adolescentes (≥ 3 anos e < 18 anos) com diagnóstico confirmado de distúrbios de crescimento causados primariamente por DGH. Foram excluídos estudos ou resultados que incluíram pacientes com distúrbios de crescimento devido a outras causas primárias, como síndromes genéticas (Síndrome de Turner ou síndrome de Prader-Willi), displasias esqueléticas, crianças pequenas para a idade gestacional (PIG) sem *catch-up*, baixa estatura idiopática ou doenças sistêmicas crônicas não relacionadas à DGH.

3.3.2.2 Intervenção

A intervenção de interesse foi a somatrogona, administrada uma vez por semana por via subcutânea. Foram excluídos estudos ou resultados que avaliaram a somatrogona em posologia não aprovada para DGH, considerando-se a bula registrada na Anvisa.

3.3.2.3 Comparadores

Os comparadores elegíveis foram placebo ou melhor cuidado de suporte, refletindo a ausência de tratamento medicamentoso específico para a DGH no sistema de saúde suplementar, conforme destacado na subseção 1.6 deste documento.

De acordo com as atuais diretrizes da Cochrane e do Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta, recomenda-se a inclusão de um conjunto suplementar, caso seja viável realizar tal análise (55, 56). Esta estratégia visa ampliar o número de pacientes avaliados na rede, reduzindo assim as incertezas dos resultados. Considerando-se o fato de que não há nenhum tratamento medicamentoso no Rol da ANS para os pacientes diagnosticados com DGH, especialmente, a somatropina incorporada somente no SUS, esse medicamento não foi inserido na pergunta PICOS; porém, foi considerado para sensibilizar a busca por evidências. Dito isso, os comparadores de interesse e selecionados para a construção deste PTC foram placebo ou não tratamento.

3.3.2.4 Desfechos

Foram selecionados os seguintes desfechos primários, obrigatórios para inclusão do estudo na revisão sistemática da literatura: velocidade de crescimento (VC) e escore Z da altura. Foram também avaliados os seguintes desfechos secundários: maturação óssea, qualidade de vida (QV), eventos adversos gerais, eventos adversos (EA) graves (grau ≥ 3) e EA sérios. Os desfechos primários e secundários foram selecionados pela importância e frequência do seu uso, tanto na literatura científica quanto na prática clínica, para mensurar e/ou demonstrar os efeitos das intervenções no tratamento de pacientes com DGH. É importante salientar que não foram identificados estudos que dessem algum direcionamento sobre as diferenças mínimas clinicamente significativas (*cutoff* clínico) para os desfechos primários de eficácia do GH em pacientes com DGH. Considerou-se a definição dos desfechos nos estudos da seguinte maneira:

- a) **VC**: Aumento da altura ao longo do tempo.
- b) **Escore Z da altura**: Altura em desvios-padrão, em relação à população de referência, ajustada para idade e sexo.
- c) **Maturação óssea**: Idade óssea em relação à idade cronológica.
- d) **Qualidade de vida (QV)**: Variação média em relação ao *baseline* na QV, avaliada por escalas específicas para a DGH ou escalas genéricas.
- e) **Eventos adversos (EA) gerais**: EA registrados após o início das intervenções.
- f) **Eventos adversos graves (grau ≥ 3)**: EA de grau 3, 4 ou 5 de acordo com *Common Terminology Criteria for Adverse Events v6.0* (49).

- g) **Eventos adversos sérios**: EA que resultaram em morte; risco de morte; hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente; incapacidade significativa ou persistente; anomalia congênita ou evento clinicamente significativo

3.3.2.5 Desenho dos estudos

Para a análise da comparação direta da somatrogona vs. placebo ou melhor cuidado de suporte, foram considerados elegíveis estudos de acordo com a seguinte hierarquia: (i) revisões sistemáticas com ou sem meta-análise direta ou indireta; (ii) ensaios clínicos randomizados (ECR); (iii) coortes comparativas prospectivas ou retrospectivas. Na ausência desses estudos e, frente à necessidade de realização de comparação indireta, foram incluídos somente ECR. Adicionalmente, foram considerados os estudos abertos de extensão, para a avaliação dos desfechos de segurança de longo prazo relacionado ao uso da somatrogona. Foram considerados os estudos publicados com texto completo e revisados por pares.

Foram excluídos estudos do tipo análise de impacto orçamentário e modelos econômicos, revisões sistemáticas de modelos econômicos ou de análise de impacto orçamentário, revisões narrativas e integrativas, artigos de opinião, protocolos de pesquisa, diretrizes clínicas, estudos incompletos ou parciais - *brief report*, análise *post-hoc* ou secundárias de ECR, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos em animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

3.3.3 Busca por evidências

3.3.3.1 Fontes de informação

Com base na pergunta de pesquisa mostrada no Quadro 4, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE, Embase, Cochrane e LILACS. Também foi efetuada uma pesquisa manual nas listas de referências dos estudos incluídos na fase 2 da RS (leitura e seleção dos textos completos). Vale salientar que os resumos de congresso incluídos na fase 2 da busca, sempre que possível, foram usados para recuperar os estudos na íntegra.

3.3.3.2 Bases de dados e estratégia de busca

Após a realização de uma busca prévia na literatura, não foram identificados estudos que comparassem, diretamente, a somatrogona com placebo ou melhor cuidado de suporte para

os desfechos definidos *a priori*. Dessa forma, optou-se pela busca de ECR em que um dos braços os participantes tivessem sido tratados com somatropina. Assim, a estratégia de busca foi estruturada buscando estudos que comparassem a somatrogona com a somatropina e estudos que comparassem a somatropina com o placebo ou melhor cuidado de suporte, visando a composição da rede de comparação indireta e condução das meta-análises em pares ou indiretas.

As buscas foram realizadas em 06 de setembro de 2025 nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library e LILACS (via BVS). A estratégia de busca foi adaptada para realização de possível comparação indireta utilizando o vocabulário controlado e possíveis sinônimos relacionados à doença (DGH) e à intervenção (somatrogona e/ou somatropina), combinados por meio dos operadores booleanos OR e AND. As estratégias de busca para cada base de dados encontram-se apresentadas no Quadro 5. Não foram aplicados filtros relacionados ao tipo de estudo, data ou *status* de publicação, ou idioma. Após o processo de seleção dos estudos, descrito a seguir, também foram realizadas buscas manuais nas referências de resumos de congresso nos estudos incluídos na fase de elegibilidade e em relatórios de avaliação de tecnologias em saúde disponíveis publicamente.

Quadro 5: Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICOS.

Plataformas de busca	Estratégia de busca (realizada em 06 de setembro de 2025)	Publicações recuperadas
MEDLINE (PubMed)	#1: "growth hormone deficiency"[Title/Abstract] OR ("pituitary dwarfism"[Title/Abstract] OR "growth hormone deficiency dwarfism"[Title/Abstract] OR "hyposomatotropic dwarfism"[Title/Abstract] OR ("Dwarfism"[MeSH Terms] OR "Dwarfism"[All Fields] OR "Nanism"[All Fields]) AND "Pituitary"[Title/Abstract]) OR "pituitary nanism"[Title/Abstract] OR "isolated growth hormone deficiency"[Title/Abstract] OR "dwarfism growth hormone deficiency"[Title/Abstract] OR "isolated hgh deficiency"[Title/Abstract] OR "isolated human growth hormone deficiency"[Title/Abstract] OR "isolated human growth hormone deficiency"[Title/Abstract] OR "isolated somatotropin deficiency"[Title/Abstract] OR ((("isolate"[All Fields] OR "isolate s"[All Fields] OR "Isolated"[All Fields] OR "isolates"[All Fields] OR "isolating"[All Fields] OR "isolation and purification"[MeSH Subheading] OR ("isolation"[All Fields] AND "purification"[All Fields]) OR "isolation and purification"[All Fields] OR "isolation"[All Fields] OR "isolations"[All Fields]) AND ("human growth hormone"[Supplementary Concept] OR "human growth hormone"[All Fields] OR "Somatotropin"[All Fields] OR "growth hormone"[Supplementary Concept] OR "growth hormone"[All Fields] OR "human growth hormone"[MeSH Terms] OR ("Human"[All Fields] AND "Growth"[All Fields] AND "Hormone"[All Fields]) OR "growth hormone"[MeSH Terms] OR ("Growth"[All Fields] AND "Hormone"[All Fields]) OR "somatotropins"[All Fields])) AND "deficiency disorder"[Title/Abstract]) OR "isolated gh deficiency"[Title/Abstract] OR ((("hypophysial"[All Fields] OR "pituitary gland"[MeSH Terms] OR ("Pituitary"[All Fields] AND "gland"[All Fields]) OR "pituitary gland"[All Fields] OR "hypophysis"[All Fields]) AND "Dwarf"[Title/Abstract]) OR "pituitary dwarf"[Title/Abstract]) OR "dwarfism, pituitary"[MeSH Terms] #2: "somatogon"[Supplementary Concept] OR "somatogon"[All Fields]	1.950

	#3: ("Growth Hormone"[Title/Abstract] AND ("Human"[Title/Abstract] OR "hGH"[Title/Abstract] OR "Recombinant"[Title/Abstract])) OR "Somatotropin"[Title/Abstract] OR "Somatropin"[Title/Abstract] OR "Humatrope"[Title/Abstract] OR "Umatrope"[Title/Abstract] OR "Genotropin"[Title/Abstract] OR "Genotonorm"[Title/Abstract] OR "norditropin*" [Title/Abstract] OR "Saizen"[Title/Abstract] OR "Nutropin"[Title/Abstract] OR ("r-hGH"[All Fields] AND "m"[Title/Abstract]) OR "r-hGH-M"[Title/Abstract] OR "Maxomat"[Title/Abstract] OR "Zomacton"[Title/Abstract] OR "Cryo-Tropin"[Title/Abstract] OR "Cryo-Tropin"[Title/Abstract] OR "Omnitrope"[Title/Abstract] OR "Serostim"[Title/Abstract] #4: #1 AND (#2 OR #3)	
EMBASE	#1: 'growth hormone deficiency'/exp OR 'growth hormone deficiency' OR 'gh deficiency':ti,ab OR 'deficiency in gh':ti,ab OR 'deficiency in growth hormone':ti,ab OR 'deficiency of gh':ti,ab OR 'deficiency of growth hormone':ti,ab OR 'growth hormone failure':ti,ab OR 'growth hormone insufficiency':ti,ab OR 'human growth hormone deficiency':ti,ab OR 'hyposomatotropinism':ti,ab OR 'somatotropin deficiency':ti,ab OR 'somatotropin insufficiency':ti,ab OR 'growth hormone deficiency':ti,ab #2: 'somatrogen'/exp OR 'hgh ctp' OR 'lagova' OR 'mod 4023' OR 'mod4023' OR 'ngenla' OR 'pf 06836922' OR 'pf 6836922' OR 'pf06836922' OR 'pf6836922' OR 'somatrogen ghla' OR 'somatrogen-ghla' OR 'somatrogen' #3: 'accretropin':ti,ab OR 'altu 238':ti,ab OR 'altu238':ti,ab OR 'asellacrin':ti,ab OR 'asellacrin 10':ti,ab OR 'asellacrin 2':ti,ab OR 'bio tropin':ti,ab OR 'bio-tropin':ti,ab OR 'biosynthetic human growth hormone':ti,ab OR 'biotropin':ti,ab OR 'cb 311':ti,ab OR 'cb311':ti,ab OR 'corpormon':ti,ab OR 'crescormon':ti,ab OR 'dlp 202':ti,ab OR 'dlp202':ti,ab OR 'eutropin':ti,ab OR 'eutropin plus':ti,ab OR 'genotropin':ti,ab OR 'genotropin miniquick':ti,ab OR 'genotropin preservative free':ti,ab OR 'growject bc':ti,ab OR 'growth hormone, human':ti,ab OR 'growth hormone, recombinant human':ti,ab OR 'h.g.h.':ti,ab OR 'hgh':ti,ab OR 'hormone, human growth':ti,ab OR 'human growth hormone':ti,ab OR 'human somatotropin':ti,ab OR 'humatrop':ti,ab OR 'humatrope':ti,ab OR 'jintropin':ti,ab OR 'lb 03002':ti,ab OR 'lb03002':ti,ab OR 'ly 137998':ti,ab OR 'ly137998':ti,ab OR 'nutropin':ti,ab OR 'norditropin':ti,ab OR 'norditropin cartridge':ti,ab OR 'norditropin flexpro':ti,ab OR 'norditropin nordiflex':ti,ab OR 'norditropin s':ti,ab OR 'norditropin simplex':ti,ab OR 'novotropin':ti,ab OR 'nutropin':ti,ab OR 'nutropin aq':ti,ab OR 'nutropin aq nuspin':ti,ab OR 'nutropin aq pen':ti,ab OR 'nutropin depot':ti,ab OR 'nutropinaq':ti,ab OR 'omnitrope':ti,ab OR 'prolease':ti,ab OR 'recombinant human growth hormone':ti,ab OR 'recombinant somatotropin':ti,ab OR 'saizen':ti,ab OR 'salzen':ti,ab OR 'scitropin':ti,ab OR 'serostim':ti,ab OR 'serostim lq':ti,ab OR 'serotim':ti,ab OR 'sj 0011':ti,ab OR 'sj0011':ti,ab OR 'somatotropin, human':ti,ab OR 'somatropin':ti,ab OR 'somatropin pegol':ti,ab OR 'somatropin rdna origin':ti,ab OR 'somatropin recombinant':ti,ab OR 'somatropin, biosynthetic':ti,ab OR 'subtropin':ti,ab OR 'subtropin hgh':ti,ab OR 'tev tropin':ti,ab OR 'tev-tropin':ti,ab OR 'tevtropin':ti,ab OR 'umatrope':ti,ab OR 'valtropin':ti,ab OR 'w 752 a':ti,ab OR 'zomacton':ti,ab OR 'zorbtive':ti,ab #4: #2 OR #3 #5: [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #5: #1 AND #4 AND #5	989
The Cochrane Library	#1: MeSH descriptor: [Dwarfism, Pituitary] explode all trees OR ("growth hormone deficiency"):ti,ab,kw #2 ("ngenla" OR "somatrogen" OR "Genryzon" OR "somatrogen-ghla" OR "somatrogen ghla") #3: MeSH descriptor: [Human Growth Hormone] explode all trees OR ("human growth hormone"):ti,ab,kw 4: #1 AND (#2 OR #3)	2

LILACS	#1: (mh:("Nanismo Hipofisário" OR "Dwarfism, Pituitary" OR "Enanismo Hipofisario" OR "Nanisme hypophysaire")) OR ("growth hormone deficiency" OR "Hypophysial Dwarf" OR "Hypsomatotrophic Dwarfism" OR "*GH Deficiency" OR "Somatotropin Deficiency" OR "Nanism, Pituitary" OR "Pituitary Dwarf*" OR "Pituitary Nanism") #2: ("ngenla" OR "somatogon" OR "Genryzon" OR "somatogon-ghla" OR "somatogon ghla") #3: (mh:("Hormônio do Crescimento Humano" OR "Human Growth Hormone" OR "Hormona de Crecimiento Humana" OR "Hormone de croissance humaine")) OR ("Hormônio do Crescimento Humano" OR "somatotropina" OR "somatropina" OR "hGH (Hormônio do Crescimento Humano)" OR "Hormônio do Crescimento Humano (hGH)" OR "human growth hormone" OR "somatropin" OR "somatotropin")	173
TOTAL		3.114

3.3.3.3 Seleção dos estudos

Para a seleção dos estudos, todas as publicações recuperadas nas bases de dados foram importadas no aplicativo web Rayyan (58), sendo realizada a remoção de registros duplicados. Após a remoção das duplicatas, foi realizada uma primeira etapa de triagem (*screening*) através da leitura de títulos e resumos dos estudos recuperados para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa utilizando a plataforma Rayyan (58). Todas as referências potencialmente elegíveis seguiram para a etapa de leitura na íntegra (fase 2), tendo os estudos com seus textos completos acessados e avaliados quanto aos cumprimentos dos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. As razões de exclusão dos estudos foram registradas seguindo o modelo PRISMA (57). Dois revisores avaliaram, independentemente, todas as etapas; as discordâncias foram definidas por consenso ou um terceiro revisor decidiu sobre a elegibilidade. Foram incluídos na RS os estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade estabelecidos pela pergunta de pesquisa estruturada pelo acrônimo PICOS. Os artigos excluídos após a leitura na íntegra encontram-se relacionados no Anexo 1, acompanhados dos respectivos motivos para a exclusão.

3.3.3.4 Extração de dados

A extração dos dados foi realizada por dois revisores de forma independente, em planilhas do Microsoft Office Excel, organizadas em três grupos principais: características dos estudos, dos participantes e dos resultados. No primeiro grupo foram coletados o ano de publicação, desenho do estudo, país, intervenção, comparador, desfechos avaliados e conclusão dos autores. Sobre os participantes, foram extraídos o tamanho da amostra, sexo, idade e dados basais antropométricos e clínicos. Para cada desfecho da pergunta PICOS, foram coletados dados em relação ao tempo de seguimento, definição do desfecho, tipo de dado (contínuo ou

dicotômico) e forma de mensuração. Também foram coletados o número de participantes em cada grupo analisado e as medidas de efeito do tratamento no grupo e/ou entre os grupos, com as respectivas medidas de precisão, conforme relatado pelos autores. As discordâncias durante a extração de dados foram avaliadas em consenso ou por meio de consulta a um terceiro revisor.

3.3.4 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois avaliadores independentes e posterior consenso, utilizando-se a ferramenta adequada ao desenho dos estudos incluídos. Para a avaliação do risco de viés de estudos com delineamento do tipo revisão sistemática, com ou sem meta-análise em pares ou por comparação indireta, planejou-se utilizar a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR-2) (59).

A avaliação do risco de viés dos estudos primários foi realizada por desfecho, de acordo com a pergunta PICOS estruturada neste PTC. Para a avaliação do risco de viés de ECR, utilizou-se a versão 2 da ferramenta *Cochrane Risk of Bias* (RoB 2) (60). As análises de intenção de tratar (ITT) foram consideradas como abordagem estatística ideal para desfechos de eficácia e as análises por protocolo (PP) foram priorizadas para os desfechos de segurança. Para a avaliação de estudos comparativos não randomizados, planejou-se utilizar a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS- I) (61) e sua versão atualizada em 2024 (ROBINS-I V2) (62).

3.3.5 Avaliação da certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada de acordo com o sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), as orientações dos tópicos 4.7.8 e 4.8.5 das Diretrizes de PTC do Ministério da Saúde, e atualizações posteriormente publicadas pelo grupo de trabalho GRADE para efeitos clínicos (63). O sistema GRADE classifica a certeza das evidências em alta, moderada, baixa ou de muito baixa. Evidências geradas a partir de ECR e de estudos comparativos não randomizados avaliados pela ferramenta ROBINS-I iniciaram com alto nível de certeza, podendo sofrer rebaixamento devido às limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação.

A avaliação da certeza da evidência decorrente de meta-análise indireta desenvolvida neste contexto para responder à pergunta PICOS seguiu as recomendações específicas do GRADE para *Network Meta-analysis* (NMA) (64). A classificação da certeza da estimativa indireta baseou-se nas classificações da certeza das duas estimativas diretas pareadas. A classificação da certeza

da evidência indireta iniciou com o menor nível de certeza das comparações diretas, podendo ainda ser adicionalmente rebaixada por intransitividade, incoerência e imprecisão. O resultado da certeza da evidência foi apresentado por meio da tabela sumária da evidência elaborada no *software* GRADEpro (65).

