



**ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA – CFT

Parecer Técnico nº 37

Reavaliação dos medicamentos dispensados em caráter especial pelo Estado do Rio Grande do Sul, para construção da Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS)

- **Cipionato de Testosterona 100mg/ml solução injetável**
- **Undecilato de Testosterona 250mg/ml solução injetável**
- **Propionato de testosterona + fempropionato de testosterona + isocaproato de testosterona + decanoato de testosterona (30 + 60 + 60 + 100) 250mg/ml solução injetável 1ml**

O **Programa de Medicamentos Especiais** compõem um grupo de medicamentos para o tratamento de doenças de prevalência no Estado. Sua aquisição e dispensação são de responsabilidade da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul - SES/RS. O fornecimento destes medicamentos está normatizado pela Portaria/SES/RS nº 670/2010 (DOE Republicada em 31/12/2010).

Como a publicação é de 2010, verifica-se a necessidade de revisão deste elenco, com base no perfil e nas necessidades atuais da população do Estado, visando maior racionalidade e eficiência administrativa, com o objetivo de aumentar o acesso aos medicamentos essenciais.

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da SES/RS elaborou um método técnico-científico de avaliação deste elenco, com o intuito de construir a Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS) com os medicamentos considerados essenciais no Estado do Rio Grande do Sul. A partir deste método, medicamentos que constam na referida Portaria são reavaliados em relação à legislação recente, com intuito de verificar se os medicamentos constam na RENAME 2022 e se são fornecidos por programas de medicamentos atuais. Também é verificado se já existe Protocolo Clínico estabelecido pelo Ministério da Saúde (MS) para a linha de cuidado em que o medicamento estaria inserido e/ou se o medicamento já foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) - em caso negativo, é realizada revisão da literatura para avaliar a evidência científica atual do medicamento para a indicação clínica em questão. Resultando em evidência favorável, será formulado o Protocolo Clínico para esta indicação terapêutica. Em caso de evidência desfavorável é elaborado o presente parecer técnico científico, para avaliação de exclusão do medicamento da REME. O fluxo de avaliação destes dados consta no Anexo 1 deste documento. Para contextualizar, neste parecer técnico leva-se em consideração também o histórico da demanda do medicamento na SES/RS, a possibilidade atual de compra e seu custo comparado às alternativas terapêuticas.

Após o preenchimento das etapas citadas acima, concluiu-se que o(s) medicamento(s) abaixo deve(m) ser avaliados pela CFT em relação à sua manutenção na REME, conforme descrito a seguir:

Parecer	<ul style="list-style-type: none"> - Cipionato de Testosterona 100mg/ml solução injetável - Undecilato de Testosterona 250mg/ml solução injetável - Propionato de testosterona + fempropionato de testosterona + isocaproato de testosterona + decanoato de testosterona (30 + 60 + 60 + 100) 250mg/ml solução injetável 1ml 												
RENAME 2022	Não												
Registro ANVISA	Sim												
Indicação	Reposição de testosterona em homens que apresentam hipogonadismo primário ou adquirido												
PCDT/MS ou outra publicação/MS	Não												
Medicamento incluído no PCDT/MS?	Não												
CID-10 contemplados no PCDT/MS	-												
Medicamentos de mesma classe farmacológica no PCDT/MS	-												
Medicamento já avaliado pela CONITEC para esta indicação?	Não												
Demanda atual	<p>A demanda atual (número de pacientes) dos medicamentos segue abaixo:</p> <p>Tabela 1. Demanda atual dos medicamentos (número de pacientes)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADMINISTRATIVO</th> <th>JUDICIAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cipionato de Testosterona 100mg/ml solução injetável</td> <td>25</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Undecilato de Testosterona 250mg/ml solução injetável</td> <td>-</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>Propionato de testosterona + fempropionato de testosterona + isocaproato de testosterona + decanoato de testosterona (30 + 60 + 60 + 100) 250mg/ml solução injetável 1ml</td> <td>-</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		ADMINISTRATIVO	JUDICIAL	Cipionato de Testosterona 100mg/ml solução injetável	25	10	Undecilato de Testosterona 250mg/ml solução injetável	-	120	Propionato de testosterona + fempropionato de testosterona + isocaproato de testosterona + decanoato de testosterona (30 + 60 + 60 + 100) 250mg/ml solução injetável 1ml	-	0
	ADMINISTRATIVO	JUDICIAL											
Cipionato de Testosterona 100mg/ml solução injetável	25	10											
Undecilato de Testosterona 250mg/ml solução injetável	-	120											
Propionato de testosterona + fempropionato de testosterona + isocaproato de testosterona + decanoato de testosterona (30 + 60 + 60 + 100) 250mg/ml solução injetável 1ml	-	0											

