

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Pegvisomanto para o tratamento da Acromegalia

Janeiro de 2013

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 18

2012 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGTIS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1. A DOENÇA	5
2. A TECNOLOGIA	11
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	12
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	25
5. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	25
6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	33
7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	33
8. CONSULTA PÚBLICA.....	34
9. DELIBERAÇÃO FINAL.....	35
10. DECISÃO.....	35
11. REFERÊNCIAS	36

1. A DOENÇA

Definição

A acromegalia é uma doença rara, debilitante e desfigurante, decorrente do excesso de produção do hormônio do crescimento (GH) e, conseqüentemente, do fator de crescimento semelhante à insulina (insulin-like growth factor I - IGF-I), que leva a um crescimento excessivo do esqueleto e dos tecidos moles. Está associada com um aumento da mortalidade e redução da qualidade de vida dos pacientes.

Fisiopatologia

A acromegalia é causada na grande maioria dos casos pela produção excessiva de hormônio de crescimento (GH) por adenomas de hipófise (1). Mais raramente a acromegalia é decorrente de uma secreção aumentada de “hormônio liberador de hormônio do crescimento” (GHRH - Growth hormone releasing hormone) pelo hipotálamo ou por um tumor extra-hipofisário produtor de GHRH ou, menos frequentemente, GH.

O GH atua via receptores de GH (GHR) localizados principalmente no fígado e cartilagens, mas também em muitos outros tecidos(2). A ligação do GH ao GHR leva à síntese e secreção de IGF-1 que medeia a ação do GH.

Quadro Clínico

As alterações mais comumente observadas nos pacientes são: alargamento das estruturas da face (particularmente do nariz) e protuberância da mandíbula, aumento dos pés e mãos, espessamento e enrugamento da pele, transpiração excessiva, rouquidão, cansaço, fraqueza muscular e dores articulares. Complicações comuns são o diabetes melito e a hipertensão arterial.

Além disso, os pacientes podem apresentar sinais e sintomas decorrentes da expansão e compressão do adenoma hipofisário secretor de GH sobre as estruturas vizinhas (cefaléia, alterações visuais, dor facial, hipopituitarismo ou hiperprolactinemia), que estão presentes com frequência, visto que cerca de 80% dos pacientes apresentam macroadenoma no momento do diagnóstico (3).

Os pacientes portadores da doença têm um risco elevado de mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares e respiratórias. O risco de morte para doentes não tratados é duas vezes maior quando em comparação com pessoas da mesma idade e sexo(4).

Diagnóstico

O caráter insidioso da acromegalia e a falta de conhecimento por parte da população fazem com que o diagnóstico seja frequentemente realizado cerca de 10 anos após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas(5).

Um diagnóstico mais precoce poderia evitar o surgimento das complicações cardiovasculares, respiratórias e neoplásicas, principais responsáveis pelo aumento de mortalidade na acromegalia(6-8).

O diagnóstico é realizado por meio da medida sérica do GH e do nível de glicemia após um teste de sobrecarga oral de glicose. Estas medidas são feitas, pois existe uma relação inversa entre os níveis circulantes de GH e glicose. Como resposta a uma sobrecarga de 75 g de glicose oral, indivíduos normais apresentarão uma supressão do GH com níveis inferiores a 1 $\mu\text{m/L}$ (3 ng/ml).

Em pacientes com acromegalia, os níveis de IGF-1 estão elevados de 3 a 10 vezes. Os níveis normais variam de 125 – 460 ng/ml dependendo da idade do paciente e do ensaio utilizado.

Níveis elevados de IGF-1 e uma não supressão do GH abaixo de 1mU/L durante o teste de sobrecarga oral com 75 g de glicose caracterizam a hipersecreção do GH.

A ressonância nuclear magnética (RNM) com contraste é o método de eleição na determinação da fonte de excesso de GH. Adenomas com mais de 2 mm de diâmetro podem ser identificados assim como as características da lesão (dimensão, invasividade, contiguidade com trato óptico)(9;10). Dado o intervalo de tempo para evolução da doença, a maior parte dos pacientes em nosso meio apresenta um macroadenoma (>10mm diâmetro) no momento do diagnóstico. Como já colocado acima, em raros casos fontes ectópicas de secreção de GH ou GHRH podem ser identificadas através de RNM de tórax e abdome(11).

Prognóstico

Em metanálise publicada(12), a média ponderada da taxa de mortalidade para pacientes com acromegalia foi de 1,72 (CI 95% variando de 1,62 a 1,83). Uma análise de meta-regressão demonstrou melhora da sobrevida em estudos mais recentes, presumivelmente em decorrência de modalidades de tratamento mais modernas (incluindo cirurgia transesfenoidal) e critérios mais restritos de cura, mas mesmo em estudos mais recentes existe um aumento da mortalidade de 32% para todas as causas de morte em pacientes com acromegalia.

Pacientes com níveis séricos de GH abaixo de 2,5ng/ml após tratamento tem uma taxa de mortalidade próxima ao esperado para faixa etária e sexo 1,1 (CI 95% 0,9 a 1,4), em comparação a uma taxa de 1,9 (95% CI 1,5 a 2,4) para aqueles com GH >2,5 ng/ml(13). De maneira similar, níveis normais de IGF-1 para a idade e sexo no último segmento após o tratamento estão associados com uma taxa de mortalidade padronizada de 1,1 (CI 95% 0,9 a 1,4) comparada com uma taxa de 2,5 (CI 95% 1,6 a 4,0) para aqueles com níveis de IGF-1 aumentados.

Epidemiologia

A acromegalia é uma doença incomum sendo a sua incidência de aproximadamente 3 casos por milhão de pessoas por ano em estudos conduzidos na Europa e Estados Unidos(8). Em estudos de prevalência realizados na Europa, a prevalência varia de 40 a 70 casos por milhão de habitantes(14;15).

Ocorre com igual freqüência em ambos os sexos e pode ser diagnosticada em qualquer idade, sendo mais comum entre os 30 e 50 anos de idade(15).

Segundo avaliação do demandante, no Brasil, levando-se em consideração uma população de 190 milhões de habitantes, estima-se a ocorrência anual de cerca de 570-760 novos casos de acromegalia (incidência), totalizando 7.600-13.300 casos (prevalência).

Tratamento

A acromegalia está associada com um aumento da mortalidade e redução da qualidade de vida. A morbidade e mortalidade da doença estão correlacionadas com os níveis de GH e, desta forma, a utilização de terapias eficientes é importante.

O tratamento pode ser feito por meio de cirurgia, radioterapia ou uso de medicamentos. É chamado de tratamento primário aquele usado como primeiro tratamento (em geral com o intuito de controlar a doença em longo prazo). O tratamento secundário tem como objetivo o controle da doença naqueles pacientes não compensados após realização de tratamento primário.

A cirurgia é o tratamento de primeira escolha em muitos centros. A obtenção de níveis de GH abaixo de 1ug/l durante um teste de tolerância oral à glicose e níveis normais de IGF-1 para a idade e o sexo varia de 34% a 74% para os microadenomas e de 26% a 68% para os macroadenomas após cirurgia. Desta forma, muitos pacientes irão necessitar de terapias adicionais. A radioterapia pode também ser utilizada em alguns

pacientes com tumor recorrente ou persistente após a cirurgia(8), no entanto, esta forma de terapia pode estar associada com aumento da mortalidade(16;17).

Nos pacientes onde estes tratamentos são inapropriados ou não obtiveram sucesso, estão indicados os tratamentos medicamentosos.

No entanto, a terapia medicamentosa primária deve ser considerada para casos selecionados(18-21): ausência de sinais de hipertensão intracraniana severa; baixo risco de diminuição visual pelo tumor; alto risco cirúrgico/ comorbidades graves; pacientes que recusam cirurgia; baixa possibilidade de cura cirúrgica (ex. invasão do seio cavernoso); necessidade de preservação da hipófise anterior (ex. fertilidade).

Estão disponíveis 3 classes de medicamentos: agonistas dopaminérgicos, análogos da somatostatina e antagonistas do receptor do GH. Para a atuação das duas primeiras classes de medicamentos, é necessária a presença de receptores funcionais específicos no adenoma hipofisário secretor de GH; já a ação do antagonista do receptor do GH independe das características moleculares do adenoma, pois atua bloqueando a ação do GH a nível periférico.

Os agonistas dopaminérgicos foram a primeira classe de drogas usadas no tratamento da acromegalia. Os dois agonistas dopaminérgicos disponíveis para uso na prática clínica são a bromocriptina e a cabergolina. No entanto, os resultados observados com estas drogas são inferiores aos obtidos com os análogos da somatostatina.

Os dois análogos da somatostatina disponíveis para uso na prática clínica são a octreotida e a lanreotida. Esta classe de medicamento foi introduzida para uso clínico em 1980 e atua principalmente sobre o receptor de somatostatina tipo 2 (SSTR-2) - a somatostatina atua como um regulador da função endócrina, inibindo a secreção de hormônios como o de crescimento (GH).

Os análogos da somatostatina estão disponíveis em formulações de curta e longa duração, sendo esta última a mais utilizada atualmente na prática clínica. A formulação de curta duração da octreotida é frequentemente usada para avaliar a tolerabilidade do paciente ao fármaco, antes de iniciar o uso da formulação de longa duração de ação.

As formulações de depósito da lanreotida (lanreotida SR – sustained release) e da octreotida (octreotida LAR – long-acting repeatable) foram desenvolvidas pela incorporação do medicamento em microesferas. Estas preparações propiciam níveis plasmáticos efetivos por aproximadamente 10-14 e 28 dias após injeção muscular única para a lanreotida e octreotida, respectivamente.

A lanreotida autogel é uma preparação aquosa da lanreotida de liberação prolongada que é administrada por injeção em subcutâneo uma vez a cada 28 a 56 dias.

No Brasil, atualmente, as formas de longa duração disponíveis são a octreotida LAR (long acting release) e lanreotida Autogel. No que se refere ao SUS, até o momento a lanreotida autogel não entra na lista de fármacos autorizados para utilização.