3.3.6 Análise dos resultados

Para os desfechos em que houve impossibilidade de condução de meta-análise, em virtude de heterogeneidade metodológica, procedeu-se à síntese narrativa dos dados relatados nos estudos incluídos e estatística descritiva, como frequência absoluta e relativa para dados dicotômicos e média e desvio padrão (DP) ou mediana com intervalo interquartil para dados contínuos, de acordo com o tipo de distribuição dos dados.

Os resultados dos desfechos primários e secundários definidos na pergunta PICOS foram meta-analisados nas situações em que os critérios necessários para realização de meta-análise foram atendidos, ou seja, similaridade/comparabilidade em termos de desenho de estudo, métodos, população, tipo de intervenção e mensuração dos desfechos. Conversões e ajustes estatísticos foram aplicados quando necessário, de acordo com as recomendações das diretrizes metodológicas, incluindo padronização de unidades e transformação das medidas de efeito para viabilizar o agrupamento dos dados. Considerando a possibilidade de real diferença nas estimativas de efeito dos estudos incluídos, utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios, em linha com as recomendações atuais (56).

As meta-análises de comparação direta foram conduzidas no *software* R versão 4.5.0 e RStudio, utilizando o pacote 'meta', de acordo com o tipo de dado analisado (contínuo ou dicotômico) (66-68). A meta-análise de comparação indireta foi realizada pela aplicação *web NMAstudio* (69), que utiliza métodos padronizados de meta-análise em rede com abordagem estatística frequentista baseada em modelos de efeitos aleatórios. A ordenação dos tratamentos avaliados na meta-análise indireta foi estimada pelo P-score, que se baseia na estimativa pontual e no erro padrão de cada estimativa incluída na meta-análise, medindo a certeza de que um tratamento seja superior a outro. Esse valor varia de 0 a 1, onde valores próximos a 1 indicam maior superioridade do tratamento avaliado. Adicionalmente, conduziu-se a análise de viabilidade baseada na transitividade entre os estudos, para avaliar a premissa de que os diferentes conjuntos de estudos na rede sejam comparáveis entre si. Assim, foram incluídos apenas os desfechos dos estudos que empregaram aspectos metodológicos e métodos de mensuração comparáveis.

Os resultados foram expressos por meio das respectivas medidas de efeito, como diferença média (DM) ou risco relativo (RR) com intervalos de confiança de 95%, sendo representados visualmente por meio de gráficos de floresta ou resumidos em quadros. No corpo do PTC foram descritos somente os resultados para a comparação de interesse na pergunta PICOS, ou seja, somatrogona vs. placebo ou não tratar. As demais comparações foram inseridas no Anexo IV.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

4.1 Estudos selecionados

As buscas nas bases de dados consultadas recuperaram 3.114 registros. Após exclusão de 155 duplicatas, foram avaliados 2.959 registros pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a leitura dos títulos e resumos (fase 1), 2.887 registros foram excluídos devido a não conformidade com os critérios de elegibilidade pré-definidos. Na etapa seguinte de leitura na íntegra dos artigos (fase 2), 72 foram recuperados para leitura; porém, a publicação na íntegra de um registro não foi identificada. Após a leitura completa das 71 publicações selecionadas para a fase 2, 64 publicações foram excluídas. Adicionalmente, três (03) publicações foram identificadas por busca manual, das quais uma foi excluída por não atender aos critérios de elegibilidade, resultando em um total de nove (09) publicações incluídas. Não foram identificados estudos primários comparando diretamente a somatrogona com placebo ou melhor cuidado de suporte, sendo incluídos quatro ECR relatados em um total de cinco publicações comparando somatrogona à somatropina (9, 70-73); um ECR comparando somatropina a não tratar (74) recuperado por busca manual; três publicações de estudos abertos de extensão (75-77), sendo que um desses estudos foi identificado por busca manual (76). O fluxograma do processo de seleção, elaborado conforme o PRISMA (57), está apresentado na Figura 1 detalhando todas as etapas de seleção dos estudos. As publicações excluídas na fase de elegibilidade, após leitura dos estudos na íntegra, estão disponíveis no Anexo 1, acompanhadas das respectivas razões para exclusão.

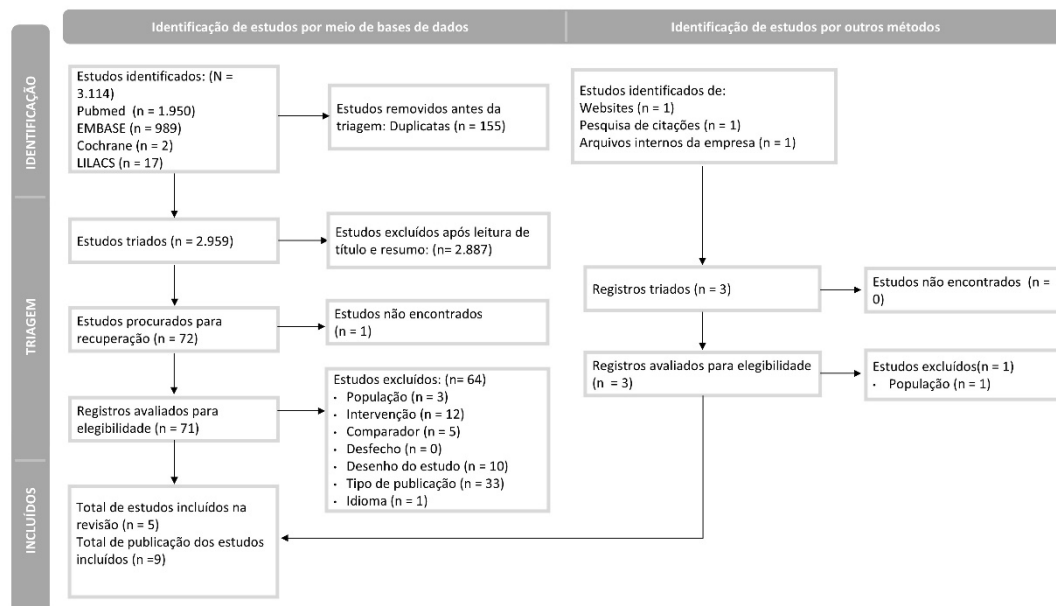


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do uso de somatrogona no tratamento de crianças a partir de 3 anos e adolescentes com deficiência de hormônio do crescimento. **Fonte:** Adaptado de Page et al., (2021) (57).

4.2 Característica dos estudos e participantes incluídos

As principais características dos estudos incluídos no PTC encontram-se apresentadas a seguir, sendo inicialmente apresentadas as características dos ECR por tipo de comparação adotada (i.e., somatrogona vs. somatropina, somatropina vs. não tratar), seguidas pelas características dos estudos abertos de extensão.

4.2.1 Comparação entre somatrogona e somatropina

Para a comparação da somatrogona vs. somatropina, foram incluídos quatro ECRs, sendo o ECR publicado por Zelinska *et al.*, (2017) (70) (registro NCT01592500), o ECR com o registro NCT02968004 relatado em duas publicações por Deal *et al.*, (2022) (71) e Loftus *et al.*, (2024) (72), o estudo publicado por Horikawa *et al.*, (2022) (73) e o ECR publicado por Maniatis *et al.*, (2022) (9).

O ECR publicado por Zelinska *et al.*, (2017) (70) (NCT01592500) é um ECR aberto, paralelo, de fase 2, conduzido em 14 centros de 7 países europeus, com seguimento de 12 meses, comparando somatrogona semanal à somatropina diária em crianças pré-púberes de 3 a 11 anos diagnosticadas com DGH. A média de idade foi de 6,1 anos no grupo somatrogona e 5,7 anos no grupo somatropina. Foram incluídas crianças com escore Z de altura ≤ -2 , VC anual abaixo do percentil 25 e escore Z de IGF-1 basal ≤ 1 , não expostas à terapia prévia com somatropina, sendo excluídas aquelas com tumores intracranianos, radioterapia/quimioterapia, síndromes genéticas associadas, epífises fechadas ou uso de fármacos que interferem no crescimento. Das 54 crianças randomizadas, 53 completaram o seguimento. Os grupos de somatrogona receberam doses semanais de 0,25 mg/kg (n=13), 0,48 mg/kg (n=15) e 0,66 mg/kg (n=14), comparado com a somatropina diária (0,24 mg/kg/semana, n=11). No presente PTC, somente o grupo de somatrogona 0,66 mg/kg/semana foi analisado, por ser essa a posologia aprovada em bula no Brasil. Os desfechos de eficácia incluíram a VC anual em cm/ano, o escore Z da VC anual e a mudança no escore Z de altura após 12 meses. A altura foi medida com estadiômetro calibrado, obtendo-se a média de três leituras por visita. A análise de segurança considerou EA gerais e EA sérios até 12 meses, o desenvolvimento de anticorpos anti-fármaco (ADA) e anticorpos neutralizantes (NAbs) em 6 e 12 meses, assim como o monitoramento de biomarcadores metabólicos e hormonais, incluindo glicose, hemoglobina glicada, insulina, hormônio estimulador da tireoide (TSH), triiodotironina (T3), tiroxina livre (T4) livre e cortisol.

O ECR relatado por Deal *et al.*, (2022) (71) e Loftus *et al.*, (2024) (72) (NCT02968004) é um ECR aberto paralelo de fase 3, conduzido em 83 centros de 21 países, com seguimento de 12 meses. O estudo comparou somatrogona semanal (0,66 mg/kg/semana) com somatropina

diária (0,24 mg/kg/semana) em crianças pré-púberes com idade entre 3 e 11 anos com DGH confirmada por dois testes de provocação ($\text{GH} \leq 10 \text{ ng/mL}$), altura e VC abaixo do percentil 25 e IGF-I basal ≤ -1 SDS, sem terapia prévia com somatropina. A média de idade era de 7,8 anos no grupo somatrogona e 7,6 anos no grupo somatropina. Foram excluídas crianças com histórico de câncer, síndromes genéticas, crianças pequenas para a idade gestacional ou com diabetes mellitus descompensada.

Na publicação de Deal *et al.*, (2022) (71), dos 228 pacientes randomizados, 224 receberam pelo menos uma dose do tratamento (109 somatrogona, 115 somatropina) e 222 completaram o estudo. Embora a VC basal dos pacientes não tenha sido relatada, não foi observado desbalanço relevante nas características basais entre os grupos analisados. O desfecho primário foi a VC anual em cm/ano aos 12 meses, abordado por meio de análise de não-inferioridade e ajustado por ANCOVA. Os desfechos secundários incluíram VC anualizada aos 6 meses, mudança no escore Z de altura em relação à linha de base após 6 e 12 meses e maturação óssea, expressa como razão da idade óssea/idade cronológica. A segurança foi avaliada por EA emergentes do tratamento e EA sérios, monitoramento laboratorial de biomarcadores metabólicos e hormonais, além da imunogenicidade via detecção de ADA e NABs em 6 e 12 meses. Também foram avaliados escore Z do IGF-1, níveis absolutos de IGFBP-3, adesão ao tratamento, curvas de crescimento individuais e imunogenicidade.

A publicação de Loftus *et al.*, (2024) (72) incluiu dados de 117 pacientes provenientes de 8 centros (Estados Unidos, Espanha, Reino Unido, Belarus, Rússia, Ucrânia, Austrália e Nova Zelândia). O objetivo foi avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), comparando a somatrogona em dose semanal (0,66 mg/kg/semana) vs. somatropina diária (0,24 mg/kg/semana) em seguimento de 12 meses. Foi utilizado o questionário Qualidade de Vida em Jovens de Baixa Estatura (QoLISSY) para medir os impactos da baixa estatura nos domínios físico, social e emocional, tanto na perspectiva das crianças quanto de seus pais/cuidadores (78). Entre os 117 pacientes, 47 eram crianças menores de 7 anos (19 em uso de somatrogona e 28 de somatropina), avaliadas pelo questionário QoLISSY-Parent respondido pelos pais/cuidadores, e 70 tinham 7 anos ou mais (35 em cada grupo de tratamento), que responderam o instrumento QoLISSY-Child, além de 54 pais/cuidadores desse grupo mais velho (26 somatrogona e 28 somatropina) que também preencheram o questionário parental.

O ECR publicado por Horikawa *et al.*, (2022) (73) (NCT03874013) é um estudo fase 3 de não inferioridade, paralelo, sem cegamento e multicêntrico, com seguimento de 12 meses e inclusão de crianças pré-púberes com DGH entre 3 e 11 anos de idade. O estudo foi conduzido em 32 centros do Japão e comparou somatrogona semanal (0,66 mg/kg/semana) à somatropina

diária em dose reduzida (0,175 mg/kg/semana) em crianças japonesas pré-púberes de 3 a 11 anos com *déficit* de GH confirmado por dois testes de provocação ($\text{GH} \leq 10 \text{ ng/mL}$), escore Z da altura ≤ -2 , VC anual abaixo do percentil 25 e escore Z de IGF-1 basal ≤ 1 , não expostas a tratamento prévio com somatropina. Foram excluídas crianças com histórico de câncer, síndromes genéticas, nascimento pequeno para a idade gestacional ou diabetes descompensado. Dos 44 pacientes randomizados (22 somatrogona, 22 somatropina), 43 completaram o estudo. O desfecho primário foi a VC anual em 12 meses, reportada como média ajustada via ANCOVA, considerando margem de não-inferioridade de $-1,8 \text{ cm/ano}$. No grupo somatropina houve uma proporção maior de crianças acima de 7 anos (45,5% vs. 13,6% no grupo somatrogona), apresentando idade média maior no grupo somatropina (6,78 anos) em comparação com o grupo somatrogona (5,28 anos), não tendo sido relatados o peso corporal e a VC na linha de base. Os desfechos secundários incluíram VC anual após 6 meses, mudança no escore Z da altura e maturação óssea em 6 e 12 meses, além de análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas de somatrogona, escore Z de IGF-1 e IGFBP-3 ao longo de 12 meses. A segurança foi avaliada por EA, exames laboratoriais e parâmetros clínicos, incluindo dor no local da injeção, ADA, NAb, biomarcadores metabólicos e hormonais, bem como necessidade de ajustes de dose. A altura dos participantes foi avaliada na fase de *screening*, na linha de base e nos meses 3, 6, 9 e 12 utilizando um estadiômetro calibrado, com três leituras independentes por visita, sendo calculada a média. O escore Z de altura foi derivado com base na idade e sexo, segundo os padrões do provedor local de atenção primária (dados nacionais de 2000). A VC anual foi determinada pela diferença de altura entre o *baseline* e o mês 12. A idade óssea foi avaliada por raio-X seguindo o protocolo Tanner-Whitehouse 2, com leitura centralizada realizada no *screening* ou na linha de base e repetida na semana 52.

O ECR publicado por Maniatis *et al.*, (2022) (9) é um ECR aberto de fase 3, *crossover*, multicêntrico internacional, com inclusão de crianças e adolescentes de 3 a 17 anos com DGH isolada ou múltipla, em uso estável de somatropina diária por ≥ 3 meses. Foram randomizados 87 pacientes em duas sequências de 12 semanas cada: Sequência 1 – somatropina diária - somatrogona semanal (0,66 mg/kg/semana); Sequência 2 – ordem inversa. Foram excluídos pacientes com histórico de câncer, nanismo psicossocial, nascimento pequeno para idade gestacional, anomalias cromossômicas, outras causas conhecidas de baixa estatura, exposição prévia a GH de ação prolongada ou epífises fechadas. O desfecho primário do estudo foi a avaliação da carga do tratamento, desfecho este não considerado neste PTC, em virtude de o comparador de interesse não envolver tratamento específico para a DGH. Os desfechos secundários incluíram itens individuais da escala utilizada para a avaliação da carga de tratamento, experiência terapêutica, preferência, conveniência, satisfação com a frequência de injeções, a tolerabilidade e aceitabilidade do regime semanal. Para a avaliação dos aspectos de segurança,

foram avaliados EA, reações no local, sinais vitais, peso, exame físico, exames laboratoriais (IGF-1, T4 livre, HbA1c, função hepática/tireoide, hematologia, bioquímica, urina) e imunogenicidade (ADA e NAbs).

4.2.2 Comparação entre somatropina e não tratar

Para a comparação da somatropina com não tratar, foi incluído somente o ECR conduzido por Soliman *et al.*, (1996) (74). Trata-se de um ECR aberto, paralelo, com seguimento de 52 semanas, que comparou, no grupo II, a utilização de somatropina vs. não tratamento em crianças pré-púberes com DGH, encaminhadas a um centro de referência no Egito. A dose de somatropina utilizada foi de 15 U/m²/semana. Considerando a equivalência indicada na bula (3 UI = 1 mg), essa dose corresponde aproximadamente a 0,24 mg/kg/semana, similar à adotada na maioria dos outros ECRs incluídos. Os critérios de inclusão de participantes foram crianças pré-púberes de baixa estatura (< percentil 3), sem doenças sistêmicas relevantes, hemoglobinopatias, insuficiência hepática ou renal, baixo peso relativo, trauma craniano, desnutrição, hipotireoidismo ou terapia prévia com GH. A população geral desse estudo foi dividida em três grupos conforme o pico de GH em testes de estimulação: Grupo I – deficiência severa (<7 µg/L), Grupo II – deficiência parcial (7–10 µg/L) e Grupo III - resposta normal (>10 µg/L). Embora no grupo I tenha sido avaliado pacientes com DGH severa, a comparação foi entre pacientes recebendo somatropina 30 U/m²/semana versus pacientes recebendo somatropina 15 U/m²/semana, não atendendo os critérios de elegibilidade neste PTC. Assim o grupo de interesse incluído foi o de deficiência parcial (grupo II), no qual 9 crianças receberam somatropina 15 U/m²/semana (≈0,24 mg/kg/semana) comparado com 10 crianças que permaneceram sem tratamento. Os grupos eram semelhantes em idade, atraso de idade óssea e escore Z da altura no início do estudo. Os desfechos de eficácia incluíram VC em cm/ano e escore Z de altura, bem como parâmetros laboratoriais como níveis de IGF-1, TSH, T4 e glicemia. A altura foi determinada como a média de três medições em estadiômetro e o escore Z de altura calculado no *baseline* e após 52 semanas. A VC pré-tratamento foi estabelecida com base em medições realizadas em intervalos de 3 meses ao longo de um ano de observação. A VC pós-tratamento foi calculada a partir das alturas no início e no final do seguimento.

4.2.3 Estudos abertos de extensão

Foram incluídos três publicações de estudos abertos de extensão, sendo duas publicações de Zadik *et al.*, (2023) (75, 77) e uma publicação de Silverman *et. al.*, (2025) (76).