Histórico de demanda de anos anteriores	Tabela 2. Demanda histórica dos medicamentos entre 2017 e 2021 (número de pacientes)		
	Cipionato de Testosterona 100mg/ml solução injetável	ADMINISTRATIVO	JUDICIAL
	2017	11	17
	2018	5	19
	2019	4	18
	2020	8	17
	2021	5	13
	Undecilato de Testosterona 250mg/ml solução injetável		
	2017	-	99
	2018	-	113
	2019	-	98
	2020	-	105
	2021	-	120
	Propionato de testosterona + fempropionato de testosterona + isocaproato de testosterona + decanoato de testosterona (30 + 60 + 60 + 100) 250mg/ml solução injetável 1ml		
	2017	-	2
	2018	-	1
	2019	-	-
2020	-	-	
2021	-	-	
Situação de compra atual	<p>A SES RS não possui ata de registro de preço (ARP) para o medicamento Cipionato de Testosterona 100mg/ml neste momento. Diversas tentativas licitatórias para registro de preço foram realizadas, mas todas restaram inexitas. Em sua maioria, as tentativas restaram desertas, isto é, nenhum fornecedor participou dos certames. Considerando haver apenas 1 fornecedor registrado junto à Anvisa para fornecimento deste medicamento, mesmo a SES tendo realizado contatos diretos com o mesmo, não obtivemos sucesso nas tentativas.</p> <p>Para o medicamento Undecilato de Testosterona 250mg/ml solução injetável, a SES RS possui um histórico robusto de fornecimento para os pacientes com determinações judiciais, sendo que há ARP neste momento para este medicamento e registros desde 2015, sem problemas de licitações inexitas. Este fato torna o atendimento aos pacientes bastante exequível pela presença de instrumento que possibilite a aquisição.</p> <p>Para o medicamento Propionato de testosterona + fempropionato de testosterona + isocaproato de testosterona + decanoato de testosterona (30 + 60 + 60 + 100) 250mg/ml solução injetável 1ml, a SES RS não possui ARP, bem como nunca realizou tentativa de aquisição visto o baixo número de solicitações para este medicamento.</p>		

Custo	Tabela 3. Custo dos tratamentos				
		Valor unitário SES/RS (última ARP) R\$	Valor unitário BPS R\$	Valor unitário PMVG-CMED ICMS 0% (menor valor) R\$	Custo tratamento/mês* R\$
	Cipionato de Testosterona 100 mg/mL solução injetável 2 mL (Deposteron®)	Sem registro de aquisição	15,40**	39,55	79,11
	Undecilato de Testosterona 250 mg/mL solução injetável 4 mL	176,77	176,85	230,99	77,00
Propionato de testosterona + fempropionato de testosterona + isocaproato de testosterona + decanoato de testosterona (30 + 60 + 60 + 100) 250mg/ mL solução injetável 1 mL (Durateston®)	Sem registro de aquisição	-	7,00	10,00	
	<p>ARP = Ata de Registro de Preços; BPS = Banco de Preços em Saúde; PMVG-CMED = Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ICMS = Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços.</p> <p>*Valores calculados pelo Valor Unitário PMVG CMED ICMS 0% para 30 dias de tratamento, conforme posologias indicadas em bula: Cipionato de testosterona - 200mg a cada 14 dias; Undecilato de testosterona - 1000mg a cada 12 semanas; Durateston® - 1 mL a cada três semanas</p> <p>**Compras realizadas em 2021 em somente 2 municípios fora do Rio Grande do Sul.</p>				
Discussão	<p>O Hipogonadismo Masculino consiste na incapacidade dos testículos em produzir testosterona (deficiência androgênica) e/ou espermatozóides em níveis normais. Pode ser primário, quando acomete os testículos, ou central (secundário/terciário), quando há comprometimento em nível hipotálamo-hipofisário.</p> <p>Para elaboração do Protocolo Clínico Estadual do Hipogonadismo Masculino, foi realizada ampla busca da literatura científica, onde fica clara a robustez da evidência que aponta para a eficácia e segurança no uso da terapia de reposição de testosterona (TRT) como estratégia de tratamento farmacológico para o manejo do hipogonadismo masculino. A TRT objetiva normalizar a concentração sérica de testosterona e, dessa forma, aliviar a sintomatologia do hipogonadismo e reduzir o risco de desenvolvimento de complicações associadas à hipoprodução deste hormônio.</p> <p>A despeito da busca por revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que tenham realizado <u>comparações diretas</u> entre os diferentes produtos de testosterona, não foram identificados quaisquer estudos que cumprissem com tal critério. Elliot e colaboradores ¹ trazem resultados de uma metanálise em rede (comparação indireta), conduzida a partir dos achados dos ECRs controlados por placebo incluídos em sua revisão, que compara a eficácia dos diferentes produtos entre si, considerando seu potencial em restabelecer os níveis séricos de testosterona a partir dos níveis médios de testosterona sérica alcançados com seu uso. Nesta análise, à exceção dos comprimidos, todas as formas farmacêuticas avaliadas demonstraram superioridade em relação ao placebo, sem que tivessem sido identificadas diferenças estatísticas nas comparações entre o uso</p>				