Vale ressaltar que alguns tumores podem não expressar qualquer subtipo de SSTR (Reubi - 1989) ou expressar receptores com mutações (Ballar – 2001 - Mutation on somatostatin). Assim, tumores com menor expressão destes receptores ou com expressão de receptores com mutações inativadoras tendem a mostrar resistência parcial ou total à terapia farmacológica com análogos da somatostatina.

O primeiro e, até o momento, único medicamento pertencente à classe dos antagonistas do receptor de GH é o pegvisomanto (Somavert®).

O pegvisomanto representa uma nova classe de droga, pois sua ação é independente das características do tumor produtor de GH, encontrando-se disponível para aplicação subcutânea uma vez ao dia (10 mg, 15 mg e 20 mg). Todas as modalidades convencionais de tratamento atuam no adenoma hipofisário visando a diminuição da produção de GH e o controle do crescimento tumoral, e dependem, portanto, de tamanho tumoral, ressecabilidade cirúrgica, radiosensibilidade e expressão de receptores de dopamina e somatostatina. As variações nestes parâmetros explicam o amplo espectro de resultados observados com estas modalidades de tratamento. Em contraste, o antagonista do GHR, pegvisomanto, atua inibindo a ação do GH nos seus receptores em todos os tecidos, levando à redução da produção de IGF-I, mas não à redução do tamanho do tumor (Parkinson - 2003). A dose do pegvisomanto deve ser titulada para que os níveis de IGF-I fiquem no meio da faixa normal para idade, evitando-se assim a instalação de uma deficiência deste hormônio.

A administração de pegvisomanto cursa com aumento nos níveis séricos de GH tanto por aumento na sua secreção (baseado em mecanismos de retro-alimentação negativa, associados à redução dos níveis de IGF-I), como pelo alto grau de homologia entre esta molécula e o GH endógeno dosado. Dosagens dos níveis séricos de GH, portanto, não devem ser usadas como parâmetro em pacientes que façam uso de pegvisomanto (Parkinson - 2003).

Alguns trabalhos demonstram a capacidade do pegvisomanto em normalizar os níveis de IGF-I nos acromegálicos refratários a outras modalidades terapêuticas (Van Der Lely 2001, Herman-Bonert 2000, Drake 2001). Desta forma, o pegvisomanto parece ter papel fundamental para os acromegálicos que não normalizaram os níveis séricos de IGF-I após o tratamento cirúrgico (com ou sem radioterapia associada) e que apresentaram resistência ou intolerância aos análogos da somatostatina (Clemmons 2003). Os estudos com esses análogos demonstram que os índices de controle da doença com estas medicações giram em torno de 60 a 65%; portanto, com isso, há por volta de 35% a 40% de pacientes que não respondem à única terapia medicamentosa

disponível e ficam sem tratamento. Até o pegvisomanto estar disponível comercialmente, estes pacientes ficavam sem tratamento adequado e sujeitos a todas as complicações da acromegalia e à diminuição das suas expectativas de vida. Além disso, o pegvisomanto tem como potencial indicação pacientes que desenvolvem diabetes mellitus com o uso da octreotida de liberação prolongada.

O pegvisomanto encontra-se disponível para aplicação subcutânea uma vez ao dia. As apresentações são ampolas de 10 mg, 15 mg e 20 mg. Com incrementos de 5 mg na dose diária a cada 4-6 semanas, titula-se a dose do pegvisomanto até normalização dos níveis séricos de IGF-I.

No Brasil, de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, o uso do pegvisomanto está indicado para pacientes em que não foi possível o controle bioquímico da doença com análogos da somatostatina em dose máxima isoladamente ou em combinação com cabergolina ou para pacientes intolerantes aos análogos da somatostatina (vieira neto 2011).

O esquema de tratamento para acromegalia está apresentando na figura 1, abaixo.

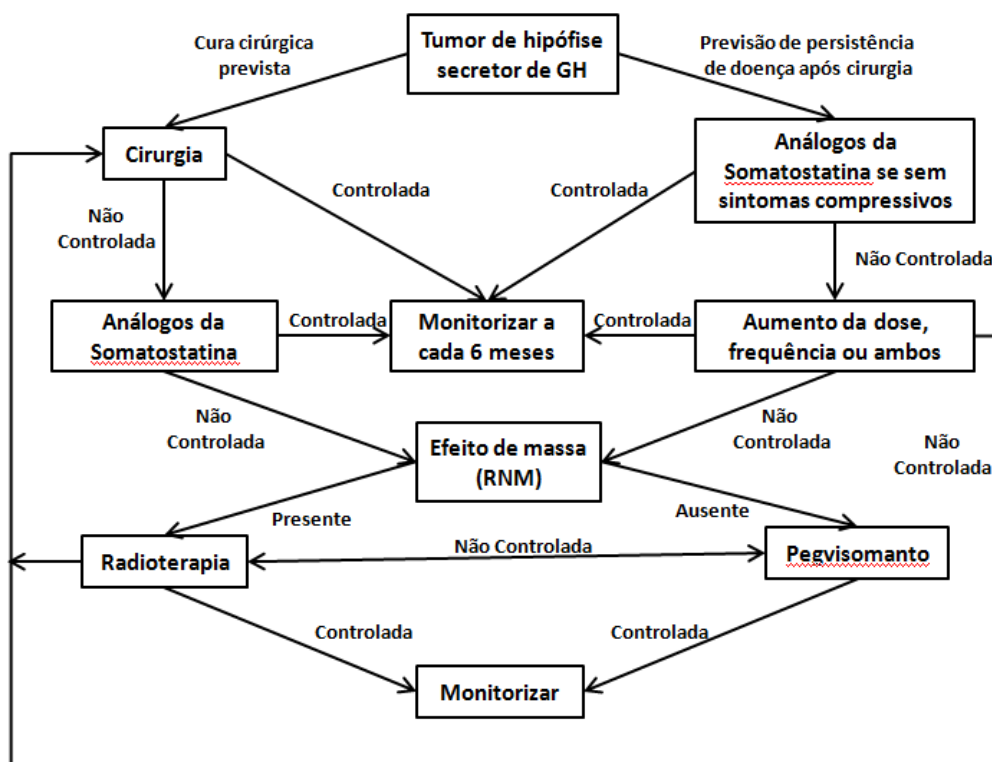


FIGURA 1: ESQUEMA DE TRATAMENTO PROPOSTO POR MELMED E COL.(22)

2. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento.

Nome do princípio ativo: Pegvisomanto

Nome comercial: Somavert®

Fabricante: Pfizer

Data da demanda: 13/04/2012

Registro na ANVISA: 04/2005

Indicação aprovada na ANVISA:

Somavert® (pegvisomanto) é indicado para o tratamento da acromegalia em pacientes que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou à radioterapia e para aqueles pacientes cujo tratamento médico com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações séricas de IGF-I ou não foi tolerado.

Posologia: 10 a 15 mg subcutâneo 1 vez ao dia. Dose de ataque de 80 mg com doses diárias iniciais de 10 mg com ajustes de 5mg a cada 4 a 6 semanas até dose máxima de 30 mg. Ajustes de dose apropriados devem ser feitos aumentando-se 5 mg/dia a fim de manter a concentração sérica de IGF-I dentro do intervalo normal ajustado para a idade, aliviando os sinais e sintomas da acromegalia.

Tempo de tratamento: Enquanto houver resposta ao tratamento.

Contraindicações: Somavert® (pegvisomanto) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da fórmula. Somavert® não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Somavert® não deve ser utilizado durante a lactação sem orientação médica.

Eventos adversos: Os eventos adversos mais frequentes atribuídos ao pegvisomanto foram alterações em testes de função hepática e reações no local da injeção. Aumento no tamanho do tumor foi relatado em alguns pacientes (23) - ACROSTUDY. O uso concomitante (ao mesmo tempo) de Somavert® e insulina ou hipoglicemiantes orais (medicamentos utilizados por diabéticos que reduzem o açúcar no sangue) revelou risco de hipoglicemia (redução dos níveis de açúcar no sangue).

Valor proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Valor proposto para incorporação
--------------	----------------------------------

Pegvisomanto 15 mg (caixa com 30 ampolas)	R\$7.136,52 (R\$237,88 por ampola)
---	------------------------------------

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Laboratórios Pfizer Ltda./Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

O demandante realizou busca de estudos que avaliaram o pegvisomanto no tratamento da acromegalia. Foram realizadas buscas eletrônicas no Registro Cochrane Central de Ensaio Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, até setembro de 2011), The Cochrane Library (Número 8, 2011), MEDLINE via Pubmed (setembro de 2011), LILACS (setembro de 2011) e EMBASE (setembro de 2011). Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas e através do contato com especialistas da área.

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia acima descrita e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em critérios de qualidade e indicadores metodológicos e classificados conforme sugestão das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Departamento de Ciência e Tecnologia.

Foi conduzida busca sistemática por metanálises, revisões sistemáticas, ensaios controlados randomizados, ensaios clínicos controlados e análises econômicas. A análise dos dados foi conduzida de acordo com metodologia apropriada para revisões sistemáticas, privilegiando as evidências de maior qualidade. Para a revisão de análises econômicas e políticas de cobertura, uma síntese narrativa dos documentos foi realizada. A avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade do pegvisomanto no tratamento da acromegalia, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), foi conduzida através uma simulação de Monte Carlo, composta por uma fração em árvore de decisão e fração em ciclos de Markov, para simular o tratamento da acromegalia com pegvisomanto ou com melhor tratamento suporte em pacientes com doença não controlada, respeitando as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde, associada a uma análise de impacto orçamentário.

Revisão de Eficácia e Segurança

Foram selecionados 14 estudos, sendo uma revisão sistemática, três ensaios clínicos e 10 estudos observacionais. Os ensaios clínicos, assim como os estudos observacionais demonstram eficácia do pegvisomanto no controle da doença, avaliada de acordo com diretrizes atuais pelos níveis séricos de IGF-I, avaliados em todos os estudos. O tratamento também se mostra seguro, com raros eventos considerados graves, como elevação das transaminases, que podem levar à descontinuação do tratamento.