Zadik *et al.* (2023) (75) publicou uma análise de extensão aberta com seguimento de 5 anos do ECR relatado por Zelinska *et al.* (2017) (70). Na fase de extensão, crianças que haviam recebido somatropina no ECR receberam somatrogona na dose de 0,66 mg/kg/semana no período IV (anos 2–4) e, no período V, utilizaram a caneta pré-preenchida. Dos 53 pacientes do estudo pivotal, 48 entraram no estudo de extensão e 35 completaram o período V. Foram avaliados desfechos de segurança (EA gerais, EA sérios, ADA, NABs, reações no local da injeção, exames laboratoriais incluindo glicose, função tireoidiana, cortisol, lipídios e parâmetros hematológicos/químicos), eficácia (VC anual, mudança no escore Z de altura e maturação óssea), adesão ao tratamento (comparando doses esperadas vs. administradas) e imunogenicidade. Dados de seguimento de 8 anos dessa fase de extensão aberta também foram reportadas por Zadik *et al.* (2023), na qual 30 e 26 pacientes completaram o estudo no 6º e 7º ano de seguimento dessa fase de extensão, respectivamente. Nessa publicação foram atualizados dados de eficácia (VC anual e mudança no escore Z de altura) e desfechos de segurança (EA gerais, EA sérios e ADA) (77)..

O estudo de Silverman *et al.*, (2025)(76) foi relatado no formato de pôster e recuperado por busca manual. Trata-se da fase de extensão do ECR NCT02968004, totalizando cinco anos de seguimento (ECR com duração de 12 meses, seguido por 4 anos de extensão em regime aberto). Durante a fase de extensão, os pacientes tratados com somatrogona continuaram a receber somatrogona, e os pacientes tratados com somatropina passaram a ser tratados com somatrogona (0,66 mg/kg/semana). Foram avaliados os desfechos de VC média anual, escore Z de altura, escore Z dos níveis de IGF-1, EA, EA graves, percentual de pacientes necessitando de redução de dose e imunogenicidade.

As principais características das publicações incluídas encontram-se apresentadas no Quadro 6.

Quadro 6. Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura sobre a somatrogona no tratamento de crianças e adolescentes com deficiência do hormônio de crescimento.

Autor, ano	Desenho do estudo	Desfechos relatados	População	Tempo de seguimento	Características dos participantes e dos tratamentos	Grupo intervenção	Grupo controle
Zelinska <i>et al.</i> , (2017) (70)	ECR aberto paralelo, fase 2 (14 centros na Europa) (NCT01592500)	VC anual, escore Z da VC; escore Z da altura, IGF-1, IGFBP-3, EA, EA sérios, ADA, NAbs, biomarcadores metabólicos e hormonais	Crianças de 3 a 11 anos com escore Z altura ≤ -2 , VC anual abaixo do percentil 25 e escore Z IGF-I basal ≤ 1 , sem terapia prévia com somatropina	52 semanas		Somatrogona 0,66 mg/kg/semana	Somatropina 0,24 mg/kg/semana
					Número de participantes	14	11
					Média de idade em anos (DP)	6,1 (2,2)	5,7 (1,9)
					Idade mínima e máxima (em anos)	3,0 a 10,0	4,0 a 9,0
					Sexo masculino – N (%)	9 (64,3)	8 (72,7)
					Pacientes com DGH isolado – N (%)	11 (78,5%)	9 (81,8%)
					Altura alvo	- 4,21 $\pm$ 1,45	- 4,22 $\pm$ 1,58
					Escore Z da altura	- 3,36 $\pm$ 1,54	- 3,68 $\pm$ 1,70
					Velocidade de crescimento (DP)	- 3,01 $\pm$ 1,42	- 3,29 $\pm$ 1,91
					Pico de GH (em ng/ml)	3,97 $\pm$ 2,97	3,82 $\pm$ 2,78
					IGF-1 (em ng/ml)	- 1,97 $\pm$ 0,83	- 2,15 $\pm$ 0,94
Deal <i>et al.</i> , (2022) (71) Loftus <i>et al.</i> , (2024) (72)	ECR aberto paralelo fase 3 (Multicêntrico - Internacional) (NCT02968004)	VC anual, escore Z altura, IGF-1, IGFBP-3, TEAE, EA sérios, ADA, Nabs, biomarcadores metabólicos e hormonais, adesão e QVRS	Meninos de 3 a 11 anos e meninas de 3 a 10 anos diagnosticados com DGH confirmada por dois testes de provocação (GH $\leq$ 10 ng/mL), altura e VC abaixo do percentil 25 e IGF-I basal ≤ -1 SDS, sem terapia prévia com somatropina	52 semanas		Somatrogona 0,66 mg/kg/semana	Somatropina 0,24 mg/kg/semana
					Número de participantes	109	115
					Média de idade (em anos)	7,8	7,6
					Idade mínima e máxima (em anos)	3,0 a 11,9	3,0 a 11,8
					Sexo masculino – N (%)	82 (75,2)	8 (72,7)
					Pacientes com DGH isolado – N (%)	NR	NR
					Altura alvo (DP) (em meninos)	- 2,94 (1,29)	-2,78 (1,27)
					Escore Z da altura	NR	NR
					Velocidade de crescimento (DP)	NR	NR

				Pico de GH (em ng/ml)	5,45 (2,81)	5,76 (2,59)				
				IGF-1 (em ng/ml)	- 1,95	- 1,72				
Horikawa <i>et al.</i> , (2022) (73)	ECR aberto paralelo - fase 3 (32 centros no Japão) (NCT03874013)	VC anual, escore Z altura, IGF-1 e IGFBP-3, TEAE, EA sérios, ADA, Nabs, biomarcadores metabólicos e hormonais	Meninos de 3 a 11 anos e meninas de 3 a 10 anos diagnosticados com DGH com escore Z altura ≤ −2, VC anual abaixo do percentil 25 e escore Z IGF-I basal ≤ 1, sem terapia prévia com somatropina	52 semanas	Somatrogona 0,66 mg/kg/semana¹		Somatropina 0,175 mg/kg/semana			
					Número de participantes		22			
					Média de idade (em anos) (DP)		5,28 (1,84)		6,78 (2,34)	
					Idade mínima e máxima (em anos)		NR		NR	
					Sexo masculino – N (%)		9 (40,9)		12 (54,5)	
					Pacientes com DGH isolado – N (%)		NR		NR	
					Altura alvo (DP) (em meninos)		NR		NR	
					Escore Z da altura (DP)		−2,61 (0,44)		−2,53 (0,40)	
					Velocidade de crescimento (DP)		NR		NR	
					Pico de GH (em ng/ml)		NR		NR	
					IGF-1 (em ng/ml)		NR		NR	
Maniatis <i>et al.</i> , (2022) (9)	ECR aberto cruzado de fase 3 (20 centros - Internacional) (NCT03831880)	Carga do tratamento; EA e ADA, NAbs, biomarcadores metabólicos e hormonais	Crianças e adolescentes de 3 a 17 anos com DGH isolada ou múltipla, em uso estável de somatropina diária por ≥ 3 meses	24 semanas	Sequência 1: somatropina (1x/dia) e depois somatrogona 0,66 mg/kg/semana		Sequência 2: somatrogona 0,66 mg/kg/semana e depois somatropina (1x/dia)			
					Número de participantes		43		44	
					Média de idade (em anos) (DP)		10,8 (3,4)		10,7 (3,7)	
					Idade mínima e máxima (em anos)		4,0 a 16,0		3,0 a 17,0	
					Sexo masculino – N (%)		34 (79,1)		38 (86,4)	
					Pacientes com DGH isolado – N (%)		NR		NR	
					Altura alvo (DP) (em meninos)		NR		NR	

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

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

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; ADA: anticorpos anti-fármaco; GH: hormônio de crescimento; DGH: deficiência do hormônio de crescimento; EA: eventos adversos; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo I; IGFBP-3: proteína ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 3; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; NA: não aplicado, NAbs: anticorpos neutralizantes; TEAE: Eventos adversos emergentes do tratamento; VC anual: velocidade de crescimento anual. Nota: ¹ escalonamento de dose por 4 semanas (0,25 mg por 2 semanas/0,48 mg por 2 semanas) seguidas por 48 semanas com utilização na dose de 0,66/ semana; ² Expresso como 15 U/m²/semana (equivalente a 0,24 mg/kg/semana, considerando peso e altura padrão). ³ Do segundo ano ao oitavo ano de seguimento, todos os participantes receberam somatrogona na dose de 0,66 mg/kg/semana.

4.2.4 Avaliação do risco de viés por desfecho dos estudos incluídos na comparação indireta

A avaliação do risco de viés dos ECRs pela ferramenta RoB 2.0 (60) foi realizada para os dois desfechos primários de eficácia (VC e escore Z da altura) e dos estudos elegíveis na meta-análise indireta, conforme apresentado na Figura 2.

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

Figura 2: Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (utilizando a ferramenta RoB 2) para os desfechos de eficácia dos estudos incluídos na comparação indireta.

Legenda: VC: velocidade de crescimento

Na comparação direta da somatrogona vs. somatropina, o estudo publicado por Deal *et al.*, (2022) (NCT02968004) (71), que compreende a maioria dos pacientes incluídos na meta-análise indireta, foi julgado com baixo risco de viés em todos os domínios, apresentando baixo risco de viés geral.

Já o estudo publicado por Zelinska *et al.*, (2017) (NCT01592500) (70) foi julgado como ‘algumas preocupações’ no viés geral, resultante de um erro observado na randomização dos pacientes, comprometendo o processo de randomização em 35% da amostra total do estudo, sendo então adotado um método de randomização manual. Não foram relatadas informações sobre os métodos empregados para a manutenção do sigilo da alocação. Contudo não foram observadas diferenças relacionadas às características dos participantes no *baseline* que pudessem sugerir desequilíbrio prognósticos relevantes, para ambos os desfechos analisados.

O estudo de Horikawa *et al.*, (2022) (NCT03874013) (73) foi julgado como apresentando alto risco de viés geral, devido ao alto risco de viés identificado no domínio de randomização, para o qual não foi informado o método de aleatorização ou de sigilo da alocação, assim como foi observado idade média basal menor no grupo somatrogona em relação ao grupo submetido à somatropina, com maior proporção de pacientes mais jovens (3 a 7 anos) para somatrogona (86,4%) em relação à somatropina (54,5%).

Soliman *et al.*, (1996) (74), o único estudo incluído como evidência direta da comparação entre somatropina vs. não tratamento da DGH, apresentou alto risco de viés geral. Embora não tenham sido informados desvios de intervenções pretendidas, esse domínio foi

classificado com alto risco de viés, considerando que apresenta alta probabilidade de desvios por co-intervenções não relatadas pelo fato de ser um ECR aberto avaliando intervenção ativa (somatropina) contra comparador não ativo (não tratamento). As análises do estudo provavelmente também não envolveram um método de intenção de tratar, já que houve exclusão de participantes após a randomização, por não conformidade ao protocolo de pesquisa, e ausência de informações sobre o provável impacto desta exclusão sobre os resultados. Além disso, este estudo apresentou ‘algumas preocupações’ no domínio de randomização (não informa o uso de métodos aleatórios e de sigilo de alocação) e no domínio viés de seleção dos resultados (não informou protocolo pré-especificado).

A avaliação do risco de viés foi concordante entre os desfechos de VC e escore Z de altura, dentro do mesmo estudo. A avaliação completa do risco de viés por desfecho está mostrada no Anexo 2.

4.2.5 Resultados por desfechos por síntese quantitativa da meta-análise indireta

Conforme relatado anteriormente, foi possível obter uma síntese quantitativa da comparação da somatrogona vs. não tratamento por meta-análise indireta, somente para os desfechos primários de VC e escore Z da altura. Não foi possível avaliar o efeito do tratamento da somatrogona em relação ao placebo ou melhor cuidado de suporte para os demais desfechos secundários da pergunta PICOS, como maturação óssea, EAs gerais, EAs graves (grau ≥ 3) ou EAs sérios.

O diagrama da geometria de rede está apresentado na Figura 3, sendo o mesmo para ambos os desfechos (VC e escore Z da altura). Essa foi uma rede de evidência indireta simples e aberta, com 4 comparações diretas no total, das quais apenas 3 utilizam a somatropina 0,24 mg/kg/semana como comparador comum (pivô da rede). O estudo de Horikawa *et al.*, (2022) (73) foi incluído na rede como um braço de tratamento distinto, por comparar somatrogona com somatropina em dose reduzida. Para todas as comparações, considerou-se o desfecho mensurado após 12 meses de tratamento.

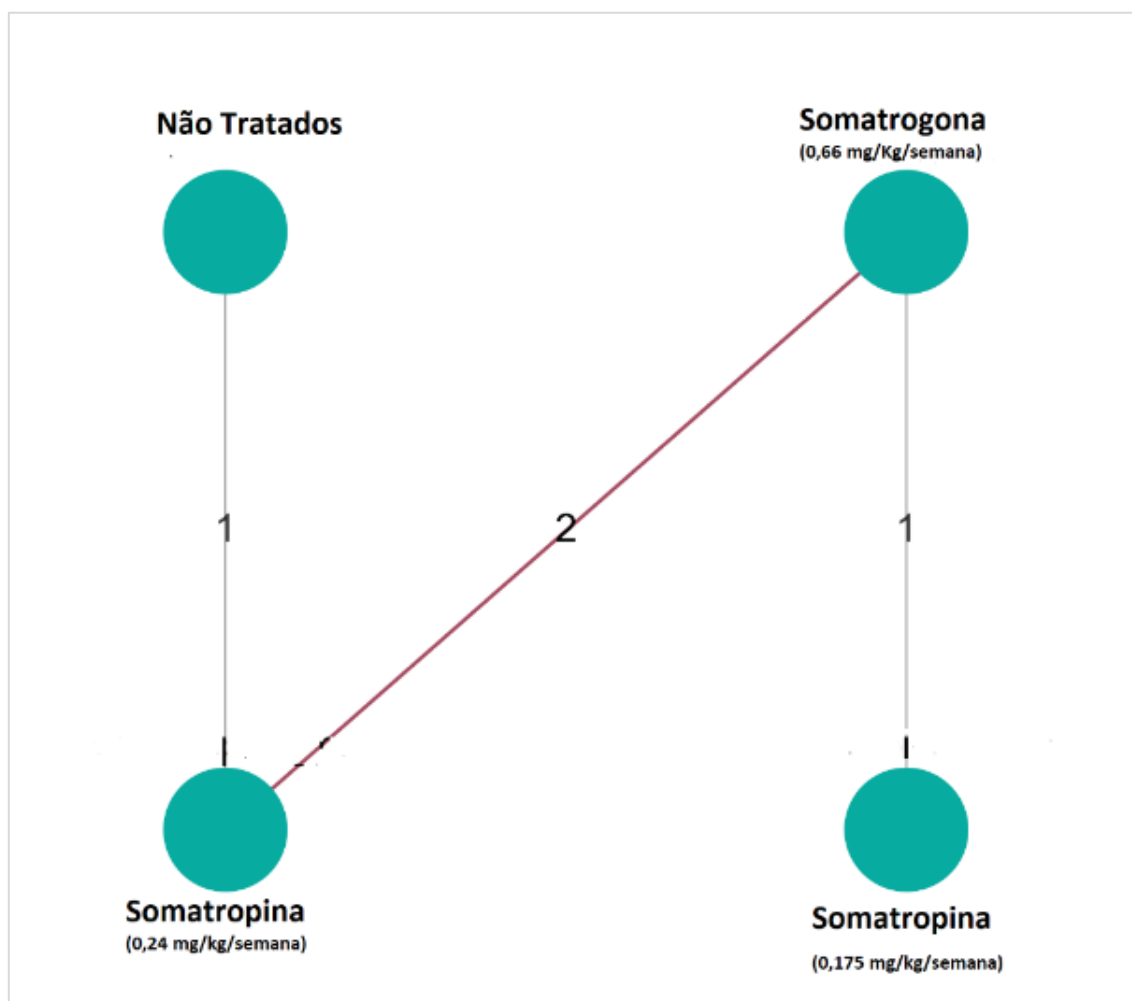


Figura 3. Diagrama de rede da evidência por meta-análise indireta para os desfechos de velocidade de crescimento e escore Z da altura, sendo que os desfechos foram mensurados após 12 meses de seguimento. A rede de comparação indireta foi construída com a inclusão de dados de quatro estudos, totalizando 312 participantes (70, 71, 73, 74).

Para as análises de ambos os desfechos primários (VC e escore Z da altura), foram incluídos os quatro ECRs elegíveis (70, 71, 73, 74), sendo analisados, ao todo, 145 participantes em uso da somatrogona (0,66 mg/kg/semana), 135 participantes em uso da somatropina em dose padrão (0,24 mg/kg/semana), 22 participantes em uso de somatropina em dose reduzida (0,175 mg/kg/semana) e 10 pacientes não tratados. As tabelas com os dados transformados para a realização da meta-análise, assim como os gráficos de floresta mostrando as evidências diretas dos estudos incluídos, encontram-se apresentados no Anexo 3.

Considerando-que não há tratamento medicamentoso algum para o tratamento da DGH na perspectiva da ANS, foram descritos e discutidos somente os resultados da comparação entre a somatrogona e não tratamento da condição clínica. No Anexo 4 são apresentados os resultados das comparações pareadas que possibilitaram a meta-análise indireta.

4.2.5.1 Velocidade de crescimento anual

Os resultados da velocidade de crescimento anual relatados nos quatro ECR incluídos no seguimento de 12 meses são resumidos no Quadro 7.

Quadro 7. Resultados dos estudos incluídos na comparação indireta para o desfecho VC anual da somatrogona no tratamento da DGH.

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

Legenda: DM: diferença média; DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; NR: não relatado; VC: velocidade do crescimento anual. Nota: ¹ Expresso como 15U/m²/semana (equivalente a 0,24 mg/kg/semana, considerando peso e altura padrão); ² LSM: média ajustada (Least Squares Mean)

O resultado da comparação indireta (Quadro 8) evidencia que participantes tratados com somatrogona apresentaram VC anual significativamente maior quando comparados aos participantes não tratados, com diferença média de 2,97 cm/ano (IC95%: 1,43 a 4,52). A análise de sensibilidade com a exclusão do estudo de Horikawa *et al.*, (2022) (73), considerando que a dose de somatropina utilizada nesse estudo foi reduzida em comparação aos outros ECRs, sem alteração do resultado (DM = 2,97, IC95%: 1,43 a 4,52).

Quadro 8. Resultado da meta-análise indireta para o desfecho velocidade de crescimento anual em cm/ano para somatrogona vs. não tratamento

Diferença média (IC95%) – desfecho velocidade de crescimento anual	
Terapia	Não tratar
Somatrogona	2,97 (1,43 a 4,52)

Interpretação: A diferença média maior que 0 é favorável à intervenção e o IC95% representa a faixa esperada de efeitos de tratamento verdadeiros em 95% das populações. IC95%: intervalo de confiança; N = 312 participantes.

4.2.5.2 Alteração no escore Z da altura

No Quadro 9 são apresentados os resultados relatados para o desfecho escore Z da altura nos quatro ECR que compuseram a meta-análise indireta.

Quadro 9. Resultados da comparação indireta para o desfecho escore Z de altura da somatrogona no tratamento da DGH.

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

Legenda: DM: diferença média; DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; NR: não relatado; VC: velocidade do crescimento anual. Nota: ¹ Expresso como 15 U/m²/semana (equivalente a 0,24 mg/kg/semana, considerando peso e altura padrão); ² LSM: média ajustada (Least Squares Mean).