diário de gel transdérmico nas concentrações de 1, 2 e 2,5% em relação ao uso quinzenal de 200mg de cipionato ou enantato de testosterona pela via intramuscular ¹.

Em outras palavras, as diferentes apresentações de testosterona apresentam equivalência clínica à medida em que são igualmente eficazes quando se trata da manutenção dos níveis séricos do hormônio.

Estão disponíveis, para tratamento do hipogonadismo masculino primário e central, no Brasil, medicamentos à base de testosterona nas seguintes formas farmacêuticas: (i) gel transdérmico em concentração 100 mg/g e apresentação de 5 g, e (ii) preparações para uso pela via intramuscular, destacando-se o cipionato de testosterona na concentração de 100 mg/mL e apresentação de 2 mL, um éster de longa ação, o unceciclato de testosterona na concentração de 250 mg/mL e apresentação de 4 mL, e uma terceira preparação que associa diferentes ésteres de testosterona de curta e longa ação a fim de promover efeito sustentado e duradouro (propionato de testosterona associado ao decanoato de testosterona, fempropionato de testosterona e isocaproato de testosterona 250 mg/mL apresentação de 1 mL¹).

É importante considerar que, o uso da forma farmacêutica gel pode provocar a transferência do fármaco na situação de contato direto da área onde o produto foi aplicado com a pele de outra pessoa, expondo aqueles que não têm indicação de uso de testosterona ao risco do seu uso, em especial crianças e usuárias do sexo feminino (designado ao nascimento) ^{2,3,4}, razão que corrobora com a não recomendação desta forma farmacêutica no Protocolo Clínico Estadual.

Portanto, para fins de decisão sobre qual será o produto a ser recomendado como TRT no Protocolo Clínico Estadual, dentre as formas farmacêuticas injetáveis, foram considerados os custos, a demanda dos produtos na SES/RS e a posologia de cada produto (conforme indicação em bula), a fim de se decidir pelo produto com melhor perfil farmacológico no que se refere à segurança dos usuários, e sustentabilidade econômica do ponto de vista do financiador.

Ainda, considera-se que o produto Cipionato de Testosterona 100mg/ml solução injetável 2ml (Deposteron®) encontra-se com dificuldade de aquisição, o que na prática torna incerto o atendimento aos pacientes.

Além disso, não foi encontrado registro de compra por órgãos públicos, no Banco de Preços em Saúde, do produto Propionato de testosterona + fempropionato de testosterona + isocaproato de testosterona + decanoato de testosterona (30 + 60 + 60 + 100) 250mg/ml solução injetável 1ml (Durateston®) nos últimos 18 meses, o que demonstra alguma dificuldade ou menor interesse na aquisição deste medicamento por parte dos órgãos públicos.

Já a apresentação undecilato de testosterona (solução injetável 250 mg/mL) é historicamente demandada pela via judicial, e há registro regular de compra pela SES desde o ano de 2015, o que demonstra melhor disponibilidade e facilidade de acesso no mercado nacional para atendimento aos pacientes. Este fármaco possui 4 opções disponíveis no mercado brasileiro atualmente, inclusive de medicamento genérico:

¹ Conforme consulta aos medicamentos regularizados no site da ANVISA em 28/03/2022.