Dentre estes estudos apresentados pelo demandante vale ressaltar alguns:

A única **revisão sistemática** encontrada na revisão da literatura foi publicada em 2009 e abrange um período de busca até 2007. Esta revisão avaliou a efetividade clínica e a custo-efetividade do pegvisomanto para o tratamento da acromegalia e incluiu um ensaio clínico randomizado e 17 estudos não randomizados(24). Esta revisão observa que houve melhora reportada em termos de sinais e sintomas da doença, como edema de tecidos moles, artralgia, cefaleia, transpiração excessiva e fadiga. Além disso, o pegvisomanto demonstrou redução e rápida normalização dos níveis de IGF-I na maioria dos pacientes. Os níveis de GH apresentaram aumento de aproximadamente duas vezes. O tamanho tumoral permaneceu inalterado em análise de curto prazo. A análise do perfil de segurança foi favorável, havendo somente o registro de algumas descontinuações por aumento de enzimas hepáticas. A revisão sistemática conclui que o pegvisomanto é efetivo em melhorar os níveis de IGF-I e que existe melhora nos sintomas da doença.

Com relação a esta revisão sistemática, que discutiremos a seguir na seção sobre “INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES”, ela é resultado de uma análise originalmente realizada por Connock, e cols. para o “West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTAC (Department of Public Health and Epidemiology The University of Birmingham)” e que tem como principal conclusão: *“Pegvisomant (PEG) is highly effective for improving patients' IGF-1 level. Signs and symptoms of disease improve but evidence is lacking about long term effects on improved signs and symptoms of disease, quality of life, patient compliance and safety. Economic evaluation indicated that if current standards (UK) for determining cost-effectiveness of therapies were to be applied to PEG it would be considered not to represent good value for money.”* **PEG é altamente efetivo na melhora dos níveis de IGF-1. Sinais e sintomas da doença melhoram, porém faltam evidências no que concerne aos efeitos a longo prazo sobre estes sinais e sintomas, à qualidade de vida, à aderência dos pacientes ao tratamento e à segurança. As avaliações econômicas indicam que se os padrões atuais do Reino Unido para determinar a custo-efetividade forem aplicados para o PEG, o medicamento não será considerado custo-efetivo.**

Além desta revisão sistemática, o demandante apresenta **três ensaios clínicos** selecionados que avaliaram os pacientes por períodos de 12 a 40 semanas. Estes ensaios são descritos a seguir:

Trainer e colaboradores, em 2000(25), publicaram um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego, com 12 semanas de duração, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do pegvisomanto em pacientes com acromegalia, submetidos previamente a tratamento cirúrgico e/ou radioterapia e tratamento prévio com octreotida por pelo menos 6 meses, sem controle adequado da doença. Foram formados 4 grupos: placebo e pegvisomanto nas doses diárias de 10mg, 15mg ou 20mg, com administração subcutânea. Após 12 semanas de tratamento, houve redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$) no nível sérico de IGF-I em todos os grupos com tratamento ativo quando comparados ao placebo. Além do decréscimo médio nos valores de IGF-I, foi observada a normalização deste marcador em 10%, 54%, 81% e 89% dos pacientes nos grupos placebo, pegvisomanto 10 mg/dia, 15 mg/dia e 20 mg/dia, respectivamente ($p < 0,001$ para todas as comparações versus placebo). O escore total de sinais e sintomas de acromegalia também foi reduzido em todos os 3 grupos em tratamento ativo, de forma estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$). A incidência de eventos adversos reportados foi semelhante entre o grupo placebo e os grupos com tratamento ativo. O estudo conclui que o pegvisomanto é eficaz na redução dos níveis de IGF-I e no quadro clínico de pacientes com acromegalia e apresenta perfil de segurança favorável.

Com relação a este ensaio clínico, vale destacar o curto período de seguimento dos pacientes (12 semanas) o que dificulta estabelecer os efeitos do medicamento, tanto benéficos quanto deletérios, a longo prazo.

Em ensaio clínico randomizado, aberto, com grupos paralelos, multicêntrico, e duração de 40 semanas, Trainer e cols.(26) avaliaram a eficácia e segurança do pegvisomanto administrado de forma isolada ou em associação com octreotida de longa duração em pacientes que falharam ao tratamento prévio com octreotida. Todos os pacientes incluídos ($n=84$) foram previamente submetidos a tratamento cirúrgico e/ou radioterapia e receberam octreotida de longa duração por pelo menos 6 meses antes do recrutamento. Na semana 40, 56% e 62%, respectivamente apresentaram variações normais da concentração de IGF-I. O mesmo foi observado para 60% e 73%, respectivamente, em qualquer momento do estudo. Foram observadas melhoras em ambos os grupos na pontuação média total do “acromegaly signs and symptoms”. Os valores passaram de 12 no início do tratamento para 3,2 (IC 95%: -6 a -0,4) para o grupo de monoterapia e de 14,9 para 3,8 (IC 95%: -7 a -0,6) no grupo de terapia combinada. A diferença na pontuação entre os grupos na semana 40 foi de -0,7

(IC 95%: -4,5 a 3,1). Também foi observada melhora para ambos os grupos na avaliação da qualidade de vida, medida através do ACROAQoL. Os níveis de glicemia em jejum, na semana 40, foram significativamente menores no grupo de monoterapia do que no grupo de terapia combinada (-0,08mmol/l; IC 95%: -1,16 a -0,53). No mesmo período, os níveis de hemoglobina glicada (HbA1C), diminuíram somente no grupo de monoterapia com pegvisomanto.

Este ensaio clínico, apesar de abordar período mais longo que o anterior, também avalia os efeitos do medicamento por período relativamente curto (40 semanas).

Barkan e colaboradores, em 2005(27), publicaram um ensaio multicêntrico, aberto, com 32 semanas de duração, com o objetivo de avaliar os níveis de IGF-I, controle glicêmico e segurança, especialmente função hepática e crescimento tumoral. Cinquenta e três pacientes com acromegalia, previamente tratados com octreotida de longa duração, foram incluídos no estudo e receberam 10 mg diários de pegvisomanto, sofrendo ajustes posteriores na dose, se necessário. Após o período de tratamento com pegvisomanto, os níveis de IGF-I estavam normalizados em 78% dos pacientes; a glicemia de jejum mediana e hemoglobina glicada (HbA1c) sofreram redução (-1,4 mmol/L e -0,4%, respectivamente; $p \leq 0,0001$ para ambos). O volume mediano tumoral da hipófise não sofreu alteração, embora o tumor tenha apresentado crescimento em dois pacientes com macroadenoma. O estudo conclui que a conversão de octreotida de longa duração para pegvisomanto foi eficaz e seguro. Sugere ainda que a melhora no controle glicêmico faz com que este tratamento deva ser considerado em pacientes com acromegalia e diabetes melito associado.

Este ensaio clínico também avaliou os pacientes por período relativamente curto (32 semanas) e foi mais focado na questão dos níveis glicêmicos.

Entre os estudos observacionais, destacam-se o ACROSTUDY e o GPOS. O primeiro, um estudo de vigilância multicêntrico internacional, com o objetivo de acompanhar pacientes com acromegalia tratados com pegvisomanto, monitorando a eficácia e segurança em longo prazo do tratamento gerou 3 publicações referentes ao acompanhamento destes pacientes(23;28;29). Em relato de 5 anos (duração média do tratamento de 3,31 anos, com duração máxima de 10,38 anos), cerca de 90% dos pacientes faziam uso de pegvisomanto uma vez ao dia, e 67% estavam em monoterapia. A normalização do IGF1 foi observada em cerca de 70% dos pacientes. Os eventos adversos mais frequentes atribuídos ao pegvisomanto foram alterações em testes de função hepática e reações no local da injeção. O segundo estudo de vigilância, observacional, multicêntrico (German Pegvisomant Observational Study - GPOS) teve como objetivo monitorar a eficácia e segurança do tratamento em longo prazo com pegvisomanto(30-33). Os níveis absolutos de IGF-I diminuíram

de $526 \pm 232 \mu\text{l}$ no início do tratamento, para $303 \pm 170 \mu\text{l}$ em 6 meses, $276 \pm 146 \mu\text{l}$ em 12 meses e $288 \pm 176 \mu\text{l}$ em 24 meses. No início do tratamento 11,9% dos pacientes apresentavam níveis normais de IGF-I, após 6 meses 64,4% dos pacientes apresentavam valores normais, o mesmo em 70,9% após 12 meses e 76,3% após 24 meses.

Um aspecto importante a ser ressaltado no ACROSTUDY é a obtenção de uma normalização dos níveis de IGF-1 em 70% dos pacientes, o que contrasta com estudos iniciais que obtiveram normalização deste parâmetro em até 97%(34).

Dois estudos selecionados relatam desfechos cardiovasculares. Pivonello e cols.(35) demonstraram queda na prevalência de insuficiência cardíaca de 76% para 8% após 18 meses de tratamento e conclui que o tratamento em longo prazo com pegvisomanto leva à melhora da cardiomiopatia acromegálica através da redução da hipertrofia cardíaca e aumento das funções sistólica e diastólica, e, conseqüentemente, reverte total ou parcialmente a insuficiência cardíaca. De Martino e cols.(36) concluíram que o tratamento em longo prazo com pegvisomanto induz a uma pequena redução no espessamento da carótida e a um significativo aumento na função vascular da artéria braquial em pacientes com acromegalia, resistentes aos análogos da somatostatina.

Nestes dois estudos devemos considerar o pequeno tamanho amostral 12 e 10 pacientes, respectivamente.

