

**Data: 30/01/2014**

**NTRR 11/2014**

|                     |          |
|---------------------|----------|
| <b>Medicamento</b>  | <b>X</b> |
| <b>Material</b>     |          |
| <b>Procedimento</b> |          |
| <b>Cobertura</b>    |          |

**Solicitante:**

Desembargador Geraldo Augusto de Almeida

**Número do processo:** 1.0604.13.002875-5/001

**TEMA: Undecilato de testosterona injetável (Nebido®) para o tratamento do hipogonadismo na Síndrome de Klinefelter**

## **Sumário**

|   |   |
|---|---|
| 1. Resumo executivo .....                       | 2 |
| 1.1 Recomendação .....                          | 2 |
| 2. Análise da solicitação .....                 | 3 |
| 2.1 Pergunta clínica estruturada. ....          | 3 |
| 2.2 Contexto.....                               | 3 |
| 2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada..... | 4 |
| 2.4 Disponibilidade no SUS.....                 | 5 |
| 2.5 Preço do medicamento .....                  | 5 |
| 3. Resultados da Revisão da literatura .....    | 5 |
| 4. Conclusão.....                               | 6 |
| 5. Referências.....                             | 7 |

## **1. RESUMO EXECUTIVO**

### **Solicitação**

**Desembargador Geraldo Augusto de Almeida**

Solicitamos informação/nota técnica sobre o medicamento Nebido (undecanoato de testosterona).

O caso concreto corresponde ao Agravo de Instrumento nº 1.0604.13.002875-5/001, interposto por L.S.S.O. contra o Estado de Saúde de Minas Gerais, no qual alegou ser portador da “Síndrome de Klinefelter”, necessitando urgentemente da aplicação do medicamento Nebido (undecanoato de testosterona).

Segundo relatório médico acostado aos autos, expedido pelo Dr. Wilson José de Freitas - CRM/MG 38.168, o paciente tem 16 anos e possui a “Síndrome de Klinefelter”, necessitando realizar tratamento para normalizar os níveis de testosterona, pois a deficiência desse hormônio dificulta o aparecimento de características sexuais secundárias e predispõe a osteoporose. Afirmou que não existe medicamento similar ou genérico correspondente.

Nesse contexto, é necessário saber se há adequação/necessidade do tratamento requerido, se este tratamento é de competência do Estado de Minas Gerais e se a moléstia pode ser tratada, de maneira eficaz, com medicamentos e/ou procedimentos disponibilizados pelo SUS.

Obrigado.

### **1.1 RECOMENDAÇÃO**

Não existem disponíveis na literatura, ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia da reposição hormonal com testosterona sobre o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e a prevenção de osteoporose nos pacientes portadores da síndrome de Klinefelter. A recomendação para a reposição de testosterona nesses indivíduos é baseada em séries de casos que demonstram benefícios dessa terapia sobre os

aspectos neuropsiquiátricos (humor, irritabilidade, capacidade de concentração, sono) e osteomusculares associados à doença em questão.

A testosterona pode ser repostada através das vias oral, intramuscular ou tópica e, embora existam estudos que indiquem que o undecilato de testosterona injetável (Nebido®) apresenta propriedades farmacocinéticas mais favoráveis e posologia mais confortável que os outros ésteres de uso intramuscular, não há evidências de superioridade do mesmo em relação a desfechos clínicos relevantes nesta população (desenvolvimento / manutenção de caracteres sexuais secundários, prevenção de osteoporose).

A medicação Nebido® não consta na relação nacional de medicamentos (RENAME) e possui custo mais elevado que o cipionato de testosterona (Deposteron®), única formulação de testosterona presente na RENAME. Sendo assim, de acordo com as evidências disponíveis, o tratamento do indivíduo em questão pode ser realizado com Deposteron® injetável (cipionato de testosterona). O paciente deverá utilizar essa medicação por tempo indeterminado ou até que se manifeste algum efeito que contraindique o uso da droga. O custo médio anual para a utilização da medicação indicada é de R\$ 328,70.