	<p>PRINCÍPIO ATIVO: UNDECILATO DE TESTOSTERONA</p> <table border="1"> <tr> <td>538912050015813</td> <td>NEBIDO (BAYER)</td> <td>250 MG/ML SOL INJ CT AMP VD AMB X 4 ML (PORT 344/98 LISTA C5)</td> </tr> <tr> <td>508019010124906</td> <td>UNDECILATO DE TESTOSTERONA (EUROFARMA S)</td> <td>250 MG/ML SOL INJ IM CT AMP VD AMB X 4 ML</td> </tr> <tr> <td>508018090122504</td> <td>HORMUS (EUROFARMA S)</td> <td>250 MG/ML SOL INJ IM CT AMP VD AMB X 4 ML</td> </tr> <tr> <td>542620010011907</td> <td>ATESTO (SUPERA FARMA S S.A)</td> <td>250 MG/ML SOL INJ IM CT AMP VD AMB X 4 ML</td> </tr> </table> <p>Esta apresentação inclusive tem perfil posológico mais confortável aos pacientes, ou seja, a aplicação é realizada a cada 3 meses. Além disso, a demanda deste medicamento (pela via judicial) apresenta-se maior que a dos demais produtos.</p> <p>Conclusão:</p> <p>Conclui-se pela escolha do Undecilato de Testosterona 250mg/ml solução injetável 4ml para constar no Protocolo Clínico Estadual de Hipogonadismo Masculino, por conta das atuais dificuldades para aquisição dos demais produtos, além do seu perfil posológico mais favorável. A substituição do cipionato (atualmente contemplado no elenco de Medicamentos Especiais) pelo undecilato de testosterona possibilitará o atendimento dos usuários com hipogonadismo masculino, sem incremento orçamentário.</p> <p>Em relação ao preço, se não houvessem os fatores mercadológicos, o Durateston® seria o produto de menor custo. Porém, a dificuldade de aquisição deste item dificultaria o acesso ao medicamento se este fosse selecionado para constar no Protocolo Clínico.</p> <p>Lembramos que estes detalhes sobre o mercado e a disponibilidade dos medicamentos podem ser revistos quando necessário, sendo que a apresentação disponibilizada através do Protocolo Clínico poderá ser alterada com o medicamento disponível no momento, conforme necessidade.</p>	538912050015813	NEBIDO (BAYER)	250 MG/ML SOL INJ CT AMP VD AMB X 4 ML (PORT 344/98 LISTA C5)	508019010124906	UNDECILATO DE TESTOSTERONA (EUROFARMA S)	250 MG/ML SOL INJ IM CT AMP VD AMB X 4 ML	508018090122504	HORMUS (EUROFARMA S)	250 MG/ML SOL INJ IM CT AMP VD AMB X 4 ML	542620010011907	ATESTO (SUPERA FARMA S S.A)	250 MG/ML SOL INJ IM CT AMP VD AMB X 4 ML
538912050015813	NEBIDO (BAYER)	250 MG/ML SOL INJ CT AMP VD AMB X 4 ML (PORT 344/98 LISTA C5)											
508019010124906	UNDECILATO DE TESTOSTERONA (EUROFARMA S)	250 MG/ML SOL INJ IM CT AMP VD AMB X 4 ML											
508018090122504	HORMUS (EUROFARMA S)	250 MG/ML SOL INJ IM CT AMP VD AMB X 4 ML											
542620010011907	ATESTO (SUPERA FARMA S S.A)	250 MG/ML SOL INJ IM CT AMP VD AMB X 4 ML											
<p>Recomendação</p>	<p>Diante do exposto, os membros da Comissão de Farmácia e Terapêutica da SES/RS, em reunião realizada no dia 24 de outubro de 2022, deliberaram recomendar a incorporação da apresentação <u>Undecilato de testosterona (solução injetável 250 mg/mL)</u> e a exclusão da apresentação <u>Cipionato de Testosterona 100mg/ml solução injetável 2ml</u> como opção terapêutica dentre os Medicamentos Especiais, no Protocolo Clínico de Hipogonadismo Masculino, no âmbito da SES/RS.</p>												
<p>Referências</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Elliott J, Kelly SE, Millar AC, Peterson J, Chen L, Johnston A, Kotb A, Skidmore B, Bai Z, Mamdani M, Wells GA. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ Open</i>. 2017 Nov 16;7(11):e015284. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015284. PMID: 29150464; PMCID: PMC5701987 2. de Ronde W. Hyperandrogenism after transfer of topical testosterone gel: case report and review of published and unpublished studies. <i>Human Reproduction</i>. 1o de fevereiro de 2009;24(2):425–8. 3. Miller MG, Rogol AD, ZumBrunnen TL. Secondary exposure to testosterone from patients receiving replacement therapy with transdermal testosterone gels. <i>Current Medical Research and Opinion</i>. 1o de fevereiro de 2012;28(2):267–9. 4. Rolf C, Knie U, Lemnitz G, Nieschlag E. Interpersonal testosterone transfer after topical application of a newly developed testosterone gel preparation: Interpersonal testosterone transfer after testosterone gel application. <i>Clinical Endocrinology</i>. maio de 2002;56(5):637–41. 												

Porto Alegre, outubro de 2022.

Anexo 1. Fluxograma do método de avaliação dos medicamentos