Trabalho de extensão ao de Trainer e cols.(25), relata o resultado da avaliação da eficácia e segurança do tratamento com pegvisomanto em 152 pacientes com acromegalia, em doses na faixa de 10 a 40 mg por dia, tratados por até 18 meses. Nos pacientes tratados por pelo menos 12 meses, 97% obtiveram normalização do IGF-I para idade e sexo, não havendo sinais de perda de eficácia com o uso prolongado (taquifilaxia)(34). Este e outros trabalhos demonstram a capacidade do pegvisomanto em normalizar os níveis de IGF-I nos acromegálicos refratários a outras modalidades terapêuticas. A dose média que demonstrou eficácia na melhora dos sintomas clínicos utilizada nos estudos foi de 15 a 20 mg/dia(37;38).

Marazuela e cols.(39) averiguaram a eficácia do pegvisomanto como monoterapia em 44 pacientes acromegálicos (27 do sexo feminino e 17 do sexo masculino) resistentes aos análogos da somatostatina. Quarenta e dois pacientes foram submetidos à cirurgia e 27 à radioterapia (15 do sexo feminino e 12 do sexo masculino). Normalização do IGF-I ocorreu em 84% dos pacientes. A dose média de pegvisomanto foi de $17 \pm 7 \text{ mg/dia}$ ($0,21 \pm 0,088 \text{ mg/kg}$). Não foi observada correlação entre a redução ou normalização dos níveis de IGF-I com idade ou níveis de GH e IGF-I pré-tratamento. Entretanto, o percentual médio

de redução do IGF-I com o tratamento foi mais pronunciado entre os homens quando comparado às mulheres (-70 ± 7 versus $-53\pm 21\%$, respectivamente). Além disso, o percentual de controle foi maior no sexo masculino (100% versus 74%), utilizando-se uma dose média corrigida pelo peso menor (0,19 mg/kg versus 0,24 mg/kg). O percentual médio de redução do IGF-I foi maior no grupo que recebeu radioterapia ($-65\pm 18\%$ versus $-53\pm 19\%$). Embora não estatisticamente significativo, a dose do pegvisomanto /kg de peso necessária para normalização dos níveis de IGF-I foi menor entre os pacientes submetidos à radioterapia (0,19 mg/kg versus 0,24 mg/kg). Treze pacientes (29%) eram diabéticos e todos obtiveram redução importante da hemoglobina glicosilada (redução média de $8,5\pm 2,2\%$ para $6,3\pm 1,4$). A dose média de insulina reduziu de 48 para 21 unidades/dia. Três pacientes (7%) desenvolveram lipohipertrofia no local da aplicação. Dois pacientes (5%) referiram cefaléia, o que levou a suspensão da droga em um deles. Elevação de transaminases > 3 vezes o limite superior da normalidade ocorreu em dois acromegálicos (5%). Aumento do volume tumoral foi observado em três pacientes entre os meses 15 e 25 após início do pegvisomanto. Nenhum desses pacientes tinha apresentado redução de volume tumoral durante a terapia com análogo da somatostatina.

Parkinson e cols. mostraram que, em contraste à octreotida, o pegvisomanto não interfere com a tolerância à glicose em voluntários normais(40). Van der Lely e cols. e Rose e cols. mostraram que nos acromegálicos, o uso de pegvisomanto está associado a reduções significativas da insulinemia e glicemia de jejum, bem como diminuição da resistência insulínica calculada pela equação de HOMA(34;41). Esta melhora foi independente de mudanças no peso corporal ou atividade física(41).

Alguns estudos, além de mostrar a eficácia do pegvisomanto no controle bioquímico da doença, avaliaram seu efeito sobre o metabolismo dos carboidratos. Drake e cols.(42) compararam a sensibilidade à insulina em sete pacientes com doença ativa que migraram da terapia com octreotida de liberação prolongada para pegvisomanto. A sensibilidade à insulina foi avaliada pelo índice HOMA e pelo teste de tolerância insulínica (ITT) modificado (0,1 UI/kg de insulina regular, com dosagem da glicemia nos tempos 0, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 e 15 minutos). A taxa de queda da glicose representa uma medida da sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina. Glicemia de jejum foi normal ($< 6,0$ nmol/L) em todos os pacientes antes de iniciar a octreotida de liberação prolongada ($4,6\pm 0,6$ nmol/L). Os níveis séricos médios de IGF-I não diferiram durante a terapia com octreotida de liberação prolongada (283 ± 119 µg/L) ou com pegvisomanto (191 ± 39 µg/L). A glicemia de jejum média reduziu de maneira significativa de $6,2\pm 1,0$ nmol/L (durante terapia com octreotida de liberação prolongada) para $5,2\pm 0,6$ nmol/L (durante terapia com

pegvisomanto). Em quatro pacientes, os níveis de glicemia de jejum reduziram de níveis diagnósticos de diabetes mellitus durante a terapia com o análogo da somatostatina para níveis normais com o pegvisomanto. A sensibilidade periférica à insulina averiguada pelo ITT aumentou de $139 \pm 39 \mu\text{mol/L/min}$ (com octreotida de liberação prolongada) para $169 \pm 59 \mu\text{mol/L/min}$ (com pegvisomanto). Pelo índice HOMA que avalia a resistência periférica (HOMA-IR), não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas medicações. No entanto, pelo índice HOMA que avalia a função secretória da célula β pancreática (HOMA- β), observou-se melhora significativa no estudo realizado por Barkan e cols (2005) , que avaliaram as alterações do controle glicêmico (glicemia de jejum e HbA1C) em pacientes tratados com octreotida de liberação prolongada que migraram para a terapia com pegvisomanto. Ao final do tratamento com pegvisomanto (32 semanas), as medianas da glicemia de jejum e da HbA1C reduziram significativamente (-1,4 nmol/L e -0,4%, respectivamente), ocorrendo em acromegálicos com e sem diabetes mellitus. Pacientes diabéticos tiveram a HbA1C reduzida em mais de 1%.

O nível sérico de leptina correlaciona-se positivamente com a massa de tecido adiposo. O GH é lipolítico, portanto pacientes com acromegalia tem menores níveis circulante de leptina quando comparados a pacientes do mesmo sexo, idade e índice de massa corporal. O controle da doença com as diferentes modalidades terapêuticas está associado à elevação dos níveis de leptina, o mesmo efeito sendo observado em pacientes que alcançaram normalização do IGF-I com pegvisomanto(43). A normalização do nível sérico de IGF-I com o pegvisomanto leva também ao desvio do CT e do LDL para valores próximos da média da população geral, bem como redução de Lp(a)(44).

O principal evento adverso relacionado ao pegvisomanto com significado clínico relatado até o momento é a elevação das transaminases hepáticas, ocorrendo de forma dose-independente, e comumente dentro de três meses do início do medicamento. Apesar de aparentemente não se associar a preditores(32), Neggers e cols.(45) demonstraram que pacientes com diabetes mellitus tinham risco cinco vezes maior para desenvolver alterações das transaminases hepáticas. Elevações de bilirrubina e fosfatase alcalina, indicadores de injúria hepática grave, não foram observadas(46). Apenas alguns pacientes apresentam aumento das transaminases hepáticas após reinstituição do tratamento. Além disso, a maioria dos pacientes que apresenta aumento das transaminases o faz de forma leve, normalizando com o decorrer do tratamento ou após a interrupção do mesmo. O mecanismo da injúria hepática não está estabelecido, mas parece ter relação com o processo de peguilação da molécula. Outras duas hipóteses seriam: (a) retorno das contrações da vesícula biliar com a suspensão do análogo da somatostatina, o que poderia determinar

refluxo da bile para dentro da via biliar intra-hepática; e (b) reação idiossincrática.

Diversos trabalhos publicados estudaram a associação do uso do pegvisomanto com o risco de crescimento tumoral. Uma revisão dos estudos disponíveis revela 21 casos de aumento do volume tumoral durante o tratamento com pegvisomanto(27;32;45;47-51). No estudo conduzido por Schreiber e cols.(32), 12 pacientes apresentaram crescimento tumoral. No entanto, revisão cuidadosa de caso por caso demonstrou que em cinco pacientes não foi possível observar real expansão tumoral, e em outros três o crescimento já era observado mesmo antes do início da terapia com pegvisomanto. Nesses três últimos casos, a expansão tumoral manteve-se de forma semelhante antes e durante o tratamento com pegvisomanto. Um único caso de crescimento tumoral realmente coincidiu com o início do pegvisomanto. Van der Lely e cols. (34) relataram crescimento tumoral em dois pacientes, porém sem crescimento adicional com a manutenção da terapia. Uma das explicações para o aumento do volume tumoral durante a terapia com pegvisomanto ($49,4\pm 19,2\%$ versus $82,4\pm 43,5\%$) seria a ausência de feedback, decorrente da redução dos níveis de IGF-I. Outras possibilidades seriam o efeito direto da droga sobre o tumor ou efeito rebote da suspensão dos análogos da somatostatina. É importante também destacar que alguns adenomas demonstram padrão de crescimento agressivo, independente da modalidade terapêutica empregada. Desta maneira, ainda não está claro se o crescimento tumoral ocorre por efeito da terapia ou por outros fatores e, por isso, acompanhamento regular com RNM é mandatório para monitorização periódica do volume tumoral.

Pelo exposto acima, durante o seguimento de acromegálicos em uso de pegvisomanto, devem ser monitorados: (a) tamanho tumoral através de RNM ou TC de sela túrcica; (b) provas de função hepática; e (c) IGF-I sérico, como parâmetro de atividade biológica da doença.

Revisão econômica

Os autores realizaram busca de estudos econômicos que avaliaram o custo da doença bem como comparações de custo entre as terapias utilizadas no tratamento da acromegalia. Foram realizadas buscas eletrônicas no Registro Cochrane - The Cochrane Library - Resumos do INAHTA e de outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (volume 6, 2011), MEDLINE via Pubmed (outubro de 2011), e LILACS (outubro de 2011).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados, incluindo Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment (HTA), National Health Service (NHS) e Economic Evaluation Database (NHSEED), realizadas em conjunto através do Centre for Reviews and Dissemination (CRD), da Universidade de York. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas e através do contato com especialistas da área.