O resultado da comparação indireta (Quadro 10) mostrou que os pacientes tratados com somatrogona apresentaram um aumento médio estatisticamente significativo no escore Z de altura em relação aos não tratados, com diferença média de 0,79 SDS (IC95%: 0,19 a 1,39). A análise de sensibilidade realizada, sem incluir o estudo de Horikawa *et al.*, (2022) (79), sem alteração do resultado (DM = 0,79, IC95%: 0,19 a 1,39)

Quadro 10. Resultado da meta-análise indireta para o escore Z da altura

Diferença média (IC95%) – desfecho escore Z da altura	
Terapia	Não tratar
Somatrogona	0,79 (0,19 a 1,39)

Interpretação: A diferença média maior que 0 é favorável à intervenção e o IC95% representa a faixa esperada de efeitos de tratamento verdadeiros em 95% das populações. IC95%: intervalo de confiança; N = 312 participantes.

4.3 Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários da comparação indireta entre somatrogona e não tratamento da DGH está apresentado no Quadro 11. A avaliação completa para todas as comparações das meta-análises indiretas encontra-se no Anexo 5.

A evidência indireta para ambos os desfechos na comparação somatropina vs. não tratamento, foi avaliada com baixa certeza da evidência, com rebaixamento em dois níveis por risco de viés. Esse julgamento foi baseado no alto risco de viés identificado no único estudo que compõe essa evidência, que apresentou falhas no processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas e falta de protocolo pré-especificando do desfecho (74). Seguindo as orientações atualizadas do grupo de trabalho GRADE para a avaliação do domínio imprecisão, apesar do tamanho amostral reduzido, o IC95% foi considerado estreito, mostrando somente benefício, não sendo então rebaixado por imprecisão (80). Dessa forma, a avaliação da certeza da evidência da comparação indireta iniciou com baixa certeza (menor certeza do conjunto de evidências diretas), sem rebaixamento adicional, por incoerência, pois a rede não apresentou *loops* fechados que permitissem comparar as estimativas direta e indireta. Também não foram identificadas questões relacionadas à intransitividade ou ainda imprecisão na comparação indireta que justificassem rebaixamentos adicionais.

Quadro 11. Certeza da evidência por comparação indireta entre somatrogona e não tratamento para os desfechos primário de velocidade do crescimento anual e escore Z da altura.

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

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

Explicações:

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

4.4 Evidências complementares

Considerando-se que (i) não foram localizados ECRs com comparação direta entre somatrogona vs. não tratamento; (ii) que o ECR que comparou somatropina vs. não tratamento apresenta limitações importantes; (iii) que as comparações com o não tratamento é uma limitação porque a somatropina é considerada padrão ouro no tratamento da DGH, inclusive recomendada pelo PCDT da deficiência do hormônio de crescimento para a população elegível neste PTC e (iv) que, além dos desfechos de VC anual e escore Z da altura, as comparações indiretas não possibilitaram as avaliações para os demais desfechos definidos a priori, neste capítulo, procedeu-se à síntese narrativa dos resultados obtidos por estudos primários incluídos na meta-análise indireta e que avaliaram a utilização de somatrogona vs. somatropina e da utilização de somatropina vs. não tratamento.

4.4.1 Somatrogona vs. somatropina

Na comparação entre somatrogona e somatropina, o desfecho escore Z da VC em 12 meses foi relatado no estudo de Zelinska *et al.*, (2017) (70) de forma gráfica, demonstrando melhora em relação à linha de base em todas as coortes tratadas com somatrogona. Em seguimento de 5 anos, o estudo Zadik *et al.*, (2023) (75) demonstrou que a somatrogona manteve uma VC anual sustentada, com média de 8,81 cm/ano (DP: 1,12) ao longo do período avaliado. Na análise de seguimento até 8 anos, observaram-se médias de 6,47 cm/ano (DP: 2,07) no 6º ano da fase de extensão e de 5,31 cm/ano (DP: 1,68) no 7º ano. Quatro participantes atingiram altura final, definida como VC anual <1 cm/ano, com valores variando de 0,19 a 0,7 cm/ano no último intervalo de 6 meses avaliado, atingindo alturas finais entre 168,7 cm e 179,5 cm (77).

Para o desfecho alteração do escore Z de altura, avaliada em 5 anos no estudo de Zadik *et al.*, (2023) (75), foi demonstrada melhora progressiva, com valores de altura aproximando-se da faixa normal. Ao final do acompanhamento de pacientes tratados com somatrogona, o escore Z de altura médio passou de -3,98 (DP 1,22) na linha de base para -0,69 (DP 0,87) ao final do acompanhamento. No 6º ano e 7º ano da fase de extensão, a média do escore Z de altura de foi de 0,43 (DP 0,94) em 30 pacientes avaliados e de 0,44 (DP 0,94) em 26 pacientes avaliados, respectivamente, mostrando que os participantes tratados com somatrogona apresentaram crescimento contínuo ao longo do seguimento (77).

A maturação óssea analisada em 12 meses de seguimento foi considerada similar entre os grupos no estudo publicado por Deal *et al.*, (2022) (71) com melhora da idade óssea apresentando mudança média de 1,07 ano no grupo somatrogona e 1,12 anos no grupo somatropina. No estudo de Horikawa *et al.*, (2022) (73) foi relatado avanço da idade óssea não excedendo a idade cronológica, com a maturação óssea expressa como razão idade óssea/idade cronológica, com mudança média

em 12 meses de 0,052 (DP 0,065) para somatrogona e 0,035 (DP: 0,062) para somatropina e valor médio de 0,80 em ambos os grupos.

Os biomarcadores de resposta farmacodinâmica foram avaliados, principalmente, por meio do escore Z de IGF-1 e IGFBP-3, em 12 meses de seguimento. Em Zelinska *et al.*, (2017) (70), os valores do escore Z de IGF-1 em pacientes tratados com somatrogona permaneceram dentro da faixa normal ($< +2$ DP) na maioria dos participantes, com exceção de um paciente que apresentou elevação transitória até $+2,5$ DP. Nesse mesmo estudo, os níveis séricos absolutos de IGFBP-3 mostraram aumento dose-dependente. No estudo de Deal *et al.*, (2022) (71) tanto o escore Z de IGF-1 quanto os níveis absolutos de IGFBP-3 permaneceram dentro dos valores esperados ao longo do seguimento. No estudo de Horikawa *et al.*, (2022) (73), o escore Z de IGF-1 no grupo somatrogona aumentou em todos os pontos temporais de seguimento, mantendo-se acima de 0 DP; sendo que cinco pacientes apresentaram valores $> +2$ DP, requerendo redução de dose. No grupo somatropina, o escore Z de IGF-1 aumentou até o mês 6 e diminuiu nos meses 9 e 12, sem registros de valores acima de $+2$ DP. Para IGFBP-3, os valores no grupo somatrogona não excederam $+2$ DP durante todo o estudo. Já no estudo de Zadik *et al.*, (2023) (75), os níveis de escore Z de IGF-1 no grupo somatrogona permaneceram abaixo de 2 em todos os momentos avaliados, com aumento médio de $1,29 \pm 0,81$ ao final do primeiro ano do período V, indicando controle adequado dos níveis de IGF-1.

A QV foi avaliada em 12 meses de seguimento no estudo publicado por Loftus *et al.*, (2024) (72). Crianças menores de 7 anos apresentaram melhora do escore total QoLISSY-Parent em ambos os grupos, com aumento médio de 8,5 pontos (IC 95%: 1,1 a 15,9) no grupo somatrogona e de 8,5 pontos (IC 95%: 2,3 a 14,7) no grupo somatropina. O escore total QoLISSY-Child autorrelatado por crianças com 7 anos ou mais também apresentou melhora, com aumento médio de 13,0 pontos (IC 95%: 5,8 a 20,2) no grupo somatrogona e de 7,8 pontos (IC 95%: 2,7 a 13,0) no grupo somatropina. Nessa mesma faixa etária, o escore total QoLISSY-Parent, relatado por pais ou cuidadores, aumentou em 13,0 pontos (IC 95%: 4,0 a 22,0) no grupo somatrogona e em 6,6 pontos (IC 95%: $-0,2$ a 13,4) no grupo somatropina. De forma geral, os autores relataram que ambos os tratamentos foram comparáveis quanto à melhora da QV ao longo do período avaliado.

Em relação à adesão ao tratamento, os dados indicaram níveis elevados em ambos os grupos. No estudo publicado por Deal *et al.*, (2022) (71), com 12 meses de seguimento, a adesão foi descrita como muito alta, com taxa média de 99,4% no grupo somatrogona e 99,7% no grupo somatropina. De maneira consistente, em seguimento mais prolongado de 5 anos, o estudo de Zadik *et al.*, (2023) (75) demonstrou que a adesão ao tratamento com somatrogona permaneceu alta, com taxa média de 98% ao longo desse período.

Em relação aos desfechos de segurança, no estudo de Zelinska *et al.*, (2017) (70) não foram observados EAs clinicamente relevantes em 12 meses, com frequência de 29/42 (69%) no grupo somatrogona, enquanto no grupo somatropina foi de 8/11 (72,7%), sem ocorrência de EAs sérios ou descontinuações por EAs. No estudo publicado por Deal *et al.*, (2022) (71), os EAs ocorreram em 87,2% dos participantes tratados com somatrogona e em 84,3% com somatropina, sendo majoritariamente leves ou moderados; eventos relacionados ao tratamento foram relatados em 2,8% e 1,7%, respectivamente. No estudo de Horikawa *et al.*, (2022) (73), EAs foram relatados em 100% dos participantes no grupo somatrogona e 86,4% no grupo somatropina com ocorrências raras de EAs sérios. Dor no local da injeção foi mais frequente com somatrogona (205 eventos) do que com somatropina (8 eventos), predominantemente, de intensidade leve a moderada. Em seguimento de 5 anos, o estudo de Zadik *et al.*, (2023) (75) relatou EAs em 39/48 (81,3%) dos participantes tratados com somatrogona, em sua maioria leves ou moderados e não relacionados ao tratamento; EAs sérios ocorreram em 3 (6,3%) participantes. Durante o período V, com o uso de caneta, foram descritas reações leves a moderadas no local da injeção, como hematomas e eritema. No seguimento de 8 anos desse estudo, a ocorrência EA gerais foi de 35,5%, sem registros de EA sérios ou que levassem a descontinuação. Dois pacientes apresentaram EAs relacionados à somatrogona (tórax em quilha adquirido e escoliose em um participante, e artralgia em outro). Não foram relatados óbitos durante todo o período da extensão aberta (77). No estudo aberto de extensão de Silverman *et al.*, (2025) (76), a incidência de EAs nos primeiros 3 anos do estudo de extensão aberto foi de 71,2–72,2%, enquanto a incidência no 4º ano do estudo foi substancialmente menor (54,3%). Ao longo dos 5 anos, a maioria dos EAs foi de intensidade leve a moderada e a incidência de EAs graves em cada ano foi <10%. Os EAs mais frequentemente relatados ($\geq 10\%$ dos pacientes) foram dor no local da injeção, nasofaringite, cefaleia e pirexia no estudo principal, e dor no local da injeção. No ECR *crossover* publicado por Maniatis *et al.*, (2022) (9), a frequência de EAs foi similar entre os períodos de uso de somatrogona (47 pacientes; 54,0%) e somatropina (38 pacientes; 44,2%). Os EAs de interesse especial ocorreram com maior frequência durante o período com somatrogona (26,4%) em comparação ao período com somatropina (18,6%). As reações no local da aplicação, sem relevância clínica, foram os eventos mais comuns em ambos os períodos (21,8% com somatrogona e 16,3% com somatropina). Não foram registrados EAs sérios nem necessidade de redução de dose em nenhum dos períodos de tratamento.

A avaliação de desfechos de segurança na comparação da somatrogona vs. somatropina relacionados aos biomarcadores metabólicos e hormonais evidenciou que os biomarcadores avaliados permaneceram dentro da faixa de normalidade. No estudo publicado por Deal *et al.*, (2022) (71), após 12 meses de acompanhamento, os níveis de glicose, insulina e hemoglobina glicada (HbA1c) apresentaram aumentos modestos previamente à dose, permanecendo dentro da

normalidade. Os níveis de cortisol sérico, a função hepática e demais exames laboratoriais não mostraram alterações clinicamente relevantes. No estudo de Horikawa *et al.*, (2022) (73), níveis séricos de glicose, HbA1c, função tireoidiana e perfil lipídico permaneceram dentro dos limites normais na maioria das avaliações. De forma consistente, no estudo de Zadik *et al.*, (2023) (75), os exames laboratoriais mantiveram-se dentro dos limites normais ao longo de 5 anos, com perfil semelhante ao do ECR principal. No estudo *crossover* publicado por Maniatis *et al.*, (2022) (9), as alterações laboratoriais foram maiores no período submetidos à somatrogona, sem impacto clínico significativo.

A imunogenicidade foi avaliada por seis estudos. No estudo Zelinska *et al.*, (2017) (70), ADA foram detectados em 2/14 (14,3%) dos participantes no grupo somatrogona e 1/11 (9,1%) no grupo somatropina após 12 meses de tratamento, sem detecção de NAbs. No estudo publicado por Deal *et al.*, (2022) (71), a positividade para ADA foi de 77,1% com somatrogona e 15,6% com somatropina, sem impacto observado na eficácia ou segurança; NAbs foram detectados, sem efeito clínico relevante. No estudo de Horikawa *et al.*, (2022) (73), a imunogenicidade foi maior com somatrogona, porém descrita como transitória e sem repercussão detectável na eficácia ou segurança. No estudo de Zadik *et al.*, (2023) (75), ao longo de 5 anos, ADA foram identificados em 18/48 participantes (37,5%) tratados com somatrogona, sem detecção de NAbs durante a fase de extensão aberta. Em atualização de seguimento de 8 anos dessa fase de extensão, ADA foram identificados em 15/30 (50,0%) e 14/26 (53,8%) dos participantes no 6º e 7º ano, respectivamente. Contudo a eficácia da somatrogona não foi afetada pelos resultados de ADA, com VC anual e variação cumulativa da altura semelhantes entre os indivíduos ADA positivos e negativos (77). No estudo de Silverman *et al.*, (2025) (76), a porcentagem de pacientes com resultados positivos para ADA em cada ano foi de 65,1% (n=138/212), 56,3% (n=99/176) e 55,9% (n=95/170) nos anos 1, 2 e 3 da fase aberta de extensão, respectivamente. Os autores concluíram que a presença de ADAs não pareceu ter qualquer efeito sobre a eficácia ou a segurança da somatrogona. No ECR *crossover* publicado por Maniatis *et al.*, (2022) (9), ADA foi observada em 5 pacientes da Sequência 1 no rastreamento do estudo, e um paciente adicional tornou-se positivo na semana 12. Nenhum desses participantes desenvolveu NAbs contra a somatrogona. Na Sequência 2, quatro pacientes apresentaram ADA contra a somatrogona na semana 12, sendo que três pacientes dessa sequência, que tinham resultados ausentes ou negativos para ADA na semana 12, tornaram-se positivos na semana 24. A maioria dos resultados positivos apresentou títulos baixos e nenhum paciente desenvolveu NAbs.

Esses achados podem contribuir para uma melhor compreensão dos efeitos da somatrogona, especialmente, em relação aos aspectos de segurança, que não foram analisados na síntese quantitativa indireta por meta-análise. Os resultados reforçam a não inferioridade da somatrogona em relação a somatropina, não somente restrita aos desfechos de VC anual e escore Z

da altura, mas também em relação à maturação óssea e níveis de IGF-1, e apontam que o benefício da somatrogona permanece sustentado em análises de seguimento de 5 anos. Adicionalmente, os estudos incluídos evidenciam que a somatrogona e somatropina são comparáveis em termos de melhora da QV percebidos pelos pacientes/cuidadores, com redução da carga do tratamento observada no grupo da somatrogona, embora não tenham sido identificadas alterações estatisticamente significantes em relação às taxas de adesão. A análise de segurança não identificou prejuízos relevantes para somatrogona quando comparada à somatropina, com ocorrência de raros EA sérios e EA que levaram à descontinuação do tratamento ao longo de 5 anos de seguimento. Também não foram relatadas alterações importantes decorrentes de ADA, NABs ou alterações nos biomarcadores metabólicos e hormonais.

4.4.2 Somatropina vs. não tratamento

Na comparação entre somatropina e não tratamento, relatados por Soliman *et al.*, (1996) (74) a maturação óssea foi avaliada ao longo de 12 meses, observando-se um aumento discreto entre participantes tratados, enquanto mudanças menores foram registradas no grupo não tratado. No grupo somatropina, a idade óssea média aumentou de 2,1 anos (DP 1,0) para 2,25 anos (DP 0,8), enquanto no grupo não tratado a progressão foi de 1,8 anos (DP 0,65) para 1,93 anos (DP 0,75), com diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p < 0,05$). Em relação aos biomarcadores, os níveis séricos de IGF-1 aumentaram ao longo de 12 meses nos participantes tratados com somatropina, passando de 58,5 µg/mL (DP 42,5) para 91,2 µg/mL (DP 30,4). No grupo não tratado, os valores variaram de 52,4 µg/mL (DP 21,3) para 49,4 µg/mL (DP 19) no mesmo período. Apesar do aumento observado no grupo tratado, a diferença entre os grupos não foi considerada estatisticamente significante.

Quanto aos biomarcadores metabólicos e hormonais, não foram observadas alterações significativas ao longo de 1 ano em nenhum dos grupos. Os níveis de hormônio estimulador da tireoide (TSH) aumentaram de 1,4 µUI/mL (DP 0,4) para 2,4 µUI/mL (DP 0,5) no grupo somatropina e de 1,6 µUI/mL (DP 0,3) para 2,2 µUI/mL (DP 0,5) no grupo não tratado. O T4 livre apresentou elevação de 16,5 pmol/mL (DP 2,1) para 17,4 pmol/mL (DP 2,2) no grupo somatropina e de 14,6 pmol/mL (DP 1,4) para 15,6 pmol/mL (DP 1,4) no grupo não tratado. A glicose pós-prandial mostrou redução em ambos os grupos, de 5,4 mmol/L (DP 0,5) para 5,1 mmol/L (DP 0,4) no grupo somatropina e de 4,9 mmol/L (DP 0,45) para 4,4 mmol/L (DP 0,6) nos participantes não tratados, sem diferenças estatisticamente significantes reportadas entre os grupos ao final do seguimento.

5 DISCUSSÃO

Considerando-se que não foram localizados ECRs com comparações diretas (*head-to-head*) entre somatrogona vs. não tratamento para crianças e adolescentes com DGH, se fez necessária a condução, do zero, de uma revisão sistemática com meta-análise indireta. Nesse sentido, o presente PTC realizou uma síntese quantitativa abrangente dos benefícios (eficácia) e dos riscos (segurança) da somatrogona vs. somatropina e vs. não tratamento da condição clínica, no sentido de responder à pergunta de pesquisa estruturada no formato PICOS. Ao analisar as características dos estudos incluídos e dos resultados relatados, observou-se que nenhum estudo comparou, diretamente, a eficácia da somatrogona vs. não tratamento, ou seja, a comparação de interesse na perspectiva da ANS, visto que como comentado em todo o documento, não há tratamento disponível aos pacientes elegíveis. Todavia, era de se esperar que, como a somatropina é um tratamento eficaz e seguro e padrão ouro no tratamento da DGH, as comparações diretas da somatrogona fossem realizadas tendo a somatropina como comparador ao invés de compará-la com a estratégia de não tratamento. Assim, dos quatro ECR paralelos que apresentaram homogeneidade metodológica (mesmo desenho de estudo) foram incluídos na síntese quantitativa por meta-análise indireta (81,82,84,86), mas apenas um estudo comparou o tratamento ativo (somatrogona) com o não tratamento para desfechos de interesse no PTC.