## **2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO**

### **2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.**

População: paciente de 16 anos, portador de síndrome de Klinefelter

Intervenção: undecilato de testosterona para uso intramuscular (Nebido®)

Desfecho: desenvolvimento / manutenção de caracteres sexuais secundários e prevenção de osteoporose

### **2.2 CONTEXTO**

A síndrome de Klinefelter é a causa mais comum de hipogonadismo masculino associado à aneuploidia cromossômica em seres humanos, acometendo cerca de 0,1-0,2% da população masculina. A maioria desses indivíduos apresenta uma aberração cromossômica caracterizada pela

presença de um cromossomo X extra-numerário e cariótipo 47,XXY. A maior parte dos genes desse cromossomo X extra permanece inativada, mas alguns escapam desse controle e servem como base genética para o desenvolvimento da síndrome. A maioria desses indivíduos não é diagnosticada ao longo de toda a vida e grande parte dos diagnósticos é realizada a partir da puberdade, devido às manifestações de hipogonadismo, ginecomastia e infertilidade. As manifestações mais típicas desta síndrome são testículos pequenos, hipogonadismo hipergonadotrófico e alterações neurocognitivas. O hipogonadismo pode determinar alterações da composição corporal (maior proporção de gordura e menor força e massa muscular) e risco aumentado para o desenvolvimento de síndrome metabólica, diabetes do tipo 2 e osteoporose. As alterações cognitivas referem-se principalmente aos distúrbios da linguagem. O tratamento medicamentoso baseia-se fundamentalmente na reposição de testosterona, na tentativa de prevenir/aliviar as manifestações agudas e crônicas associadas a esta doença.

### **2.3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA**

**Nome químico do medicamento:** undecilato de testosterona

**Nome comercial:** Nebido ®

**Apresentação:** ampola de vidro com 4 mL de solução contendo 250mg/mL de undecilato de testosterona

**Fabricado por:** Bayer Pharma AG, Berlim, Alemanha

Nebido ® (undecilato de testosterona) é um medicamento que contém éster de testosterona, um androgênio, como princípio ativo. A testosterona é importante para a expressão das características masculinas durante o desenvolvimento do feto, da criança, do adolescente e, posteriormente, para a manutenção das características sexuais masculinas.

De acordo com informações da bula, esta medicação está indicada para a reposição de testosterona em homens com hipogonadismo primário ou secundário. Segundo o fabricante, os efeitos adversos mais comuns associados ao uso desta medicação são acne, dor no local da injeção, ganho

de peso, fogachos, eritrocitose, aumento o antígeno prostático específico (PSA) e aumento do volume da próstata, estando contra-indicado seu uso em mulheres, pacientes alérgicos ao undecilato de testosterona ou a qualquer outro componente da fórmula, pacientes com diagnóstico ou suspeita de câncer androgênio-dependente, câncer de próstata e câncer de mama, paciente com hipercalcemia associada a neoplasias, pacientes com diagnóstico ou suspeita de tumor de fígado.

#### **2.4 DISPONIBILIDADE NO SUS**

Esta medicação não é disponibilizada pelo SUS.

#### **2.5 PREÇO DO MEDICAMENTO**

O preço máximo de venda ao governo de cada ampola de Nebido® é de R\$ 221,12 a R\$ 272,98. O tratamento deve ser realizado por tempo indeterminado com a injeção intramuscular de uma ampola a cada 10 a 14 semanas, o que significa um gasto anual médio de R\$ 1.235,25.