Após a realização da busca nas bases de dados, 205 títulos foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, 5 estudos foram selecionados e incluídos na revisão.

Abaixo estes estudos foram detalhados:

Ben-Shlomo e cols.(6) realizou uma revisão da literatura dos últimos 12 anos (1998-2010) para determinar o impacto do controle da acromegalia (definida como níveis de GH < 2,5 µg/L e IGF-I normal para a idade) nos aspectos clínicos, qualidade de vida e valor econômico. A revisão conclui que níveis aumentados de GH e IGF-I, assim como baixa frequência de utilização de análogos de somatostatina são preditores diretos de risco aumentado de mortalidade. Os desfechos clínicos que apresentaram melhora com o controle da doença foram: espessamento da cartilagem articular, fraturas vertebrais, função ventricular esquerda, capacidade para o exercício, perfil lipídico e eventos de apneia obstrutiva. Algumas evidências sugerem associação entre doença controlada e melhora na qualidade de vida relacionada à saúde. Os custos diretos totais foram maiores para pacientes com doença não controlada, quando comparado ao grupo com doença controlada. Os custos estavam envolvidos ao controle das comorbidades e custos indiretos podem ainda estar associados aos custos de tratamento.

Na Itália, Didoni e col.(52)em estudo retrospectivo com 134 pacientes por um período de 7 anos, 91 'respondedores' (com doença controlada) e 43 'não-respondedores' (controle inadequado ou doença não controlada) foram avaliados quanto à utilização de recursos. Os custos diretos totais do controle da acromegalia variaram de € 7.968 a € 12.533 por ano para respondedores e não respondedores, respectivamente ($p < 0,01$). As comorbidades associadas aos 'nãorespondedores' são claramente maiores do que no grupo 'responder'. O estudo conclui que pacientes 'respondedores' levam a uma economia em comparação aos 'não-respondedores' por apresentarem uma menor utilização de recursos.

Uma publicação do Pituitary Network Association (PNA) em 2006(53) ressalta que a maioria dos pacientes é frequentemente tratada por muitos anos sem o devido diagnóstico da acromegalia. Desta forma, as condições associadas à doença são tratadas, sem que haja um tratamento efetivo para o controle da doença de base. Consequentemente, os custos associados aos anos que precedem o diagnóstico propriamente dito são maiores do que se acreditava. Os autores defendem que um diagnóstico precoce é fundamental para limitar a carga psicológica, emocional e econômica da doença.

No Canadá, Wilson e cols.(54) avaliaram 53 pacientes consecutivos com acromegalia, com o objetivo de determinar custos relacionados ao tratamento. Os custos são reportados em dólares canadenses para o ano de 1998. O tempo médio de seguimento foi de 49 meses. O custo anual médio por paciente foi de \$ 8.111 (IC 95%: \$ 5.848 a \$ 10.374). A acromegalia representa um custo anual de 14,7 milhões no Canadá (IC 95%: \$ 10,6 a \$ 18,8 milhões). Extrapolando este padrão de tratamento para os Estados Unidos da América, o custo anual médio de tratamento seria estimado em 139 milhões de dólares.

Na Espanha, Roset e cols. (Abstract ISPOR 2010) em estudo prospectivo, multicêntrico, envolvendo pacientes com micro ou macro adenomas, com seguimento de 2 anos foi realizado com o objetivo de avaliar a utilização de recursos e custos associados ao manejo da acromegalia. O estudo conclui que o impacto econômico da acromegalia depende do controle clínico da doença e que os custos diretos são a metade daqueles com a doença não controlada.

Com relação aos estudos acima, resultantes da revisão da literatura sobre os aspectos econômicos do tratamento da acromegalia, vale ressaltar que estes se referem ao tratamento da acromegalia de maneira genérica e não especificamente à utilização do pegvisomanto neste tratamento.

Análise econômica

A avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade do pegvisomanto no tratamento da acromegalia, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), foi conduzida através uma simulação de Monte Carlo para simular o tratamento da acromegalia em pacientes com doença não controlada. Foram considerados elegíveis ao tratamento com pegvisomanto pacientes adultos, com acromegalia, sem resposta terapêutica aos tratamentos disponíveis no SUS.

Considerando os dados obtidos do DATASUS para estimar o número de pacientes que não apresentam resposta terapêutica adequada ao tratamento medicamentoso, e com base na média ponderada de duas revisões da literatura sobre

a eficácia dos tratamentos com análogos da somatostatina (60%)(3;55), podemos verificar um total estimado de 681 pacientes em tratamento medicamentoso sem resposta adequada.

No modelo, duas diferentes estratégias para o tratamento da acromegalia não controlada foram comparadas: pegvisomanto e tratamento suporte, que inclui a utilização de octreotida apesar da não obtenção do controle da doença. O demandante escolheu este comparador por, segundo ele, retratar de forma mais fidedigna a realidade de tratamento atual no SUS, onde pacientes sem controle da doença com uma das terapias medicamentosas oferecidas, continuam em uso de octreotida. Aqui vale colocar que não foram colocadas evidências a respeito desta alegação, isto é, não se sabe exatamente quantos pacientes que não respondem à terapia que realmente continuam com ela.

Os desfechos de interesse do modelo são: 1) anos de vida, 2) anos de vida ajustados pela qualidade, 3) número de casos de Diabetes Melitus (DM), 4) número de casos de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), 5) número de Infartos Agudos do Miocárdio (IAM), 6) número de Artroplastias com colocação de Prótese Articular (APA) e 7) número de anos sem DM ou HAS ou IAM ou APA.

Os resultados comparativos das estratégias de tratamento foram mensurados através da Razão de Custo-Efetividade Incremental, definida como a razão entre o custo adicional de tratamento e os resultados em saúde adicionais alcançados. Este benefício foi expresso em termos de: 1) custo incremental para obter um ano de vida na análise de custo-efetividade, 2) custo por um ano de vida ajustado pela qualidade na análise de custo-utilidade. Os resultados foram calculados para o horizonte de tempo de sobrevivência da coorte (lifetime), em valores em reais referentes ao ano de 2011.

O modelo considerou no caso base a dose média de pegvisomanto, definida como 15 mg por dia, e a dose de 30mg por dia de Octreotida LAR. Em um cenário alternativo, foi utilizada a dose de 60 mg para Octreotida LAR, uma vez que dados da literatura demonstram que 25 a 50% dos pacientes com acromegalia em uso de octreotida necessitam de aumentos de dose ou aumento na frequência de sua utilização(56), passando para doses de 60 mg. Especialmente por se tratar de uma população sem resposta terapêutica, o demandante entendeu que o aumento de dose ocorre na prática clínica.

Foram aplicadas taxas de desconto de 5% ao ano para custos e benefícios em saúde. Foram considerados apenas os custos médicos diretos relacionados ao cuidado prestado aos pacientes com acromegalia e suas comorbidades sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, enquanto fonte pagadora na esfera federal (comprador de serviços de saúde).

Os resultados da análise mostraram que o pegvisomanto demonstrou efetividade incremental para todos os desfechos clínicos avaliados: HAS, DM, IAM, sobrevida e artroplastias.

O custo incremental por paciente (custo de tratamento com pegvisomanto menos custo de tratamento com octreotida) foi de R\$ 176.516,09 para horizonte temporal de cinco anos ou R\$ 637.430,96 ao final de 37 anos de seguimento. **Para um horizonte temporal de 37 anos (considerado como lifetime), as razões de custo-efetividade encontradas foram de R\$ 823.170,98 por ano de vida ganho ou de R\$ 236.399,67 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY).**

Algumas limitações ao estudo colocadas pelo próprio demandante são:

a utilização de premissas nos casos onde dados para o desfecho de interesse não estão ainda publicados (como para o IAM);

os dados de padrão de tratamento e utilização de recursos que não estavam disponíveis em estudos observacionais prospectivos nacionais (considerados melhor nível de evidência para obtenção desse tipo de avaliação).

Impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário conduzida considerou como população elegível os pacientes com acromegalia, sem controle adequado da doença, apesar de tratamentos prévios (tratamento cirúrgico e tratamento medicamentoso disponível atualmente no Sistema Único de Saúde). O caso base considerou como comparador o tratamento com octreotida LAR 30 mg mensalmente, uma vez que na prática clínica o tratamento medicamentoso atualmente é continuado mesmo na vigência de falha do controle adequado dos níveis de GH e IGF1. Os benefícios clínicos e econômicos associados ao tratamento com pegvisomanto não foram contemplados no cálculo do impacto orçamentário, tornando-o ainda mais conservador.

Foram considerados elegíveis 758 pacientes para o tratamento com pegvisomanto no ano de 2012. O impacto orçamentário estimado apontou um custo incremental de R\$ 17.181.372,21 para o mesmo ano, que se justifica principalmente por ter sido considerado no cenário base a dose de 30 mg de octreotida e pelo fato de não terem sido descontados os potenciais benefícios clínicos e econômicos decorrentes do controle da doença após instituição do tratamento com pegvisomanto.

O primeiro parâmetro avaliado foi a taxa de cobertura do SUS no que diz respeito ao fornecimento do medicamento pegvisomanto aos pacientes com acromegalia. No caso base, o valor considerado de cobertura foi de 75,4% (excluindo-se toda a população portadora de planos privados de saúde) e este valor foi testado

até uma cobertura de 100%, indicando que mesmo que pacientes que possuem cobertura por planos privados de saúde fariam uso do SUS para a aquisição de pegvisomanto.

O segundo parâmetro testado diz respeito ao esquema de tratamento com octreotida LAR. De acordo com dados da literatura, 25 a 50% dos pacientes com acromegalia em uso de octreotida necessitam de aumentos de dose ou aumento na frequência de sua utilização(56). As doses de 60 mg são consideradas seguras e utilizadas na prática clínica. Especialmente quando se trata de uma população sem resposta terapêutica, entende-se que o aumento de dose ocorre e, por este motivo, foi testado na análise de sensibilidade. Uma abordagem conservadora foi adotada, através da fixação de 50% para o percentual máximo de pacientes em uso de 60 mg de octreotida LAR, sendo que os outros 50% permaneceriam em uso de 30 mg. Desta forma, foram testados os possíveis cenários de impacto orçamentário, caso houvesse aumento de dose de 30 mg para 60 mg em diferentes proporções da população, até um máximo de 50% de utilização da dose mais alta.