Em relação aos desfechos definidos *a priori*, somente os resultados de VC anual (em cm/ano) e escore Z da altura apresentaram definição e mensuração comparáveis entre os estudos incluídos na meta-análise indireta. Soliman *et al.*, (1996) (74) relatou, adicionalmente, desfechos de maturação óssea e biomarcadores metabólicos (desfechos também identificados nos estudos da somatrogona); porém, a forma de mensuração e relato desses desfechos não possibilitou o agrupamento dos dados para realização de meta-análise. Os autores do estudo não relataram EA ou EA sérios, impossibilitando a avaliação de desfechos de segurança na comparação indireta da somatrogona vs. não tratamento.

Os resultados incluídos na meta-análise indireta respondem objetivamente à pergunta de pesquisa do presente PTC, e, portanto, foram relatados como evidência principal desse relatório. Contudo, de forma complementar e qualitativa, também foram brevemente relatados, em separado, os resultados dos estudos que avaliaram de forma direta a somatrogona com a somatropina. Como esses estudos e resultados não contribuíram diretamente para responder à pergunta de pesquisa, não foram submetidos à avaliação do risco de viés e não contribuíram para a avaliação da certeza da evidência.

Em termos de eficácia as evidências clínicas sintetizadas indicam maior eficácia clínica da somatrogona em injeções semanais em crianças com DGH, promovendo maior crescimento em

termos de VC anual e escore Z altura quando comparada a crianças não tratadas. O resultado da comparação indireta mostra que participantes tratados com somatrogona apresentaram VC anual significativamente maior quando comparados aos participantes não tratados, com diferença média de 2,97 cm/ano (IC95%: 1,43 a 4,52). Da mesma forma, o resultado da comparação indireta mostrou que os pacientes tratados com somatrogona apresentaram um aumento médio estatisticamente significativo no escore Z de altura em relação aos não tratados, com diferença média de 0,79 (IC95%: 0,19 a 1,39). Para ambos os desfechos, as diferenças médias foram estatisticamente significantes em favor da intervenção com somatrogona, sendo que essas diferenças representam relevância clínica, apesar das diretrizes médicas consultadas não terem definidos parâmetros clínicos de forma explícita.

As evidências apresentam algumas limitações, relacionadas à ausência de estudos primários empregando a comparação de interesse (*i.e.*, somatrogona vs não tratar), e à consequente necessidade de realizar análises de comparação indireta. Cabe ressaltar que o comparador do presente PTC foi definido, considerando-se a perspectiva do sistema de saúde suplementar. Como o tratamento com somatropina é amplamente difundido na prática clínica, inclusive recomendado no PCDT para deficiência do hormônio de crescimento do Ministério da Saúde (46) apenas o estudo publicado por Solimon *et al.*, (1996) (74), comparando somatropina com ausência de tratamento específico para a DGH foi identificado na literatura científica. Esse estudo apresentou limitações metodológicas, o que acarretou restrição dos desfechos avaliados e maior rebaixamento da certeza da evidência. Assim, a interpretação da evidência principal por comparação indireta deve ser complementada pela evidência adicional apresentada, que sintetiza o conjunto de evidências mais representativas da avaliação da eficácia e segurança da somatrogona. Essa análise complementar identificou resultados comparáveis de eficácia, segurança, qualidade de vida e taxa de adesão entre somatrogona e somatropina, com menor carga da doença no uso da somatrogona.

A adesão à somatropina diária é, frequentemente, abaixo do ideal e tende a diminuir com a maior duração do tratamento, com taxas de não adesão podendo alcançar 71% das crianças. As implicações clínicas da não adesão são significativas, pois está correlacionada a um crescimento reduzido e menor variação anual no escore Z de altura (81, 82). Neste contexto, a maior comodidade posológica da somatrogona, em virtude da frequência de administração semanal, apresenta relevância clínica. Considerando-se a evidência de maior eficácia da somatrogona em comparação com a ausência de tratamento, e sua segurança e eficácia comparáveis à somatropina diária, a somatrogona possui o potencial de reduzir a carga da doença, melhorar a qualidade de vida e aumentar a adesão ao tratamento, o que, por sua vez, pode levar a uma maior efetividade no contexto assistencial.

6 RECOMENDAÇÕES DAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Foram realizadas buscas por pareceres de incorporação do medicamento somatrogona (Genryzon®) em 25 de novembro de 2025 nas principais Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) – Inglaterra (83), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) – Escócia (84), *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), Canadá (85), *Haute Autorité de Santé* (HAS) – França (86), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) – Portugal (87), e *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) – Alemanha (88). Todas estas agências posicionaram-se favoravelmente à incorporação ou reembolso da somatrogona (Quadro 12).

Quadro 12: Resultado da busca por avaliação da somatrogona por agências internacionais de ATS.

Agência	Recomendação
NICE (Inglaterra) (83)	A somatrogona é recomendada como uma opção para o tratamento de distúrbios do crescimento causados por deficiência de hormônio do crescimento em crianças e jovens com 3 anos de idade ou mais, poupando-as da dor e do desconforto causados por injeções diárias de somatropina.
SMC (Escócia) (84)	A somatrogona é aprovada para o tratamento de crianças e adolescentes a partir de 3 anos de idade com distúrbios de crescimento devido à secreção insuficiente de hormônio do crescimento, como uma opção de tratamento adicional da classe terapêutica dos hormônios recombinantes humanos de crescimento.
CDA-AMC (Canadá) (85)	A somatrogona é indicada para o tratamento a longo prazo de pacientes pediátricos que apresentam atraso no crescimento devido à secreção inadequada do hormônio do crescimento endógeno (deficiência de hormônio do crescimento). Ademais, a somatrogona possui recomendação de financiamento de medicamentos para os programas públicos de medicamentos do Canadá, para o tratamento da deficiência de hormônio do crescimento.
HAS (França) (86)	A somatrogona é recomendada para o tratamento de distúrbios de crescimento devido à deficiência de hormônio do crescimento (DGH) em crianças de 3 a 18 anos. Trata-se de uma nova opção de tratamento em comparação com as injeções diárias de GHRh, possuindo superioridade em relação à interferência na vida do paciente, devido à simplificação da administração, quando comparado à somatropina.
INFARMED (Portugal) (87)	A somatrogona é indicada para o tratamento de crianças e adolescentes, a partir dos 3 anos de idade, com perturbações do crescimento devido a secreção insuficiente de hormônio do crescimento. Face ao comparador somatropina o medicamento foi considerado equivalente. Ademais, a somatrogona demonstrou vantagem econômica face ao comparador selecionado na avaliação (somatropina).
IQWiG (Alemanha) (88)	A somatrogona para o tratamento de distúrbios hormonais do crescimento é aprovado como medicamento para o tratamento de uma doença rara e foi aprovado como medicamento órfão para o "tratamento de crianças e adolescentes a partir de 3 anos de idade com distúrbio de crescimento devido à secreção insuficiente de hormônio do crescimento".

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas sintetizadas neste PTC indicam maior eficácia da somatrogona administrada em injeções semanais em crianças com DGH, promovendo aumento da VC anual e escore Z da altura, quando comparada ao não tratamento da condição clínica. Contudo essa evidência foi limitada pela escassez de estudos que avaliaram o comparador de interesse, ou seja, o não tratamento dos pacientes diagnosticados com DGH. Isso ocorre porque as principais evidências disponíveis na literatura dizem respeito às comparações entre somatrogona e somatropina, o tratamento padrão da DGH, inclusive com recomendação pelo próprio Ministério da Saúde no PCDT para deficiência do hormônio de crescimento.

A maior conveniência posológica, aliada à ausência de evidências sobre o perfil de segurança em relação à somatropina de uso diário, sustenta o potencial da somatrogona como alternativa terapêutica para reduzir a carga do tratamento, melhorar a qualidade de vida e favorecer a adesão, o que pode resultar em maior efetividade na prática clínica. Ou seja, a empresa está propondo a disponibilidade de um tratamento eficaz e seguro para os pacientes com DGH e que, quando diagnosticados, não têm acesso a um tratamento medicamento no âmbito do sistema de saúde suplementar.

8 REFERÊNCIAS

1. Kim JH, Chae HW, Chin SO, Ku CR, Park KH, Lim DJ, et al. Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency: A Position Statement from Korean Endocrine Society and Korean Society of Pediatric Endocrinology. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2020;35(2):272-87.
2. Di Iorgi N, Morana G, Allegri AE, Napoli F, Gastaldi R, Calcagno A, et al. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(6):705-36.
3. Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary*. 2008;11(2):115-20.
4. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev*. 1995;16(1):63-86.
5. Polak M, Blair J, Kotnik P, Pournara E, Pedersen BT, Rohrer TR. Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet(R) International Outcome Study. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(5):421-9.
6. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361-97.
7. Linglart A, Coutant R, Polak M, Nicolino M. Long-acting growth hormone in the management of GHD in France. *Arch Pediatr*. 2024;31(6):357-64.
8. Pfizer Brasil Ltda. Genotropin®: pó liofilizado para solução injetável, 5,3 mg (16 UI) e 12 mg (36 UI) - Bula. 2025.
9. Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S, Prakasam G, Fox LA, Dankovcikova A, et al. Treatment Burden of Weekly Somatogon vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Randomized Study. *Journal of the Endocrine Society*. 2022;6(10).
10. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Resolução Normativa nº 592, de 11 de dezembro de 2023. Altera a Resolução Normativa nº 465/2021 para regulamentar a cobertura obrigatória do medicamento emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A. *Diário Oficial da União*. 12 dez. 2023. Brasília, DF.: Ministério da Saúde; 2023.
11. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Consulta Pública ANS nº 158, de 4 de julho de 2025. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília: Imprensa Nacional; 4 jul 2025. 2025 [Available from: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/consulta-publica-ans-n-158-de-4-de-julho-de-2025-640252533>].
12. Kostyo JL, Reagan CR. The biology of growth hormone. *Pharmacol Ther B*. 1976;2(3):591-604.
13. Yarasheski KE. Growth hormone effects on metabolism, body composition, muscle mass, and strength. *Exerc Sport Sci Rev*. 1994;22:285-312.
14. Moller N, Copeland KC, Nair KS. Growth hormone effects on protein metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(1):89-100.
15. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009;30(2):152-77.
16. Berneis K, Keller U. Metabolic actions of growth hormone: direct and indirect. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1996;10(3):337-52.

17. Tannenbaum G, Epelbaum J, Bowers C. Interrelationship between the Novel Peptide Ghrelin and Somatostatin/Growth Hormone-Releasing Hormone in Regulation of Pulsatile Growth Hormone Secretion. *Endocrinology* 2003;144(3):967-74.
18. Caputo M, Pigni S, Agosti E, Daffara T, Ferrero A, Filigheddu N, et al. Regulation of GH and GH Signaling by Nutrients. *Cells*. 2021;10(6).
19. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic causes and treatment of isolated growth hormone deficiency-an update. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(10):562-76.
20. Geffner ME. Hypopituitarism in childhood. *Cancer Control*. 2002;9(3):212-22.
21. Mitrovic K, Milenkovic T, Todorovic S, Vukovic R, Rakocevic I, Zdravkovic D. [Etiology of growth hormone deficiency in children and adolescents]. *Srp Arh Celok Lek*. 2013;141(1-2):35-40.
22. Fleseriu M, Christ-Crain M, Langlois F, Gadelha M, Melmed S. Hypopituitarism. *Lancet*. 2024;403(10444):2632-48.
23. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(1):3-13.
24. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013;381(9863):333-42.
25. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet*. 2000;9(5):695-702.
26. Kesler SR. Turner syndrome. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2007;16(3):709-22.
27. Frindik JP, Baptista J. Adult height in growth hormone deficiency: historical perspective and examples from the national cooperative growth study. *Pediatrics*. 1999;104(4 Pt 2):1000-4.
28. Boguszewski MCS. Growth hormone deficiency and replacement in children. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2021;22(1):101-8.
29. 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.
30. Bjork S, Jonsson B, Westphal O, Levin JE. Quality of life of adults with growth hormone deficiency: a controlled study. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989;356:55-9; discussion 60, 73-4.
31. Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Hojbjerre L, Rasmussen MH. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. *Qual Life Res*. 2017;26(7):1673-86.
32. Gizli Coban O, Bedel A, Onder A, Surer Adanir A, Tuhan H, Parlak M. Psychiatric Disorders and Peer-Victimization in Children and Adolescents With Growth Hormone Deficiency. *Clin Pediatr (Phila)*. 2022;61(10):684-91.
33. Prado A, Gerassi C, Catunda C, Araujo C, Tinoco D, Sholl-Franco A. A influência da baixa estatura sobre as representações psicossociais. *Ciências & Cognição*. 2004;2:50-60.
34. Holmer H, Svensson J, Rylander L, Johannsson G, Rosen T, Bengtsson BA, et al. Psychosocial health and levels of employment in 851 hypopituitary Swedish patients on long-term GH therapy. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(6):842-52.
35. Koltowska-Haggstrom M, Mattsson AF, Shalet SM. Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmacoeconomic evaluations. *Eur J Endocrinol*. 2009;161 Suppl 1:S51-64.

36. Loftus J, Camacho-Hubner C, Hey-Hadavi J, Goodrich K. Targeted literature review of the humanistic and economic burden of adult growth hormone deficiency. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(6):963-73.
37. Fukuoka H, Endo T, Tsuboi S, Fujio S. Prevalence and risk of complications in untreated patients with adult growth hormone deficiency. *Pituitary.* 2025;28(2):32.
38. Hage C, Gan HW, Ibba A, Patti G, Dattani M, Loche S, et al. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(10):608-24.
39. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1994;125(1):29-35.
40. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon JP, Heinrichs C, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(1):67-72.
41. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jorgensen JO, Laurberg P, Andersen M, et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):61-71.
42. John M, Koledova E, Kumar KM, Chaudhari H. Challenges in the Diagnosis and Management of Growth Hormone Deficiency in India. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:2967578.
43. Allen DB. Diagnosis of Growth Hormone Deficiency Remains a Judgment Call - and That Is Good. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(11-12):406-9.
44. Ranke MB. Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:720419.
45. Iwayama H, Kitagawa S, Sada J, Miyamoto R, Hayakawa T, Kuroyanagi Y, et al. Insulin-like growth factor-1 level is a poor diagnostic indicator of growth hormone deficiency. *Sci Rep.* 2021;11(1):16159.
46. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Deficiência de Hormônio do Crescimento-Hipopituitarismo. 2018 2018/3//.
47. Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS, Bergada I, Rogol AD. Diagnosis and testing for growth hormone deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. *Endocrine Connections.* 2023;12(7).
48. Collett-Solberg Paulo F, Ambler G, Backeljauw Philippe F, Bidlingmaier M, Biller Beverly MK, Boguszewski Margaret CS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Hormone Research in Paediatrics.* 2019;92(1):1-14.
49. Duncan G, Kiff S, Mitchell RT. Sex steroid priming for growth hormone stimulation testing in children and adolescents with short stature: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023;98(4):527-35.
50. Reinehr T, Carlsson M, Chrysis D, Camacho-Hubner C. Adult height prediction by bone age determination in children with isolated growth hormone deficiency. *Endocr Connect.* 2020;9(5):370-8.
51. Maniatis A, Cutfield W, Dattani M, Deal C, Collett-Solberg PF, Horikawa R, et al. Long-Acting Growth Hormone Therapy in Pediatric Growth Hormone Deficiency: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(4):e1232-e40.
52. Saenger PH, Mejia-Corletto J. Long-Acting Growth Hormone: An Update. *Endocr Dev.* 2016;30:79-97.

53. Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, et al. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One*. 2011;6(1):e16223.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde.; 2021.
55. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos DdCeT. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde; 2020.
56. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024)2024.
57. 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.
58. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
59. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
60. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
61. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
62. Cochrane. The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions, Version 2 (ROBINS-I V2) 2024 [06 Feb 2026]. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-i-v2>.
63. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 20132021.
64. Izcovich A, Chu DK, Mustafa RA, Guyatt G, Brignardello-Petersen R. A guide and pragmatic considerations for applying GRADE to network meta-analysis. *BMJ*. 2023;381:e074495.
65. Grade Working Group. GRADEpro GDT — Guideline Development Tool. 2025.
66. Balduzzi S, Rucker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019;22(4):153-60.
67. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. In: R Foundation for Statistical Computing V, Austria. , editor. 2025.
68. team P. RStudio: Integrated Development Environment for R. In: Posit Software P, Boston, MA., editor. 2025.
69. Yu T, Chaimani A, Metelli S, Papakonstantinou T. NMAsudio: A web-application for network meta-analysis 2024 [Available from: <https://nmastudio.uiocloud.no>].

70. 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.
71. 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.
72. Loftus J, Quitmann J, Valluri SR. Health-related quality of life in pre-pubertal children with pediatric growth hormone deficiency: 12-month results from a phase 3 clinical trial of once-weekly somatrogen versus once-daily somatropin. *Current Medical Research and Opinion*. 2024;40(2):175-84.
73. 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.
74. Soliman AT, Abdul Khadir MM. Growth parameters and predictors of growth in short children with and without growth hormone (GH) deficiency treated with human GH: a randomized controlled study. *Journal of Tropical Pediatrics*. 1996;42.
75. Zadik Z, Zelinska N, Iotova V, Skorodok Y, Malievsky O, Mauras N, et al. An open-label extension of a phase 2 dose-finding study of once-weekly somatrogen vs. once-daily Genotropin in children with short stature due to growth hormone deficiency: results following 5 years of treatment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2023;36(3):261-9.
76. 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.
77. Zadik Z, Zelinska N, Iotova V, Skorodok Y, Malievskiy OA, Mauras N, et al. Long-term Efficacy And Safety Of Once-weekly Somatrogen In Pediatric Subjects With Growth Hormone Deficiency: Results From Up To 8 Years Of Somatrogen Treatment. *J Endocr Soc*. 2023;7:A812-A3.
78. Bullinger M, Sommer R, Pleil A, Mauras N, Ross J, Newfield R, et al. Evaluation of the American-English Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:43.
79. Horikawa R, Tanaka T, Hasegawa Y, Yorifuji T, Ng D, Rosenfeld RG, et al. Phase 3 Study Evaluating Once Weekly Somatrogen Compared to Daily Genotropin in Japanese Patients With Pediatric Growth Hormone Deficiency (pGHD). *J Endocr Soc*. 2021;5:A682-A3.
80. Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, Mustafa RA, Murad MH, Iorio A, et al. GRADE Guidance 34: update on rating imprecision using a minimally contextualized approach. *J Clin Epidemiol*. 2022;150:216-24.
81. de Arriba Munoz A, Muniz VC, Saez JJA, Beisti A, Llovet E, Aizpun JIL. Impact of adherence on growth response during the first 2 years of growth hormone treatment. *Endocrine*. 2021;72(2):513-23.
82. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(4):189-96.

83. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Somatrogon for treating growth disturbance in children and young people aged 3 years and over: technology appraisal guidance. Reference number: TA863.; 2023.
84. Scottish Medicines Consortium (SMC). Somatrogon 24mg and 60mg solution for injection in pre-filled pen (Ngenla®) 2022.
85. Canada's Drug Agency (CDA). Somatrogon (Ngenla) - Reimbursement Recommendation. 2022.
86. Haute Autorité de Santé. Somatrogon (NGENLA 24 mg and 60 mg). 2022.
87. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Ngenla (somatrogon. 2024.
88. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Somatrogon (growth disturbance) - Assessment according to §35a (para. 1., sentence 11) Social Code Book V. [G22-11]. 2022.
89. Straetemans S, Thomas M, Craen M, Rooman R, De Schepper J, Bespeed. Poor growth response during the first year of growth hormone treatment in short prepubertal children with growth hormone deficiency and born small for gestational age: a comparison of different criteria. Int J Pediatr Endocrinol. 2018;2018:9.

ANEXO 1. ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE DE ELEGIBILIDADE

O Quadro 13 apresenta a lista de estudos excluídos na fase da elegibilidade (leitura completa dos estudos) que não atenderam aos critérios de inclusão para comparação direta ou indireta da somatrogona vs. placebo ou melhor cuidado de suporte, com os respectivos motivos da exclusão.

Quadro 13. Lista dos estudos excluídos com os respectivos motivos.

Autor, ano	Título	Motivo
Albers et al., (2025) (1)	Long-Acting Growth Hormone for Pediatric Growth Hormone Deficiency.	Comparador
Bonnet et al., (1974) (2)	Subcutaneous adipose tissue and lipids in blood in growth hormone deficiency before and after treatment with human growth hormone.	Intervenção
Burns et al., (1981) (3)	Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone.	Intervenção
Cara et al., (2022) (4)	Growth Outcomes From the Phase 2 and Phase 3 Studies of Once Weekly Somatrogen vs Daily Genotropin in Pediatric Patients With Growth Hormone Deficiency: Comparisons With Published Literature and an International Growth Study Database	Tipo de publicação (resumo de estudo já incluído)
Choe et al., (2020) (5)	Long-term safety and efficacy of a once-weekly somatrogen (hGH-CTP): A 5-year phase 2 extension study in children with growth hormone deficiency	Tipo de publicação (resumo de estudo já incluído)
de Fries Jensen et al., (2024) (6)	Efficacy and Safety of Somapacitan Relative to Somatrogen and Lonapegssomatropin in Pediatric Growth Hormone Deficiency: Systematic Literature Review and Network Meta-analysis.	Comparador
Deal et al., (2020) (7)	Somatrogen Growth Hormone in the Treatment of Pediatric Growth Hormone Deficiency: Results of the Pivotal Pediatric Phase 3 Clinical Trial	Tipo de publicação (resumo de estudo já incluído)
Deal et al., (2023) (8)	Evaluation of Anti-drug Antibodies Following Discontinuation of Once-weekly Somatrogen in Pediatric Subjects with Growth Hormone Deficiency	Tipo de publicação (resumo de estudo já incluído)
Deal et al., (2021) (9)	Somatrogen growth hormone in the treatment of pediatric growth hormone deficiency: Results of the pivotal pediatric phase 3 clinical trial	Tipo de publicação (resumo de estudo já incluído)
Deal et al., (2020) (10)	Pivotal phase 3 results evaluating the non-inferiority of once weekly somatrogen compared to daily somatropin in pediatric patients with growth hormone deficiency (pGHD)	Tipo de publicação (resumo de estudo já incluído)
Deal et al., (2022) (11)	Efficacy and safety of once-weekly somatrogen in pediatric subjects with growth hormone deficiency: lack of impact of anti-drug antibodies	Tipo de publicação (resumo de estudo já incluído)
Deal et al., (2021) (12)	The efficacy and safety of once-weekly somatrogen treatment vs daily genotropin in children with growth hormone deficiency: A comparison of two phase 3 studies	Tipo de publicação (resumo de estudos já incluídos)
Díaz et al., (2014) (13)	Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento	Desenho do estudo

Ferruzzi et al., (2023) (14)	The influence of growth hormone on pediatric body composition: A systematic review.	Intervenção
Gokul et al., (2023) (15)	A real-world experience of using Long acting Growth Hormone (Somatrogen) in Children with Growth Hormone Deficiency	Desenho do estudo
Gokul et al., (2024) (16)	Long-Acting Growth Hormone Therapy in Children with Growth Hormone deficiency-A two centre real-world experience from UK	Desenho do estudo
Gomez et al., (2022) (17)	Post-hoc subgroup analysis of Asian subjects from the pivotal phase 3 study of once-weekly somatrogen vs once-daily Genotropin	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Gomez et al., (2024) (18)	Post hoc subgroup analysis of Asian children with paediatric GHD from the global phase 3 efficacy and safety study of once-weekly somatrogen vs. once-daily somatropin.	Sub-população de estudo incluído
Hart et al., (2014) (19)	The MOD-4023 story; a long acting GH from proof of concepts in animal models to growth hormone deficient populations clinical studies (adults and pediatric)	Desenho de estudo
Heatley et al., (2009) (20)	The clinical effectiveness of somatropin (GENOTROPIN®) in children with short stature: A systematic review	Intervenção
Horikawa et al., (2021) (21)	Phase 3 Study Evaluating Once Weekly Somatrogen Compared to Daily Genotropin in Japanese Patients With Pediatric Growth Hormone Deficiency (pGHD)	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Kara et al., (2024) (22)	First Real-Life Data on the Use of Long-Acting Growth Hormone Somatrogen in Türkiye	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Kasatkina et al., (1993) (23)	[Genotropin in the treatment of children with growth hormone deficiency].	Idioma (caracteres não romanos)
Katsoudas et al., (2025) (24)	Comparative Efficacy of Once-Weekly Somatrogen Versus Daily Growth Hormone Therapy in Children With Idiopathic Growth Hormone Deficiency: A Real-World Retrospective Study From Greece.	Desenho do estudo
Kim et al., (2022) (25)	Somatrogen in paediatric growth hormone deficiency: a profile of its use in the EU	Desenho do estudo
Laron et al., (1981) (26)	Effect of hGH on head circumference and IQ in isolated growth hormone deficiency.	Intervenção
Laron et al., (1979) (27)	Effect of human growth hormone (hGH) therapy on the head circumference in children with isolated growth hormone deficiency (IGH) and multiple pituitary hormone deficiencies (MPHD)	Intervenção
Loftus et al., (2010) (28)	Systematic review of the clinical effectiveness of Genotropin (somatropin) in children with short stature.	Intervenção
Loftus et al., (2020) (29)	PDB4 Evaluation of Quality of Life in PRE-Pubertal Children Using the Quality of Life in Short Stature Youth (QOLISSY) Questionnaire, Following 12 Months of Growth Hormone Treatment with Either a Weekly Somatrogen or a Daily Genotropin Injection Schedule	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Loftus et al., (2021) (30)	Comparison of Quality of Life Responses From Caregiver and Children Aged ≥7 Years Using the Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) Questionnaire, Following 12 Months of Growth Hormone Treatment With Either a Weekly Somatrogen or a Daily Genotropin Injection Schedule	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)

Loftus et al., (2022) (31)	PCR249 Analysis of the Patient Life Interference Questionnaire in Children With Growth Hormone (GH) Deficiency Treated With Either Injections of Once Weekly GH (Somatrogen) or Once Daily GH (Genotropin) in a Phase 3 Trial	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Loftus et al., (2022) (32)	POSA351 Dyadic Evaluation of Patient and Caregiver Treatment Burden with Once Weekly Growth Hormone (GH) Injection Schedule (SOMATROGON) vs. Once Daily GH Injection Schedule (SOMATROPIN) By Baseline Burden Subgroup in Paediatric Growth Hormone Deficiency (GHD)	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Loftus et al., (2021) (33)	SYSTEMATIC REVIEW OF PATIENT EXPERIENCE WITH A LESS FREQUENT INJECTION SCHEDULE FOR GROWTH HORMONE DEFICIENCY	Tipo de publicação (resumo)
López-Siguero et al., (2011) (34)	Effect of recombinant growth hormone on leptin, adiponectin, resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor- α and ghrelin levels in growth hormone-deficient children.	População
Maghnie et al., (2023) (35)	Effect of Once-Weekly Somatrogen and Once-Daily Somatropin on Body Mass Index and Metabolic Parameters: Post Hoc Analysis of the Pivotal Phase 3 Trial	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Mameli et al., (2023) (36)	Efficacy, safety, quality of life, adherence and cost-effectiveness of long-acting growth hormone replacement therapy compared to daily growth hormone in children with growth hormone deficiency: A systematic review and meta-analysis.	Comparador
Maniatis et al., (2021) (37)	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	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Maniatis et al., (2024) (38)	Understanding the burden of weekly somatrogen injections compared with daily somatropin injections in children with growth hormone deficiency: a plain language summary of publication.	Tipo de publicação (resumo para leigos de estudo incluído)
Mendelson et al., (2016) (39)	Immunogenicity results of once-weekly administration of CTP-modified human growth hormone (MOD-4023): A phase 2 study in children with growth hormone deficiency	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Paliwal et al., (2023) (40)	Comparison of long-term height outcomes in pediatric patients with growth hormone deficiency receiving once weekly somatrogen with those of matched patients treated with once-daily somatropin in the Kabi/Pfizer International Growth Study (KIGS)	Desenho de estudo
Pastrak et al., (2023) (41)	Safety of Once-weekly Somatrogen in Pediatric Subjects with Growth Hormone Deficiency: Results from 4 Clinical Studies	Tipo de publicação (resumo de estudos incluídos)
Phillip et al., (2022) (42)	Post-hoc subgroup analysis of the pivotal phase 3 study of once-weekly somatrogen vs once-daily Genotropin: results from subjects with peak stimulated growth hormone value <6.7 ng/ml	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Ribeiro et al., (2021) (43)	Somatrogen	Desenho do estudo
Saenger et al., (2011) (44)	Twenty-four months efficacy and safety of LB03002, a new sustained release formulation of rhGH, in children with GHD: Extension of a phase III randomized multicentre study	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)

Schaible et al., (2023) (45)	Efficacy of Once-Weekly Treatment for Paediatric Growth Hormone Deficiency: A Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison	Comparador
Silverman et al., (2023) (46)	Evaluating Somatrogen-Treated Pediatric Subjects with Growth Hormone Deficiency Who Recorded 2 Consecutive Elevated IGF-1 Measurements (>2 SDS) in a 12-Month Global Phase 3 Study	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Slattery et al., (2014) (47)	Effects of recombinant human growth hormone (rhGH) administration on body composition and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls	População
Steelman et al., (2024) (48)	Open-label extension of a global phase 3 study of once-weekly somatrogen in pediatric patients with growth hormone deficiency: results from up to 4 years of somatrogen treatment	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Takeda et al., (2010) (49)	Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation.	Intervenção
Tamaro et al., (2024) (50)	Real-world experience of using Long-Acting Growth Hormone Somatrogen in children and adolescents with growth hormone deficiency	Desenho de estudo
Tanner et al., (1967) (51)	Growth response of 26 children with short stature given human growth hormone.	Intervenção
Tseretopoulou et al., (2025) (52)	Trends In Reported Outcomes For Growth Hormone Therapy In Children With Growth Hormone Deficiency.	Intervenção
Wajnrajch et al., (2021) (53)	Switch Data From the Open-Label Extension of the Pivotal Phase 3 Study of Once Weekly Somatrogen Compared to Daily Somatropin in Pediatric Patients With Growth Hormone Deficiency (pGHD)	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Woelfle et al., (2025) (54)	First 100 patients receiving long-acting growth hormone therapy: real-world evaluation from INSIGHTS-GHT registry.	Desenho de estudo
Yuan et al., (2021) (55)	Meta-analysis of metabolic changes in children with idiopathic growth hormone deficiency after recombinant human growth hormone replacement therapy.	Intervenção
Zadik et al., (2015) (56)	Top line results of 12 months of once-weekly administration of ctp-modified human growth hormone (MOD-4023): Phase 2 dose finding study in children with growth hormone deficiency (GHD)	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Zadiket al., (2015) (57)	12-month safety and efficacy of a weekly long-acting GH (MOD-4023) compared to daily recombinant human GH therapy in pre-pubertal GH-deficient children; phase 2 study: Study CP-4-004 summary	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Zadik et al., (2021) (58)	Results From an Open-Label Extension of the Phase 2 Dose Finding Study of Once Weekly Somatrogen vs Daily Genotropin in Pediatric Patients With Growth Hormone Deficiency (GHD)	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Zamboni et al., (1991) (59)	Effects of two different regimens of recombinant human growth hormone therapy on the bone mineral density of patients with growth hormone deficiency.	Intervenção
Zelinska et al., (2016) (60)	Safety and tolerability of once-weekly administration of CTP-modified human growth hormone (MOD-4023): Phase 2 study in children with growth hormone deficiency	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Zelinska et al., (2016) (61)	2nd year efficacy results of once-weekly administration of CTP-modified human growth hormone (MOD-4023): A phase 2 study in children with growth hormone deficiency	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)

Zelinska et al., (2016) (62)	Efficacy of once-weekly administration of CTP-modified human growth hormone (MOD-4023): 24-month complete database results of a phase 2 study in children with growth hormone deficiency	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)
Zhu et al., (2024) (63)	Long-acting growth hormone in the treatment of growth hormone deficiency in children: a systematic literature review and network meta-analysis.	Comparador
Zielinska et al., (2019) (64)	Long-term safety of a once-weekly somatrogon (hGH-CTP): 4-Year Results: of a phase 2 extension study in children with growth hormone deficiency	Tipo de publicação (resumo de estudo incluído)

Referências dos estudos excluídos

1. Albers, N. *et al.* Long-Acting Growth Hormone for Pediatric Growth Hormone Deficiency. *J. Endocr. Soc.* **9**, bvaf040 (2025).
2. Bonnet, F., Vanderschueren-Lodeweyckx, M., Eeckels, R. & Malvaux, P. Subcutaneous adipose tissue and lipids in blood in growth hormone deficiency before and after treatment with human growth hormone. *Pediatr. Res.* **8**, 800–805 (1974).
3. Burns, E. C., Tanner, J. M., Preece, M. A. & Cameron, N. Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone. *Eur. J. Pediatr.* **137**, 155–164 (1981).
4. Cara, J. *et al.* Growth Outcomes From the Phase 2 and Phase 3 Studies of Once Weekly Somatrogon vs Daily Genotropin in Pediatric Patients With Growth Hormone Deficiency: Comparisons With Published Literature and an International Growth Study Database. *J. Endocr. Soc.* **6**, A647 (2022).
5. Choe, J., Wajnrajch, M. & Cara, J. Long-term safety and efficacy of a once-weekly somatrogon (hGH-CTP): A 5-year phase 2 extension study in children with growth hormone deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* **93**, 68 (2020).
6. de Fries Jensen, L. *et al.* Efficacy and Safety of Somapacitan Relative to Somatrogon and Lonapegsomatropin in Pediatric Growth Hormone Deficiency: Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv. Ther.* **41**, 4098–4124 (2024).
7. Deal, C. L. *et al.* Somatrogon Growth Hormone in the Treatment of Pediatric Growth Hormone Deficiency: Results of the Pivotal Pediatric Phase 3 Clinical Trial. *J. Endocr. Soc.* **4**, A648–A649 (2020).
8. Deal, C. *et al.* Evaluation of Anti-drug Antibodies Following Discontinuation of Once-weekly Somatrogon in Pediatric Subjects with Growth Hormone Deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* **96**, 178–181 (2023).
9. Deal, C. *et al.* Somatrogon growth hormone in the treatment of pediatric growth hormone deficiency: Results of the pivotal pediatric phase 3 clinical trial. *Rev. Argent. Endocrinol. Metab.* **58**, 247 (2021).
10. Deal, C. *et al.* Pivotal phase 3 results evaluating the non-inferiority of once weekly somatrogon compared to daily somatropin in pediatric patients with growth hormone deficiency (pGHD). *Horm. Res. Paediatr.* **93**, 69–70 (2020).
11. Deal, C. *et al.* Efficacy and safety of once-weekly somatrogon in pediatric subjects with growth hormone deficiency: lack of impact of anti-drug antibodies. *Horm. Res. Paediatr.* **95**, 104 (2022).

12. Deal, C. *et al.* The efficacy and safety of once-weekly somatrogen treatment vs daily genotropin in children with growth hormone deficiency: A comparison of two phase 3 studies. *Horm. Res. Paediatr.* **94**, 72–73 (2021).
13. Díaz Ortega, M. H., Peña Torres, E., Vanegas Escamilla, E. P., Javier Lammoglia, J. & Rojas, W. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento. 47 (2014).
14. Ferruzzi, A. *et al.* The influence of growth hormone on pediatric body composition: A systematic review. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **14**, (2023).
15. Gokul, P. R. *et al.* A real world experience of using Long acting Growth Hormone (Somatrogen) in Children with Growth Hormone Deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* **96**, 518 (2023).
16. Gokul, P. R. *et al.* Long-Acting Growth Hormone Therapy in Children with Growth Hormone deficiency-A two centre real world experience from UK. *Horm. Res. Paediatr.* **97**, 291–292 (2024).
17. Gomez, R. *et al.* Post-hoc subgroup analysis of Asian subjects from the pivotal phase 3 study of once-weekly somatrogen vs once-daily Genotropin. *Horm. Res. Paediatr.* **95**, 283–284 (2022).
18. Gomez, R. *et al.* Post hoc subgroup analysis of Asian children with paediatric GHD from the global phase 3 efficacy and safety study of once-weekly somatrogen vs. once-daily somatropin. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* vol. 37 525–531 at <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0512> (2024).
19. Hart, G., HersHKovitz, O., Koren, R., Amitzi, L. & Fima, E. The MOD-4023 story; a long acting GH from proof of concepts in animal models to growth hormone deficient populations clinical studies (adults and pediatric). *Growth Horm. IGF Res.* **24**, S18 (2014).
20. Heatley, R. M., Walsh, C. & Loftus, J. The clinical effectiveness of somatropin (GENOTROPIN®) in children with short stature: A systematic review. *Value Heal.* **12**, A402 (2009).
21. Horikawa, R. *et al.* Phase 3 Study Evaluating Once Weekly Somatrogen Compared to Daily Genotropin in Japanese Patients With Pediatric Growth Hormone Deficiency (pGHD). *J. Endocr. Soc.* **5**, A682–A683 (2021).
22. Kara, C. *et al.* First Real-Life Data on the Use of Long-Acting Growth Hormone Somatrogen in Türkiye. *Horm. Res. Paediatr.* **97**, 290–291 (2024).
23. Kasatkina, E. P., Sokolovskaia, V. N., Murankova, N. M. & Ibragimov, G. V. [Genotropin in the treatment of children with growth hormone deficiency]. *Probl. Endokrinol. (Mosk)*. **39**, 94–6 (1993).
24. Katsoudas, S. *et al.* Comparative Efficacy of Once-Weekly Somatrogen Versus Daily Growth Hormone Therapy in Children With Idiopathic Growth Hormone Deficiency: A Real-World Retrospective Study From Greece. *Cureus* **17**, e82998 (2025).
25. Kim, E. S. & Al-Salama, Z. T. Somatrogen in paediatric growth hormone deficiency: a profile of its use in the EU. *Drugs Ther. Perspect.* **38**, 501–507 (2022).
26. Laron, Z. & Galatzer, A. Effect of hGH on head circumference and IQ in isolated growth hormone deficiency. *Early Hum. Dev.* **5**, 211–214 (1981).
27. Laron, Z. & Roitman, A. Effect of human growth hormone (hGH) therapy on the head circumference in children with isolated growth hormone deficiency (IGH) and multiple pituitary hormone deficiencies (MPHD). *ISR. J. MED. SCI.* **15**, 471 (1979).