### **3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA**

Não existem ensaios clínicos randomizados disponíveis na literatura que avaliem os benefícios da reposição de testosterona sobre as manifestações do hipogonadismo nos pacientes portadores de síndrome de Klinefelter. Provavelmente, por se tratar de uma condição pouco frequente e geralmente não diagnosticada, os estudos com portadores dessa síndrome são escassos e baseiam-se fundamentalmente em séries de casos que reportam os benefícios da reposição androgênica sobre as manifestações neuropsiquiátricas e metabólicas relacionadas a esta síndrome. **Sendo assim, o tratamento desses indivíduos com testosterona, embora não seja baseado em evidências, encontra-se indicado.**

Existem diferentes maneiras de se repor testosterona, através da administração de formulações orais, intramusculares ou tópicas. Dentre essas diferentes formas, os ésteres de testosterona de uso intramuscular são os mais estudados e os que apresentam menor custo.

Tradicionalmente, os ésteres de testosterona utilizados no tratamento do hipogonadismo masculino são o enantato e o cipionato, os quais devem ser administrados a cada 3-4 semanas. Recentemente, o undecilato de testosterona (Nebido®) tem sido utilizado com o mesmo propósito de tratamento do hipogonadismo masculino, apresentando uma posologia mais confortável e necessidade de aplicação a cada 10-14 semanas. O undecilato de testosterona tem sido comparado ao enantato no que tange às características farmacocinéticas dessas substâncias e o primeiro parece apresentar propriedades mais favoráveis, mantendo níveis de testosterona mais estáveis e valores de pico menos elevados. Entretanto, em relação a desfechos clínicos relevantes associados às manifestações do hipogonadismo, não existem ensaios clínicos randomizados que demonstrem superioridade do undecilato em relação aos outros ésteres de testosterona. Além disso e, apesar da posologia menos cômoda, o cipionato de testosterona (Deposteron®) consta na RENAME e apresenta custo médio de tratamento anual de R\$ 328,79 contra um custo de R\$ 1.235,25 associado ao undecilato de testosterona injetável (Nebido®).

#### **4. CONCLUSÃO**

Embora não haja disponíveis na literatura ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia da reposição de testosterona sobre o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e a prevenção de osteoporose nos pacientes com síndrome de Klinefelter, a reposição desse hormônio encontra-se indicada a partir da puberdade nessa população.

A única formulação para reposição de testosterona presente na RENAME é o Deposteron® (cipionato de testosterona), cujas diferenças comprovadas em relação à medicação solicitada (Nebido® - undecilato de testosterona) são a

necessidade de aplicação mais frequente (a cada 2-4 semanas) e a farmacocinética menos favorável, porém sem evidências de superioridade de uma medicação sobre a outra em relação a desfechos clínicos relevantes. Sendo assim, o tratamento deste paciente, a não ser que haja contra-indicações, pode ser realizado com a aplicação intramuscular de Deposteron® (cipionato de testosterona).

## 5. REFERÊNCIAS

Kamischke FLA, Zitzmann M, Nieschlag E. **Klinefelter's syndrome**. Lancet 2004; 364: 273-83.

Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. **Klinefelter Syndrome—A Clinical Update**. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(1):20–30.

Nielsen J, Pelsen B, Sørensen K. **Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone**. J Endocrinol Invest. 2001; 24(4):246-52.

Jo DG, Lee HS, Joo YM, Seo JT. **Effects of testosterone replacement therapy on bone mineral density in patients with Klinefelter syndrome**. Yonsei Med J 2013; 54(6): 1331-5.

Schubert M, Minnemann T, Hübler D, Rouskova D, Christoph A, Oettel M, Ernst M, Mellinger U, Krone W, Jockenhövel F. **Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism**. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(11):5429-34.

Minnemann T, Schubert M, Freude S, Hübler D, Gouni-Berthold I, Schumann C, Christoph A, Oettel M, Ernst M, Mellinger U, Krone W, Jockenhövel F. **Comparison of a new long-acting testosterone undecanoate formulation vs testosterone enanthate for intramuscular androgen therapy in male hypogonadism**. J Endocrinol Invest. 2008; 31(8):718-23.

Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, Cui YG, Bremner WJ. **A pharmacokinetic study of injectable testosterone undecanoate in hypogonadal men**. J Androl 1998; 19(6): 761-8.