Tabela 9 - Impacto orçamentário de acordo com a taxa de cobertura pelo SUS, 100% em uso de octreotida 30 mg no grupo comparador, 2012

Taxa de cobertura pelo SUS	Impacto orçamentário
75,4%	R\$ 30.471.407,60
80%	R\$ 32.330.405,95
85%	R\$ 34.351.056,32
90%	R\$ 36.371.706,69
95%	R\$ 38.392.357,06
100%	R\$ 40.413.007,43

Tabela 10 – Impacto orçamentário de acordo com a variação na taxa de cobertura pelo SUS, 50% em uso de 60 mg de octreotida LAR no grupo comparador, 2012

Taxa de cobertura pelo SUS	Impacto orçamentário
75,4%	R\$ 12.792.547,78
80%	R\$ 13.572.994,99
85%	R\$ 14.421.307,18
90%	R\$ 15.269.619,37
95%	R\$ 16.117.931,56
100%	R\$ 16.966.243,74

Tabela 11 – Variação do impacto orçamentário, de acordo com o percentual em utilização de octreotida LAR 60 mg no grupo comparador, 2012

Percentual de pacientes em uso de octreotida LAR 60 mg	Impacto orçamentário
0%	R\$ 30.471.407,60
10%	R\$ 26.935.635,64
20%	R\$ 23.399.863,68
30%	R\$ 19.864.091,71
40%	R\$ 16.328.319,75
50%	R\$ 12.792.547,78

Outro parâmetro avaliado foi a concessão de crédito presumido do PIS/COFINS, concedidos aos análogos da somatostatina. Tal medida pode reduzir significativamente o impacto orçamentário conforme ilustrado na Tabela 12 e 13, oriundo de uma diminuição de 12% sobre o valor do medicamento.

Tabela 12 – Custo incremental – Análise de sensibilidade da Concessão de Crédito Presumido do PIS/COFINS

	Octreotida 30 mg	Pegvisomanto 15 mg	Custo incremental	Pegvisomanto 15 mg s/ PIS/COFINS	Custo incremental s/ PIS/COFINS
Custo Unitário	R\$ 3.885,57	R\$ 237,88	-	R\$ 195,06	-
Número de doses por ano	12	365	-	365	-
Custo anual do acompanhamento	R\$ 171,20	R\$ 154,96	-	R\$ 154,96	-
Custo anual total por braço de tratamento	R\$ 46.798,01	R\$ 86.981,16	R\$ 40.183,15	R\$ 71.351,86	R\$ 24.553,85

Tabela 13 - Impacto orçamentário, 2012-2016 – Análise de sensibilidade da Concessão de Crédito Presumido do PIS/COFINS

	Anual	Anual se isento PIS/COFINS
2012	R\$ 30.471.407,60	R\$ 18.619.505,14
2013	R\$ 32.152.536,14	R\$ 19.646.756,06
2014	R\$ 33.852.089,95	R\$ 20.685.265,71
2015	R\$ 35.569.470,23	R\$ 21.734.668,20
2016	R\$ 37.304.175,75	R\$ 22.794.657,25

A análise de impacto orçamentário conduzida considerou como população elegível os pacientes com acromegalia, sem controle adequado da doença, apesar de tratamentos prévios (tratamento cirúrgico e tratamento medicamentoso disponível atualmente no Sistema Único de Saúde). Foi considerada taxa de 100% de tratamento com pegvisomanto desde o início do seguimento (a partir do ano de 2012), continuamente, o que pode superestimar o impacto econômico inicial, uma vez que, do ponto de vista pragmático, o processo de incorporação de uma nova tecnologia na prática clínica é habitualmente gradual. A análise para novas entradas de pacientes ao longo do seguimento foi realizada, considerando-se o crescimento populacional previsto pelo IBGE.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de encontrar Revisões Sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), considerados a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia usada para

tratamento. As bases pesquisadas foram Medline® (via PubMed), The Cochrane Library (via Bireme) e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*).

MEDLINE

257 artigos encontrados. Não foram encontrados novos estudos significativos além daqueles citados na proposta de incorporação.

Cochrane

Não foram encontrados artigos e revisões relevantes na base Cochrane.

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

Na pesquisa do CRD para “pegvisomant” encontramos 4 itens:

2009 NHS EED *Economic evaluation Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation*

2007 DARE *Systematic review The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review*

2007 HTA *Health technology assessment The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review [Preview]*

2002 HTA *Health technology assessment Pegvisomant for acromegaly - horizon scanning review*

Sendo que os três primeiros itens referem-se à análise realizada por Connock e cols para o “*West Midlands Health Technology Assessment Collaboration*” em 2007 e posteriormente publicada “*BMC Endocrine Disorders*” por Moore e cols (2009).

O CRD analisou a avaliação realizada por Connock, e cols. para o “*West Midlands Health Technology Assessment Collaboration*” intitulada “*The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review*”.

A análise do CRD concluiu que:

“The authors addressed a clear research question. An extensive search was undertaken, including attempts to reduce both language and publication bias. Validity assessment and data extraction were conducted in duplicate, however, it was unclear whether similar methods to reduce bias were employed during study selection. Validity assessment was assessed using appropriate criteria and data presented in relation to level of evidence. The authors highlighted that baseline characteristics were poorly reported and it was unclear whether the population studies reflected that seen in clinical practice. The decision to present the results in a narrative synthesis seemed appropriate. This was a generally well-conducted review, however, the reliability of the conclusions is compromised due to the paucity of good quality evidence.”

Os autores formularam uma questão de pesquisa clara. Uma análise extensa foi realizada, incluindo tentativas de reduzir vieses de linguagem e publicação. Avaliação de validade e extração de dados foi realizada em duplicata, no entanto, não está claro se métodos similares para reduzir vieses foram utilizados durante a seleção dos estudos. A avaliação da validade foi realizada utilizando critérios apropriados e os dados foram apresentados em relação ao nível de evidência. Os autores destacaram que características basais estavam pobremente relatadas e não estava claro se a população dos estudos reflete aquela vista na prática clínica. A decisão de apresentar os resultados como uma síntese narrativa parece apropriada. Esta foi uma revisão de modo geral apropriada, no entanto, a credibilidade das conclusões está comprometida em decorrência da escassez de evidências de boa qualidade.

O principal estudo que aborda a efetividade clínica e a custo-efetividade do pegvisomanto é a revisão sistemática da literatura publicada por Moore e col.

Moore e col.(24) realizaram avaliação da efetividade clínica e econômica do pegvisomanto no tratamento da acromegalia “Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation”. Neste estudo de revisão sistemática, avaliaram 1 ensaio clínico randomizado e 17 estudos não randomizados e observaram que os níveis de IGF-1 reduziram rapidamente e atingiram níveis normais, os níveis de GH dobraram e alguns sinais e sintomas melhoraram. O volume tumoral não alterou no curto prazo. O medicamento apresentou um bom perfil de segurança, porém, alguns pacientes tiveram que parar sua utilização em decorrência do aumento das enzimas hepáticas. Com relação à análise econômica, num horizonte de 20 anos observaram um custo por QALY de 81.000 libras e um custo por ano de vida ganho de 212.000 libras. Os autores concluíram que o pegvisomanto é efetivo na redução dos níveis de IGF-1 e que os sinais e sintomas melhoram. No entanto, faltam evidências de melhora destes sinais e

sintomas a longo prazo, assim como da melhora da qualidade de vida, da aderência ao medicamento e dos efeitos adversos em períodos longos de tratamento. Além disso, pelos padrões adotados no Reino Unido (30.000 libras por QALY) o medicamento não atinge níveis de custo-efetividade.

5. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Food and Drug Administration (FDA) (www.fda.gov) - Estados Unidos da América

O pegvisomanto é autorizado pelo FDA desde 26/03/2003 para o tratamento de pacientes com acromegalia que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou radioterapia e nos quais o tratamento médico com análogos da somatostatina não normalizaram as concentrações de IGF-1 ou não foram tolerados.

European Medicines Agency (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) – União Européia

O pegvisomanto é autorizado na União Européia desde 13/11/2002 para o tratamento de pacientes com acromegalia que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou radioterapia e nos quais o tratamento médico com análogos da somatostatina não normalizaram as concentrações de IGF-1 ou não foram tolerados.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (<http://www.cadth.ca>) – Canada

Em agosto de 2006 a CADTH publicou análise sobre a incorporação do pegvisomanto no sistema público canadense, e concluiu: “The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) recommends that pegvisomant not be listed’ due to a lack of evidence of cost-effectiveness.” O Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) recomenda que o pegvisomanto não seja listado em decorrência da falta de evidência de relação de custo-efetividade favorável.

Incorporação no Reino Unido

No Reino Unido várias avaliações regionais dentro do NHS (National Health System) foram realizadas:

Thames Valley Priorities Committees (Oxfordshire PCTs) -
www.oxfordshire.nhs.uk/prioritysetting.asp

Em análises realizadas pelo “Thames Valley Priorities Committee” em novembro de 2005 o pegvisomanto foi considerado de baixa prioridade para incorporação.

“The Thames Valley Priorities Committees recommend that Pegvisomant for Acromegaly is a LOW PRIORITY due to limited evidence of effectiveness and poor evidence of cost effectiveness. It is not recommended for use for the treatment of patients with acromegaly who have had an inadequate response to surgery and/or radiation therapy and in whom an appropriate medical treatment with somatostatin analogues did not normalise IGF-1 concentrations or was not tolerated.”

O comitê de prioridades do vale do Tâmisia recomenda que o Pegvisomanto para a acromegalia é BAIXA PRIORIDADE devido às evidências limitadas de efetividade clínica e evidência pobre da custo efetividade. O medicamento não é recomendado para uso no tratamento de pacientes com acromegalia que tiveram inadequada resposta à cirurgia e/ou radioaterapia nos quais o tratamento médico com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações de IGF-1 ou não foi tolerado.