28. 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.* **23**, 535–551 (2010).
29. Loftus, J. *et al.* PDB4 Evaluation of Quality of Life in PRE-Pubertal Children Using the Quality of Life in Short Stature Youth (QOLISSY) Questionnaire, Following 12 Months of Growth Hormone Treatment with Either a Weekly Somatrogen or a Daily Genotropin Injection Schedule. *Value Heal.* **23**, S506 (2020).
30. Loftus, J. *et al.* Comparison of Quality of Life Responses From Caregiver and Children Aged ≥ 7 Years Using the Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) Questionnaire, Following 12 Months of Growth Hormone Treatment With Either a Weekly Somatrogen or a Daily Genotrop. *J. Endocr. Soc.* **5**, A674 (2021).
31. Loftus, J., Stewart, M. & Resa, M. PCR249 Responder Analysis of the Patient Life Interference Questionnaire in Children With Growth Hormone (GH) Deficiency Treated With Either Injections of Once Weekly GH (Somatrogen) or Once Daily GH (Genotropin) in a Phase 3 Trial. *Value Heal.* **25**, S438 (2022).
32. Loftus, J., Stewart, M., Resa, M. & Palladino, A. POSA351 Dyadic Evaluation of Patient and Caregiver Treatment Burden with Once Weekly Growth Hormone (GH) Injection Schedule (SOMATROGON) vs. Once Daily GH Injection Schedule (SOMATROPIN) By Baseline Burden Subgroup in Paediatric Growth Hormone Deficiency . *Value Heal.* **25**, S218 (2022).
33. Loftus, J. *et al.* SYSTEMATIC REVIEW OF PATIENT EXPERIENCE WITH A LESS FREQUENT INJECTION SCHEDULE FOR GROWTH HORMONE DEFICIENCY. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* **27**, S120 (2021).
34. López-Siguero, J. P. *et al.* Effect of recombinant growth hormone on leptin, adiponectin, resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor- α and ghrelin levels in growth hormone-deficient children. *J. Endocrinol. Invest.* **34**, 300–306 (2011).
35. Maghnie, M. *et al.* Effect of Once-Weekly Somatrogen and Once-Daily Somatropin on Body Mass Index and Metabolic Parameters: Post Hoc Analysis of the Pivotal Phase 3 Trial. *Horm. Res. Paediatr.* **96**, 188–190 (2023).
36. Mameli, C. *et al.* Efficacy, safety, quality of life, adherence and cost-effectiveness of long-acting growth hormone replacement therapy compared to daily growth hormone in children with growth hormone deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol. Res.* **193**, 106805 (2023).
37. Maniatis, A. K. *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.* **5**, A680–A681 (2021).
38. Maniatis, A. K. *et al.* Understanding the burden of weekly somatrogen injections compared with daily somatropin injections in children with growth hormone deficiency: a plain language summary of publication. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* **15**, (2024).
39. Mendelson, M. J., Bar-Ilan, A., HersHKovitz, O. & Hart, G. Immunogenicity results of once-weekly administration of CTP-modified human growth hormone (MOD-4023): A phase 2 study in children with growth hormone deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* **86**, 371 (2016).
40. Paliwal, Y. *et al.* Comparison of long-term height outcomes in pediatric patients with growth hormone deficiency receiving once weekly somatrogen with those of matched patients treated

with once-daily somatropin in the Kabi/Pfizer International Growth Study (KIGS). *Horm. Res. Paediatr.* **96**, 301 (2023).

41. Pastrak, A. *et al.* Safety of Once-weekly Somatrogen in Pediatric Subjects with Growth Hormone Deficiency: Results from 4 Clinical Studies. *Horm. Res. Paediatr.* **96**, 185–188 (2023).
42. Phillip, M. *et al.* Post-hoc subgroup analysis of the pivotal phase 3 study of once-weekly somatrogen vs once-daily Genotropin: results from subjects with peak stimulated growth hormone value <6.7 ng/ml. *Horm. Res. Paediatr.* **95**, 47–48 (2022).
43. Ribeiro, D. Somatrogen. *Drugs Futur.* **46**, 515–519 (2021).
44. Saenger, P. *et al.* Twenty-four months efficacy and safety of LB03002, a new sustained release formulation of rhGH, in children with GHD: Extension of a phase III randomized multicentre study. *Horm. Res. Paediatr.* **76**, 91 (2011).
45. Schaible, K. *et al.* Efficacy of Once-Weekly Treatment for Paediatric Growth Hormone Deficiency: A Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison. *Horm. Res. Paediatr.* **96**, 334 (2023).
46. Silverman, L. *et al.* Evaluating Somatrogen-Treated Pediatric Subjects with Growth Hormone Deficiency Who Recorded 2 Consecutive Elevated IGF-1 Measurements (>2 SDS) in a 12-Month Global Phase 3 Study. *Horm. Res. Paediatr.* **96**, 191–193 (2023).
47. Slattery, M., Bredella, M. A., Stanley, T., Torriani, M. & Misra, M. Effects of recombinant human growth hormone (rhGH) administration on body composition and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* **2014**, (2014).
48. Steelman, J. *et al.* OPEN-LABEL EXTENSION OF A GLOBAL PHASE 3 STUDY OF ONCE-WEEKLY SOMATROGON IN PEDIATRIC PATIENTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY: RESULTS FROM UP TO 4 YEARS OF SOMATROGON TREATMENT. *Horm. Res. Paediatr.* **97**, 74–75 (2024).
49. Takeda, A. *et al.* Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* **14**, 1–209, iii–iv (2010).
50. Tamaro, G., Rodaro, C., Faleschini, E. & Tornese, G. Real-world experience of using Long-Acting Growth Hormone Somatrogen in children and adolescents with growth hormone deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* **97**, 398 (2024).
51. Tanner, J. M. & Whitehouse, R. H. Growth response of 26 children with short stature given human growth hormone. *BMJ* **2**, 69–75 (1967).
52. Tseretopoulou, X. *et al.* Trends In Reported Outcomes For Growth Hormone Therapy In Children With Growth Hormone Deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2025) doi:10.1210/clinem/dgaf500.
53. Wajnrajch, M. *et al.* Switch Data From the Open-Label Extension of the Pivotal Phase 3 Study of Once Weekly Somatrogen Compared to Daily Somatropin in Pediatric Patients With Growth Hormone Deficiency (pGHD). *J. Endocr. Soc.* **5**, A686–A687 (2021).
54. Woelfle, J. *et al.* First 100 patients receiving long-acting growth hormone therapy: real-world evaluation from INSIGHTS-GHT registry. *Orphanet J. Rare Dis.* **20**, 372 (2025).
55. Yuan, Y. *et al.* Meta-analysis of metabolic changes in children with idiopathic growth hormone deficiency after recombinant human growth hormone replacement therapy. *Endocrine* **71**, 35–46 (2021).

56. Zadik, Z. *et al.* Top line results of 12 months of once-weekly administration of ctp-modified human growth hormone (MOD-4023): Phase 2 dose finding study in children with growth hormone deficiency (GHD). *Endocr. Rev.* **36**, (2015).
57. Zadik, Z. *et al.* 12-month safety and efficacy of a weekly long-acting GH (MOD-4023) compared to daily recombinant human GH therapy in pre-pubertal GH-deficient children; phase 2 study: Study CP-4-004 summary. *Horm. Res. Paediatr.* **84**, 45 (2015).
58. Zadik, Z. *et al.* Results From an Open-Label Extension of the Phase 2 Dose Finding Study of Once Weekly Somatrogen vs Daily Genotropin in Pediatric Patients With Growth Hormone Deficiency (GHD). *J. Endocr. Soc.* **5**, A684–A685 (2021).
59. Zamboni, G., Antoniazzi, F., Radetti, G., Musumeci, C. & Tatò, L. Effects of two different regimens of recombinant human growth hormone therapy on the bone mineral density of patients with growth hormone deficiency. *J. Pediatr.* **119**, 483–485 (1991).
60. Zelinska, N. *et al.* Safety and tolerability of once-weekly administration of CTP-modified human growth hormone (MOD-4023): Phase 2 study in children with growth hormone deficiency. *Endocr. Rev.* **37**, (2016).
61. Zelinska, N. *et al.* 2nd year efficacy results of once-weekly administration of CTP-modified human growth hormone (MOD-4023): A phase 2 study in children with growth hormone deficiency. *Endocr. Rev.* **37**, (2016).
62. Zelinska, N. *et al.* Efficacy of once-weekly administration of CTP-modified human growth hormone (MOD-4023): 24-month complete database results of a phase 2 study in children with growth hormone deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* **86**, 97–98 (2016).
63. Zhu, J. *et al.* Long-acting growth hormone in the treatment of growth hormone deficiency in children: a systematic literature review and network meta-analysis. *Sci. Rep.* **14**, 8061 (2024).
64. Zielinska, N. *et al.* Long-term safety of a once-weekly somatrogen (hGH-CTP): 4-Year Results: of a phase 2 extension study in children with growth hormone deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* **91**, 309 (2019).

ANEXO 2. DETALHAMENTO DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ECR PELA FERRAMENTA ROB 2

O processo de avaliação do risco viés em cada domínio da ferramenta RoB 2.0 por desfecho incluído na meta-análise indireta foi detalhado considerando o conjunto de estudos da comparação direta que avaliou somatrogona vs. somatropina (Quadro 14) e do estudo que avaliou somatropina vs. não tratamento (Quadro 15).

Quadro 14. Avaliação do risco de viés dos desfechos de eficácia incluídos na comparação indireta relatados pelos estudos que avaliaram somatrogona vs. somatropina em pacientes com DGH.

Domínios	Questões de sinalização	Zelinska <i>et al.</i> , (2017)(70)			Deal <i>et al.</i> , (2022)(71)			Horikawa <i>et al.</i> , (2022)(73)		
		Desfechos avaliados		Comentários	Desfechos avaliados		Comentários	Desfechos avaliados		Comentários
		VC anual	Altura (SDS)		VC anual	Altura (SDS)		VC anual	Altura (SDS)	
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	N	N	Erro no algoritmo de randomização (para os primeiros 19 pacientes). Realização de randomização manual, sem informar componente aleatório.	S	S	Randomização com sistema de resposta interativa via Web confere aleatoriedade e sigilo da alocação.	NI	NI	
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	Nenhuma medida de sigilo foi mencionada na fase de randomização manual.	PS	PS		NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	NI	N	Não informado a VC anual basal. Outros dados basais não sugerem desbalanço relevante entre os grupos.	NI	N	Não informado a VC anual basal. Outros dados basais não sugerem desbalanço relevante entre os grupos	PY	PY	A idade média no grupo somatrogona foi menor em relação ao grupo da somatropina ((5,2 versus 6,78), com maior proporção de pacientes mais jovens (3 a 7 anos)

										para somatrogona (86,4%) em relação à somatropina (54,5%).
	Julgamento do risco de viés	AP	AP		BR	BR		AR	AR	Viés favorece à intervenção (somatrogona) – pacientes mais jovens tem maior potencial de crescimento independente do tratamento.
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	S	S	ECR aberto	S	S	ECR aberto	S	S	ECR aberto
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	S	S		S	S		S	S	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	PN	PN	Pacientes excluídos por diagnóstico errado (não relacionado ao conhecimento das intervenções).	PN	PN	Sem evidência de desvios decorrentes do contexto: descontinuação após randomização muito baixa (1 paciente) e equilibrada entre os grupos.	PN	PN	Sem evidência de desvios decorrentes do contexto: descontinuação após randomização muito baixa (1 paciente por eventos adversos)
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA		NA	NA		NA	NA	
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções	NA	NA		NA	NA		NA	NA	

	pretendidas foram equilibrados entre os grupos?									
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	PS	PS	Análise por ITT modificada (exclusão após randomização apenas de pacientes não elegíveis)	PS	PS	Análise por ITT modificada (exclusão de pacientes antes da intervenção)	S	S	A análise foi por ITT (menciona análise Full Analysis Set)
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA		NA	NA		NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	BR	BR		BR	BR		BR	BR	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	Informa que praticamente todos os pacientes completaram os estudos (1 paciente)	S	S	Informa que praticamente todos os pacientes completaram os estudos (2 pacientes, um em cada grupo)	S	S	Informa que praticamente todos os pacientes completaram os estudos (1 paciente)
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA		NA	NA		NA	NA	
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA		NA	NA		NA	NA	

	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA		NA	NA		NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	BR	BR		BR	BR		BR	BR	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	PN	PN	Cada desfecho foi definido e mensurado de forma consistente, apresentando a referência.	PN	PN	Cada desfecho foi definido e mensurado de forma consistente, apresentando a referência.	PN	PN	Cada desfecho foi definido e mensurado de forma consistente, apresentando a referência.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	PN	PN		PN	PN		PN	PN	
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	NI	NI		NI	NI		NI	NI	
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	PN	PN	É desfecho objetivo com mensuração bem padronizada.	PN	PN	É desfecho objetivo com mensuração bem padronizada.	PN	PN	É desfecho objetivo com mensuração bem padronizada.
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA		NA	NA		NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	BR	BR		BR	BR		BR	BR	

Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	O protocolo do estudo foi publicado antes da análise dos resultados, sendo relatados em conformidade com o planejado	S	S	O protocolo do estudo foi publicado antes da análise dos resultados, sendo relatados em conformidade com o planejado	S	S	O protocolo do estudo foi publicado antes da análise dos resultados, sendo relatados em conformidade com o planejado
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	PN	PN	Não foi relatado múltipla mensurações desses desfechos	PN	PN	Não foi relatado múltipla mensurações desses desfechos	PN	PN	Não foi relatado múltipla mensurações desses desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	PN	PN	Não foi relatado múltipla análises desses desfechos	PN	PN	Não foi relatado múltipla análises desses desfechos	PN	PN	Não foi relatado múltipla análises desses desfechos
	Julgamento do risco de viés	BR	BR		BR	BR		BR	BR	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	AP	AP		BR	BR		AR	AR	

Fonte: Adaptado e preenchido a partir de Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Parecer Técnico-Científico (PTC)(1). Legenda: AP: algumas preocupações; AR: alto risco; BR: baixo risco; N:não; NA: não aplicável; NI: não informado; PN: provavelmente não; PS: provavelmente sim; S: sim

Quadro 15. Avaliação do risco de viés dos desfechos de eficácia incluídos na comparação indireta do estudo com a comparação somatropina vs. não tratamento em pacientes com DGH.

Domínios	Questões de sinalização	Soliman <i>et al.</i> , (1996) (74)		
		Desfechos avaliados		Comentários
		VC anual	Altura (SDS)	
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	NI	NI	Não foi mencionado o método de randomização
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	Não foi mencionado métodos de alocação sigilosa
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	PN	PN	Os dados basais não sugerem diferenças relevante entre os grupos.
	Julgamento do risco de viés	AP	AP	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	S	S	ECR aberto
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	S	S	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NI	NI	Grupo controle sem intervenção ativa ou placebo - maior risco de co-intervenções
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	PN	PN	O estudo relata exclusão de pacientes em outros grupos após randomização, por não conformidade sugerindo análise por protocolo

	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	AR	AR	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	PS	PS	Não reporta perdas no grupo de interesse analisado
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	BR	BR	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado?	PN	PN	Cada desfecho foi definido e mensurado de forma consistente, apresentando a referência.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	PN	PN	
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	NI	NI	
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	PN	PN	É desfecho objetivo com mensuração bem padronizada.
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	BR	BR	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	NI	NI	Não foi informado registro de protocolo pré-especificado
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	PN	PN	Não foi relatado múltiplas mensurações desses desfechos

	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	PN	PN	Não foi relatado múltipla análises desses desfechos
	Julgamento do risco de viés	AP	AP	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	AP	AP	

Fonte: Adaptado e preenchido a partir de Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Parecer Técnico-Científico (PTC)(1). Legenda: AP: algumas preocupações; AR: alto risco; BR: baixo risco; N:não; NA: não aplicável; NI: não informado; PN: provavelmente não; PS: provavelmente sim; S: sim

ANEXO 3. DETALHAMENTO DOS DADOS DA META-ANÁLISE

Para realização das meta-análises direta e indireta, foi necessário transformar os dados, seguindo as recomendações do *handbook* da Cochrane para obtenção do erro padrão (56) como apresentado no Quadro 16 para o desfecho de VC anual e no Quadro 17 para o desfecho de alteração no escore Z da altura.

Quadro 16. Dados adaptados para realização da meta-análise para o desfecho VC anual.

Estudo	Intervenção	Controle	ni	nc	DM	seTE
Zelinska <i>et al.</i> , (2017) (70)	Somatrogona	Somatropina (dose padrão)	14	11	-0.6	1.1295
Deal <i>et al.</i> , (2022) (71)	Somatrogona	Somatropina (dose padrão)	109	115	0.33	0.2882
Horikawa <i>et al.</i> , (2022) (79)	Somatrogona	Somatropina (dose reduzida)	22	22	1.79	0.4063
Soliman <i>et al.</i> , (1996) (74)	Somatropina (dose padrão)	Não tratar	9	10	2.7	0.7360

Fonte: Elaboração própria. Legenda: DM: diferença média; nc: número total de participantes no grupo controle; ni: número total de participantes no grupo intervenção; seTE: erro padrão; VC: velocidade de crescimento.

Quadro 17. Dados adaptados para realização da meta-análise para o desfecho alteração no escore Z da altura.

Estudo	Intervenção	Controle	ni	nc	DM	seTE
Zelinska <i>et al.</i> , (2017) (70)	Somatrogona	Somatropina (dose padrão)	14	11	-0.09	0.0700
Deal <i>et al.</i> , (2022) (71)	Somatrogona	Somatropina (dose padrão)	109	115	0.05	0.0561
Horikawa <i>et al.</i> , (2022) (79)	Somatrogona	Somatropina (dose reduzida)	22	22	0.42	0.0941
Soliman <i>et al.</i> , (1996) (74)	Somatropina (dose padrão)	Não tratar	9	10	0.8	0.2878

Fonte: elaboração própria. Legenda: Altura SDS: escore Z da altura; DM: diferença média; nc: número total de participantes no grupo controle; ni: número total de participantes no grupo intervenção; seTE: erro padrão.

Na comparação direta da somatrogona vs. somatropina, os estudos não identificaram diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos após 12 meses de seguimento. Zelinska *et al.*, (2017) (70) relatou VC média anual comparável entre os grupos (11,9 vs. 12,5 cm/ano), enquanto que no estudo publicado por Deal *et al.*, (2022) (71) houve melhoras similares em ambos os grupos com diferença média anual de 0,33 cm/ano (IC95%: -0,24 a 0,89). A meta-análise direta desses dois estudos (Figura 4) mostrou uma diferença média agrupada de 0,27 cm/ano (IC95%: -0,27 a 0,82), sem diferença estatisticamente significativa entre somatrogona e somatropina. No estudo de Horikawa *et al.*, (2022) (79), a diferença média ajustada da VC anual entre somatrogona e somatropina em dose reduzida foi de 1,79 cm/ano (IC95%: 0,97 a 2,61), sendo considerada maior do

que a margem de não inferioridade estabelecida no estudo (-1,8 cm/ano). Na comparação direta da somatropina vs. não tratamento, Soliman *et al.*, (1996) (74) relatou melhora estatisticamente significativa na média da VC anual no grupo que recebeu somatropina em dose padrão em relação aos pacientes com DGH não tratados (8,4 vs. 5,7cm/ano; $p < 0,05$).