Eles justificam a não recomendação com as seguintes considerações:

“Data from the clinical trials so far have shown pegvisomant to be effective therapy in terms of normalising circulating IGF-1 levels (93% to 97%) compared with historical rates for somatostatin analogues and dopamine agonists. However, there are no data to show that pegvisomant improves cardiovascular risk factors or mortality and quality of life gains which have only been demonstrated at 12 weeks follow up are assumed to last for a lifetime if treatment continues.

There is no clear evidence that pegvisomant stimulates tumour growth by increasing GH concentrations. However, pegvisomant would not be able to stop further tumour enlargement, unlike somatostatin analogues, which may even shrink tumour size.”

Os dados dos ensaios clínicos até o momento tem mostrado que o pegvisomanto é uma terapia efetiva em termos de normalizar os níveis circulantes de IGF-1 (93% a 97%) comparado com as séries históricas com análogos da somatostatina e agonistas dopaminérgicos. No entanto, não existem dados que mostram que o pegvisomanto melhora os riscos cardiovasculares ou a mortalidade e a qualidade de vida ganha, que foi demonstrada por período de 12 semanas de seguimento, é assumida pelo período da vida toda se o tratamento continuar.

Não existe evidência clara que o pegvisomanto estimule o crescimento tumoral pelo aumento dos níveis da concentração de GH. No entanto, o pegvisomanto não

parece capaz de parar o crescimento tumoral, diferente dos análogos de somatostatina que podem até causar uma redução das dimensões do tumor.

The North East Treatment Advisory Group (www.netag.nhs.uk)

Em 16/08/2011 o North East Treatment Advisory Group do Reino Unido publicou avaliação tecnológica sobre a utilização do pegvisomanto em acromegalia e concluiu que:

“The group considers that pegvisomant is unlikely to meet conventional costeffectiveness criteria. Individual patients in exceptional circumstances may be suitable for treatment. Such cases must be referred via local individual funding request mechanisms.”

O grupo considera que o pegvisomanto pouco provavelmente satisfaz os critérios convencionais de custo-efetividade. Pacientes individuais em circunstâncias excepcionais podem ser indicados para tratamento. Estes casos devem ser referenciados através de mecanismos locais de solicitação de verbas individuais.

A base desta análise foi a revisão sistemática realizada por Moore e cols.(24).

West Midlands Health Authorities

Connock, e cols. realizaram análise para o “West Midlands Health Technology Assessment Collaboration (Department of Public Health and Epidemiology The University of Birmingham)” intitulada *“The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review”*, sobre a efetividade clínica e econômica do pegvisomanto no tratamento da acromegalia. Esta análise foi posteriormente publicada em Moore e col.(24) e já discutida acima.

A análise pode ser encontrada em:
<http://www.rep.bham.ac.uk/2007/Pegviso.pdf>

NHS Worcestershire Commissioning Executive

Realizou análise sobre a utilização do pegvisomanto no tratamento da acromegalia e concluiu (20/12/2010):

“The prescribing of pegvisomant in the treatment of acromegaly is not supported due a lack of evidence of cost-effectiveness.” A utilização do pegvisomanto no tratamento da acromegalia não está indicada devido à falta de evidencia da sua custo-efetividade.

“Pegvisomant should not be routinely prescribed for the treatment of acromegaly in patients who have had an inadequate response to surgery and/or radiation therapy and in whom an appropriate medical treatment with somatostatin

analogues did not normalise IGF-1 concentrations or was not tolerated” O pegvisomanto não deve ser rotineiramente prescrito para o tratamento de acromegalia em pacientes que apresentaram uma resposta inadequada à cirurgia e/ou à radioterapia e nos quais a terapia com análogo da somatostatina não normalizou as concentrações de IGF-1 ou não foi tolerada.

“Agressive Research Intelligence Facility” (ARIF) da Universidade de Birmingham (www.arif.bham.ac.uk)

Realizou avaliação sobre a utilidade do pegvisomanto em pacientes com acromegalia (<http://www.arif.bham.ac.uk/reports/Report-Pegvisomant-for-Acromegaly-April-2010.pdf>).

A avaliação foi solicitada com a finalidade de estabelecer se após a avaliação prévia realizada por Connock, e cols. para o “*West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTAC (Department of Public Health and Epidemiology The University of Birmingham)*” novas evidências foram publicadas e se estas alteravam as conclusões prévias de Connock e cols..

A ARIF completou esta avaliação em abril de 2010 e concluiu:

“The ARIF search identified one new randomised controlled trial (RCT), two controlled clinical trials (CCTs), two uncontrolled trials and identified a publication describing the ACROSTUDY which is an international registry of patients being treated with PEG. No cost studies were found.

The two new CCTs have very small sample sizes (n=10) therefore do not add substantially to the evidence base. The RCT suggests that PEG and PEG + long acting octreotide (LAR) are equally effective in improving clinical and biological parameters in patients with acromegaly that has not been adequately controlled by first line treatments such as surgery and/or radiotherapy or second line treatments such as LARs as monotherapy. Just one study in the WMHTAC review had tested this modality (50). Using PEG as a monotherapy compared to PEG + LAR may have implications regarding cost.

The trial again demonstrates that it is feasible to conduct an RCT in this patient population and that it is possible to measure clinical and patient specific outcomes. This includes the EQ-5D quality of life tool which is commonly utilized in economic modelling.

Both the registry data and two uncontrolled trials suggest that over the medium term tumour growth only occurs in a relatively small proportion of patients.

These findings do not substantially alter the conclusions of the WMHTAC review.

Further good quality research is required, so that the uncertainty about the effectiveness of PEG versus other treatments can be diminished.”

A pesquisa realizada pelo ARIF identificou um novo ensaio clínico randomizado (RCT) (26), dois ensaios clínicos controlados (57;58), dois ensaios não controlados (59;60) e identificou uma publicação descrevendo o ACROSTUDY (23) que é um registro internacional de pacientes sendo tratados com pegvisomanto. Nenhum estudo de custo foi encontrado.

Os dois ensaios clínicos tem tamanho de amostra pequeno (n=10) de forma que não acrescentam substancialmente à base de evidências. O ensaio clínico randomizado sugere que o pegvisomanto e o pegvisomanto + octreotida de longa ação (LAR) são igualmente efetivos na melhora dos parâmetros clínicos e biológicos em pacientes com acromegalia que não foram adequadamente controlados pelos tratamentos de primeira linha como cirurgia e/ou radioterapia ou tratamentos de segunda linha como a terapia isolada com octreotida LAR. Somente um estudo na revisão feita pelo WMHTAC tinha testado esta modalidade(50). A utilização do pegvisomanto como monoterapia, em vez de pegvisomanto + octreotida LAR pode ter implicações nos custos.

O ensaio novamente demonstrou que é possível conduzir um RCT nesta população e que também é possível medir desfechos clínicos e específicos dos pacientes. Isto inclui a ferramenta de qualidade de vida EQ-5D que é comumente utilizada em modelos econômicos.

Tanto o registro dos dados quanto os dois ensaios clínicos não controlados sugerem que no médio prazo o crescimento tumoral ocorre somente numa porcentagem pequena dos pacientes.

Os achados em questão não alteram substancialmente as conclusões da revisão do WMHTAC.

Pesquisas adicionais de boa qualidade são necessárias, a fim de diminuir a incerteza a respeito da efetividade do pegvisomanto em comparação a outros tratamentos.

Nesta análise, o ARIF realizou pesquisa na literatura científica no período de 2007 até março de 2010.

6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise orçamentária apresentada pelo demandante estima um aumento de gastos anuais pelo SUS variando de 12 a 40 milhões na dependência do que é assumido no modelo matemático.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Diferente das duas outras classes de medicamento atualmente incorporadas ao SUS (agonistas da dopamina e análogos da somatostatina), o pegvisomanto não atua no tumor primário e sim na ligação periférica do hormônio de crescimento (GH) aos seus receptores, pois se trata de um antagonista deste hormônio. A ligação do pegvisomanto nestes receptores reduz o estímulo para que seja produzido o IGF-I.

A avaliação da literatura científica realizada tanto pelo demandante como por agências de avaliação de tecnologia em saúde mostra que existem estudos que corroboram a eficácia do pegvisomanto em reduzir os níveis séricos do IGF-I e melhorar os sintomas da doença em alguns pacientes, além disso, outros aspectos metabólicos, como os níveis de glicemia parecem melhorar nos pacientes em tratamento com pegvisomanto. No entanto, muitos destes estudos abrangem períodos de tratamento limitado (menos de 1 ano) e informações sobre a efetividade do medicamento por longos períodos ainda são escassas, bem como as informações sobre a qualidade de vida dos pacientes e sobre a segurança do medicamento.

Os dados da eficácia clínica do pegvisomanto no tratamento da acromegalia têm sido suficientes para levar algumas agências de registro sanitário como o FDA, a EMA e a ANVISA autorizarem a utilização desta na prática clínica, porém, não tem sido suficientemente robustos para que agências de avaliação tecnológica no Canadá e Reino Unido incorporem este medicamento no sistema público de saúde nestes países.

No que se refere à custo-efetividade do medicamento, os dados da literatura a este respeito são bastante limitados. Neste cenário, destaca-se o estudo de Moore e col.(24) que realizou uma revisão sistemática da literatura avaliando a efetividade clínica e econômica do uso do pegvisomanto. Estes autores concluíram que a utilização deste medicamento não é custo-efetiva segundo os padrões do Reino Unido. Esta análise tem servido de base para que agências de avaliação de tecnologia em saúde não incorporem o pegvisomanto no sistema público de saúde em países como o Canadá e o próprio Reino Unido.

Adicionalmente, o estudo de custo-efetividade na perspectiva do SUS apresentado na proposta de incorporação chega a valores bastante elevados de custo por QALY (ao redor de 230 mil reais) e por ano de vida ganho (ao redor de 820 mil reais).