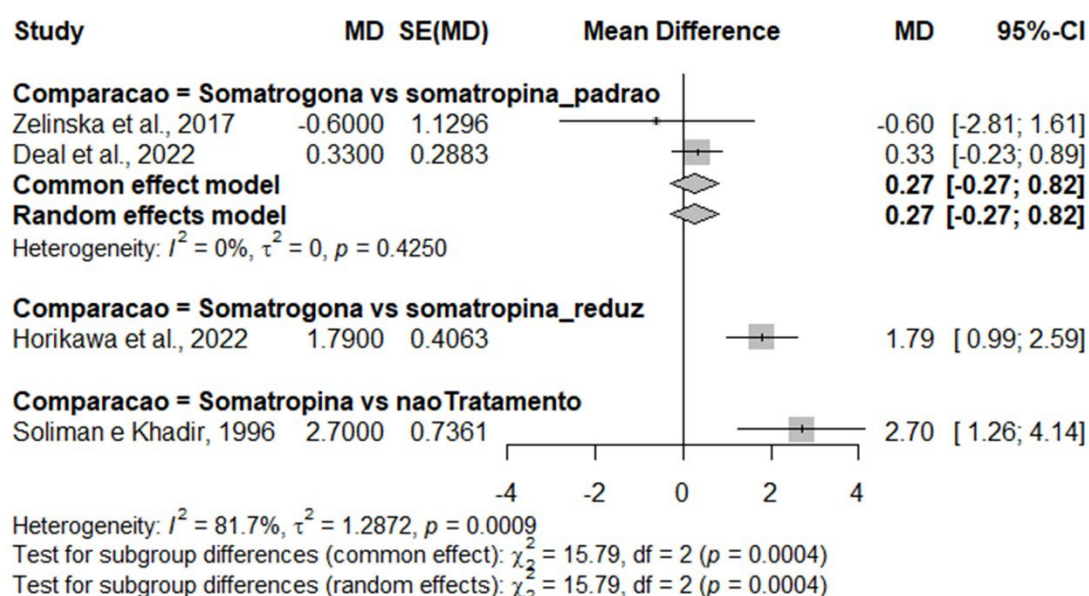


Figura 4. Meta-análise direta para o desfecho de VC anual

Legenda: CI: intervalo de confiança, MD: diferença média; SE: erro padrão, VC anual

Na comparação direta entre somatrogona e somatropina em dose padrão, os estudos não revelaram diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos após 12 meses de acompanhamento. No estudo de Zelinska *et al.*, (2017) (70), houve ganhos médios do escore Z da altura em relação ao *baseline* comparáveis entre os grupos (1,45 vs. 1,54). No estudo publicado por Deal *et al.*, (2022) (71), a não inferioridade da somatrogona foi demonstrada, com uma diferença média ajustada de 0,05 (IC95%: -0,06 a 0,16). A meta-análise direta desses dois estudos (Figura 5) mostrou ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos com diferença média agrupada de -0,01 (IC95%: -0,15 a 0,12). Horikawa *et al.*, (2022) (79) avaliou a somatrogona vs. somatropina em dose reduzida e concluiu que a somatrogona é não inferior à somatropina, com uma diferença média ajustada de 0,42 (IC95%: 0,24 a 0,60). O estudo de Soliman *et al.*, 1996 (74) relatou melhora estatisticamente significativa na média do escore Z de altura em participantes que receberam somatropina em dose padrão em comparação com participantes não tratados (-2,3 vs. -2,8 SDS; $p < 0,05$).

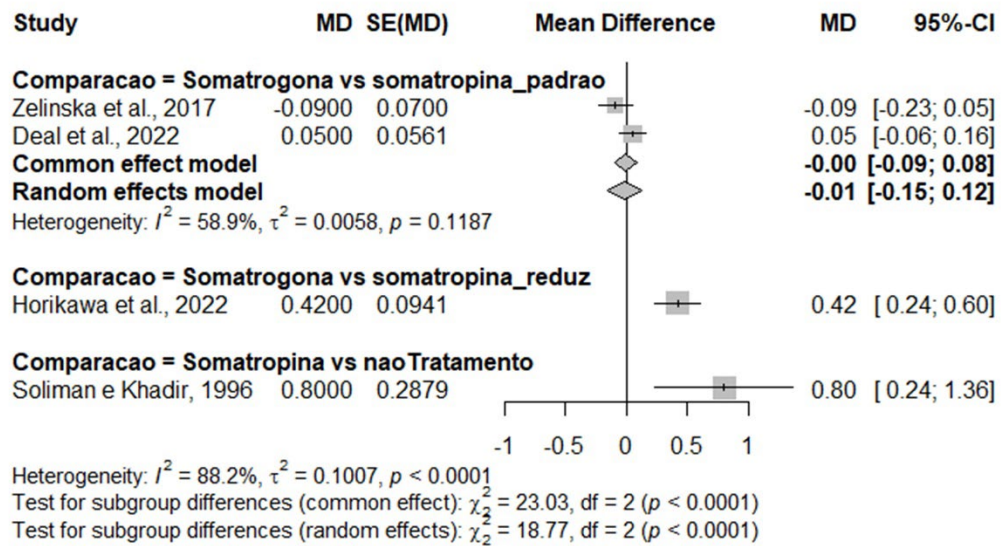


Figura 5. Meta-análise direta para o desfecho de escore Z de altura

Legenda: CI: intervalo de confiança, MD: diferença média; SE: erro padrão

ANEXO 4. RESULTADOS DAS META-ANÁLISES INDIRETAS PARA TODAS AS COMPARAÇÕES

Conforme explicado no capítulo 4, no PTC foram descritos somente os resultados das meta-análises indiretas para a comparação entre somatrogona e não tratamento, considerando-se a pergunta de pesquisa de interesse e estrutura pelo acrônimo PICO. Neste Anexo são apresentados os resultados das demais comparações.

O resultado da comparação indireta (Quadro 18) evidencia que participantes tratados com somatrogona apresentaram VC anual significativamente maior quando comparados aos participantes tratados com somatropina na dose reduzida, com diferença média de 1,79 cm/ano (IC95%: (0,97 a 2,61). Na comparação indireta entre a somatrogona e somatropina na dose padrão, a diferença média na VC foi de 0,27 em favor da somatrogona, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (IC95: -0,27 a 0,82). A análise de sensibilidade excluindo o estudo de Horikawa *et al.*, (2022) (73), considerando que a dose de somatropina utilizada nesse estudo foi reduzida em comparação aos outros ECRs, sem alteração do resultado (DM = 0,27; IC95%: -0,27 a 0,82).

Quadro 18. Resultado da meta-análise indireta para o desfecho de velocidade de crescimento anual em cm/ano para somatrogona vs. não tratamento.

Diferença média (IC95%) – desfecho velocidade de crescimento				
Terapia	Somatrogona	Somatropina (dose padrão)	Somatropina (dose reduzida)	Não tratar
Somatrogona	-	0,27 (-0,27 a 0,82)	1,79 (0,97 a 2,61)	2,97 (1,43 a 4,52)
Somatropina (dose padrão)		-	1,52 (0,53 a 2,50)	2,70 (1,26 a 4,14)
Somatropina (dose reduzida)			-	1,18 (-0,56 a 2,93)

Interpretação: A leitura é realizada da esquerda para a direita. A diferença média maior que 0 é favorável à intervenção e o IC95% representa a faixa esperada de efeitos de tratamento verdadeiros em 95% das populações.

Conforme apresentado na Figura 6, a somatrogona obteve o maior P-score (0,97) entre as intervenções avaliadas no desfecho de VC anual, o que indica maior probabilidade de ser a intervenção com melhor desempenho na rede de comparações para esse desfecho.

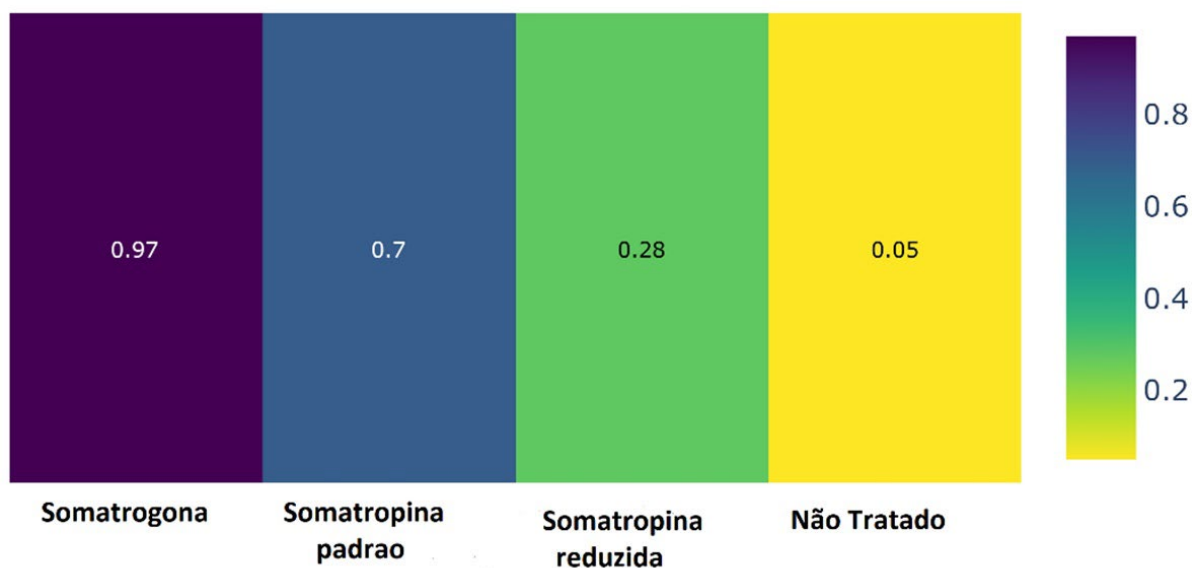


Figura 6. Classificação por ordem de probabilidade de melhor desempenho (P-score) para o desfecho VC anual da somatrogona no tratamento da DGH.

O resultado da comparação indireta (Quadro 19) evidencia que participantes tratados com somatrogona apresentaram um aumento médio estatisticamente significativo no escore z de altura em relação à somatropina em dose reduzida, com diferença média de 0,42 (0,18 a 0,66). Na comparação indireta entre a somatrogona e somatropina na dose padrão, não houve diferença estatisticamente significativa entre essas duas comparações -0,01 (-0,15 a 0,12). A análise de sensibilidade excluindo o estudo de Horikawa *et al.*, (2022) (79), considerando que a dose de somatropina utilizada nesse estudo foi reduzida em comparação aos outros ECRs, sem alteração do resultado (DM = -0,01; IC95%: -0,15 a 0,12).

Quadro 19. Resultado da meta-análise indireta para o desfecho escore Z da altura para somatrogona vs. somatropina.

Diferença média (IC95%) – desfecho escore Z da altura				
Terapia	Somatrogona	Somatropina (dose padrão)	Somatropina (dose reduzida)	Não tratar
Somatrogona	-	-0,01 (-0,15 a 0,12)	0,42 (0,18 a 0,66)	0,79 (0,19 a 1,39)
Somatropina (dose padrão)		-	0,80 (0,22 a 1,38)	0,43 (0,16 a 0,71)
Somatropina (dose reduzida)			-	0,37 (-0,28 a 1,01)

Interpretação: A leitura é realizada da esquerda para a direita. A diferença média maior que 1 é favorável à intervenção e o IC95% representa a faixa esperada de efeitos de tratamento verdadeiros em 95% das populações.

Na classificação das intervenções pelo P-score no desfecho de escore Z da altura, a somatrogona obteve um P-score de 0,81, sendo a segunda intervenção mais bem classificada na análise de ranqueamento da rede para esse desfecho, ficando atrás apenas da somatropina em dose padrão (Figura 7).

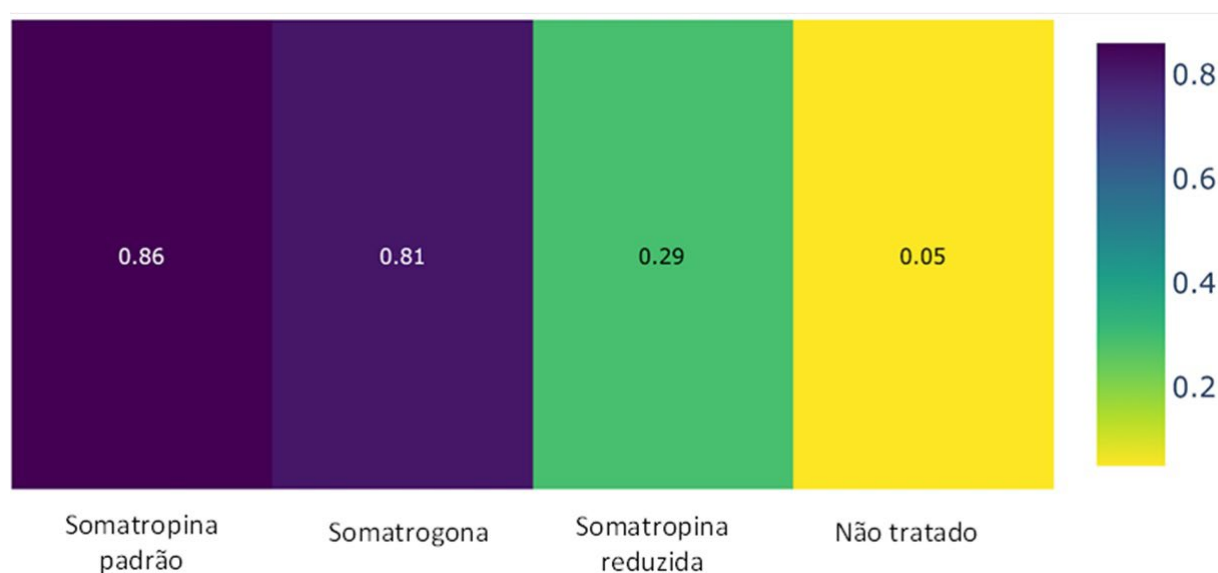


Figura 7: Classificação das intervenções de melhor desempenho (P-score) no desfecho escore Z da altura.

ANEXO 5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE

Conforme explicado no capítulo 4, no PTC foi apresentada e discutida somente a certeza da evidência, pelo sistema GRADE, para as comparações indiretas entre somatrogona e não tratamento, considerando-se a pergunta de pesquisa de interesse e estrutura pelo acrônimo PICO. Neste Anexo são apresentados os julgamentos da certeza da evidência das comparações diretas entre somatrogona e somatropina padrão e somatropina vs. não tratamento para os desfechos de VC anual (Quadro 20) e escore Z da altura (Quadro 21).

A evidência direta desses desfechos, na comparação da somatrogona vs. somatropina, foi classificada em certeza moderada, com rebaixamento em um nível por imprecisão devido ao pequeno tamanho amostral (tamanho ótimo da informação não atingido), com IC95% amplo incluindo ausência de efeito. Embora um dos estudos dessa evidência tenha sido avaliado com ‘algumas preocupações’ na avaliação do risco de viés, não foi considerado risco de viés grave para rebaixamento nesse domínio, por tratar-se de estudo com pequeno tamanho amostral. Não foram identificadas diretrizes clínicas ou consensos que estabeleçam limites formais para resposta mínima clinicamente relevante na reposição de hormônio do crescimento em pacientes com DGH, embora ganhos inferiores a 3 cm/ano na velocidade de crescimento e $<0,3$ SDS na altura tenham sido descritos como critérios de resposta inadequada no primeiro ano de tratamento. Abordagens mais recentes têm priorizado a comparação entre o crescimento observado e o crescimento esperado, estimado a partir de modelos preditivos que consideram características do paciente e do regime terapêutico (89).

Quadro 20. Certeza da evidência por comparação indireta para velocidade do crescimento anual

Avaliação da certeza da evidência								Nº de pacientes		Efeito absoluto (IC95%)	Certeza da evidência
Desfecho	N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador		
Velocidade de crescimento anual (cm/ano) em 52 semanas	Comparação direta: somatrogona vs. somatropina padrão										
	2	ECR	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	123	126	DM 0,27 cm/ano maior (0,27 menor a 0,82 maior)	⊕⊕⊕○ Moderada
	Comparação direta: somatropina padrão vs. não tratar										
	1	ECR	Muito Grave ^c	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	9	10	DM 2,70 cm/ ano maior (1,26 maior para 4,14 maior)	⊕⊕○○ Baixa

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

Explicações:

- Não houve rebaixamento por risco de viés para esta comparação, pois apenas um estudo pequeno apresentou algumas preocupações no processo de aleatorização de participantes; e estudo com maior tamanho amostral foi classificado com baixo risco de viés.
- Rebaixamento em 1 nível por imprecisão, devido ao pequeno tamanho amostral (OIS não atingido), resultando em IC95% amplo que inclui ausência de efeito.
- Rebaixamento em 2 níveis por grave risco de viés para esta comparação, pois o único estudo disponível apresentou alto risco geral, incluindo problemas no processo de aleatorização, desvios das intervenções e falta de protocolo pré-especificando o desfecho.
- Não houve rebaixamento por incoerência, pois a rede não apresentou loop fechado para comparar as estimativas direta e indireta.

Quadro 21. Certeza da evidência por comparação indireta para escore Z da altura.

Avaliação da certeza da evidência								Nº de pacientes		Efeito absoluto (IC95%)	Certeza da evidência
Desfecho	N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador		
Alteração na altura (SDS) em 52 semanas	Comparação direta: somatrogona <i>versus</i> somatropina padrão										
	2	ECR	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	123	126	DM 0,01 menor (0,15 menor para 0,12 maior)	⊕⊕⊕○ Moderada
	Comparação direta: somatropina padrão <i>versus</i> não tratar										
	1	ECR	Muito Grave ^c	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	9	10	DM 0,80 maior (0,24 maior para 1,36 maior)	⊕⊕○○ Baixa

Legenda: altura (SDS): escore Z da altura; ECR: ensaio clínico randomizado, IC: intervalo de confiança

Explicações:

- Não houve rebaixamento por risco de viés para esta comparação, pois apenas um estudo pequeno apresentou algumas preocupações no processo de randomização; o estudo maior teve baixo risco de viés.
- Rebaixamento em 1 nível por imprecisão, devido ao pequeno tamanho amostral (OIS não atingido), resultando em IC amplo que inclui ausência de efeito.
- Rebaixamento em 2 níveis por risco de viés para esta comparação, pois o único estudo disponível apresentou alto risco geral, incluindo problemas no processo de randomização, desvios das intervenções e falta de protocolo pré-especificando o desfecho.
- Não houve rebaixamento por incoerência, pois a rede não apresentou loop fechado para comparar estimativas direta e indireta