Com relação ao impacto orçamentário, as análises apresentadas mostram um impacto da ordem de 12 a 40 milhões de reais. Segundo a proposta, este valor pode variar na dependência do número de pacientes que necessitam do medicamento que serão atendidos pelo SUS e da quantidade de octreotida LAR utilizado pelos pacientes no grupo de comparação. No entanto, esta análise pode ficar ainda mais complexa e, possivelmente aumentar os custos relativos da utilização do pegvisomanto, se considerarmos a incorporação da lanreotida autogel no sistema público, que tem o potencial para reduzir os custos na utilização dos análogos da somatostatina.

Assim, em decorrência da limitação de dados que demonstrem a efetividade e a segurança do medicamento por períodos mais prolongados e, principalmente, por uma relação de custo-efetividade bastante desfavorável, os membros da CONITEC, presentes na reunião do plenário do dia 02/08/2012, não recomendaram a incorporação do medicamento pegvisomanto para o tratamento da acromegalia no SUS.

8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 13/08/2012 ao dia 22/08/2012. Foram recebidas 16 contribuições. Delas, a maioria foi encaminhada por especialistas de instituições de saúde/hospitais, seguido de contribuições de instituições de ensino, empresa e de sociedades médicas. As contribuições apresentadas na consulta pública não acrescentaram novas evidências científicas sobre a utilidade do medicamento, além daquelas já apresentadas pelo demandante e avaliadas pela CONITEC. Desta forma, as conclusões do relatório da CONITEC são mantidas no sentido de que as evidências existentes são limitadas para a incorporação do medicamento no SUS. Além disso, algumas das contribuições trazem a preocupação sobre o uso incorreto deste medicamento caro no SUS, uma vez que as alternativas terapêuticas atualmente oferecidas (Cirurgia, Radioterapia e Medicamentos) são utilizadas de maneira inadequada, o que poderá levar a que este medicamento seja prescrito de maneira desnecessária para muitos pacientes. Desta forma, antes da incorporação do pegvisomanto é necessário que se garanta que as atuais terapias oferecidas, que já são bastante onerosas para SUS, sejam utilizadas de maneira otimizada. Ao contrário, estaremos em risco de aumentar ainda mais os custos do tratamento da acromegalia com utilização inadequada do Pegvisomanto. Neste sentido, devemos considerar que

os valores bastante elevados de custo por QALY (ao redor de 230 mil reais) e por ano de vida ganho (ao redor de 820 mil reais) para a utilização do Pegvisomanto, podem ficar ainda muito mais elevados se a medicação for utilizada de maneira inadequada.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 9ª reunião do plenário do dia 11/10/2012, por unanimidade, ratificaram a decisão de não recomendar a incorporação do medicamento pegvisomanto para o tratamento da Acromegalia.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 23/2012.

10. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS N.º 1 de 17 de janeiro de 2013.

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento pegvisomanto para o tratamento da acromegalia no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o medicamento pegvisomanto para o tratamento da acromegalia no SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 14, de 21 de janeiro de 2013, pág. 69.

11. REFERÊNCIAS

- (1) Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, Ezrin C, Kovacs K. Pathophysiology of acromegaly. *Endocr Rev* 1983;4(3):271-90.
- (2) Waters MJ, Hoang HN, Fairlie DP, Pelekanos RA, Brown RJ. New insights into growth hormone action. *J Mol Endocrinol* 2006 Feb;36(1):1-7.
- (3) Newman CB. Medical therapy for acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999 Mar;28(1):171-90.
- (4) Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980 Jan;12(1):71-9.
- (5) Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi KM, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 Feb;72(2):203-8.
- (6) Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary* 2011 Sep;14(3):284-94.
- (7) Dassie F, Grillo A, Carretta R, Fabris B, Macaluso L, Bardelli M, et al. Ambulatory arterial stiffness indexes in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2012 Feb;166(2):199-205.
- (8) Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006 Dec 14;355(24):2558-73.
- (9) Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Petersen J, et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012 Jul;77(1):72-8.
- (10) Stobo DB, Lindsay RS, Connell JM, Dunn L, Forbes KP. Initial experience of 3 Tesla versus conventional field strength magnetic resonance imaging of small functioning pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 Nov;75(5):673-7.
- (11) Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Nov;95(11):4973-8.

- (12) Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jan;93(1):61-7.
- (13) Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008 Aug;159(2):89-95.
- (14) Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988;223(4):327-35.
- (15) Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004 Oct;151(4):439-46.
- (16) Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Apr;89(4):1613-7.
- (17) Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jul;90(7):4081-6.
- (18) Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Polyzos SA, Adamidou F, Slavakis A, Saprandidis M, et al. Acromegaly: presentation, morbidity and treatment outcomes at a single centre. *Int J Clin Pract* 2011 Aug;65(8):896-902.
- (19) Giustina A, Zaltieri G, Negrini F, Wehrenberg WB. The pharmacological aspects of the treatment of acromegaly. *Pharmacol Res* 1996 Nov;34(5-6):247-68.
- (20) Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocr Pract* 2011 Jul;17 Suppl 4:1-44.
- (21) Luque-Ramirez M, Paramo C, Varela da CC, Garcia-Mayor RV. Cost of management of invasive growth hormone-secreting macroadenoma. *J Endocrinol Invest* 2007 Jul;30(7):541-5.
- (22) Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Sep;87(9):4054-8.

- (23) Trainer PJ. ACROSTUDY: the first 5 years. *Eur J Endocrinol* 2009 Nov;161 Suppl 1:S19-S24.
- (24) Moore DJ, Adi Y, Connock MJ, Bayliss S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation. *BMC Endocr Disord* 2009;9:20.
- (25) Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000 Apr 20;342(16):1171-7.
- (26) Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 Oct;71(4):549-57.
- (27) Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Oct;90(10):5684-91.
- (28) Brue T. ACROSTUDY: Status Update on 469 Patients. *Horm Res* 2009 Jan;71 Suppl 1:34-8.
- (29) Buchfelder M, Schlaffer S, Droste M, Mann K, Saller B, Brubach K, et al. The German ACROSTUDY: past and present. *Eur J Endocrinol* 2009 Nov;161 Suppl 1:S3-S10.
- (30) Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M, et al. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Aug;95(8):3648-56.
- (31) Buchfelder M, Weigel D, Droste M, Mann K, Saller B, Brubach K, et al. Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2009 Jul;161(1):27-35.
- (32) Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007 Jan;156(1):75-82.
- (33) Sievers C, Brubach K, Saller B, Schneider HJ, Buchfelder M, Droste M, et al. Change of symptoms and perceived health in acromegalic patients on pegvisomant

therapy: a retrospective cohort study within the German Pegvisomant Observational Study (GPOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 Jul;73(1):89-94.

(34) van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001 Nov 24;358(9295):1754-9.

(35) Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Feb;92(2):476-82.

(36) De Martino MC, Auriemma RS, Brevetti G, Vitale G, Schiano V, Galdiero M, et al. The treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on vascular structure and function in patients resistant to somatostatin analogues. *J Endocrinol Invest* 2010 Oct;33(9):663-70.

(37) Drake WM, Parkinson C, Akker SA, Monson JP, Besser GM, Trainer PJ. Successful treatment of resistant acromegaly with a growth hormone receptor antagonist. *Eur J Endocrinol* 2001 Oct;145(4):451-6.

(38) Herman-Bonert VS, Zib K, Scarlett JA, Melmed S. Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Aug;85(8):2958-61.

(39) Marazuela M, Lucas T, varez-Escola C, Puig-Domingo M, de la Torre NG, de Miguel-Novoa P, et al. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. *Eur J Endocrinol* 2009 Apr;160(4):535-42.

(40) Parkinson C, Drake WM, Roberts ME, Meeran K, Besser GM, Trainer PJ. A comparison of the effects of pegvisomant and octreotide on glucose, insulin, gastrin, cholecystokinin, and pancreatic polypeptide responses to oral glucose and a standard mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr;87(4):1797-804.

(41) Rose DR, Clemmons DR. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2002 Dec;12(6):418-24.

(42) Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK, Besser GM, Monson JP, et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *Eur J Endocrinol* 2003 Dec;149(6):521-7.

- (43) Parkinson C, Whatmore AJ, Yates AP, Drake WM, Brabant G, Clayton PE, et al. The effect of pegvisomant-induced serum IGF-I normalization on serum leptin levels in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003 Aug;59(2):168-74.
- (44) Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, Yates AP, Besser GM, Trainer PJ. Serum lipoprotein changes following IGF-I normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002 Mar;56(3):303-11.
- (45) Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Dec;92(12):4598-601.
- (46) Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA. Therapeutic options in the management of acromegaly: focus on lanreotide Autogel. *Biologics* 2008 Sep;2(3):463-79.
- (47) Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Briganti F, Galdiero M, Tortora F, et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jun;91(6):2112-8.
- (48) Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005 May 7;365(9471):1644-6.
- (49) Frohman LA, Bonert V. Pituitary tumor enlargement in two patients with acromegaly during pegvisomant therapy. *Pituitary* 2007;10(3):283-9.
- (50) Jorgensen JO, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen JW, Kristensen LO, Hagen C, et al. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Oct;90(10):5627-31.
- (51) van der Lely AJ, Muller A, Janssen JA, Davis RJ, Zib KA, Scarlett JA, et al. Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in an acromegalic patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Feb;86(2):478-81.
- (52) Didoni G, Grottol S, Gasco V, Battistini M, Ferone D, Giusti M, et al. Cost-of-illness study in acromegalic patients in Italy. *J Endocrinol Invest* 2004 Dec;27(11):1034-9.
- (53) Knutzen R, Ezzat S. The cost of medical care for the acromegalic patient. *Neuroendocrinology* 2006;83(3-4):139-44.

- (54) Wilson LS, Shin JL, Ezzat S. Longitudinal assessment of economic burden and clinical outcomes in acromegaly. *Endocr Pract* 2001 May;7(3):170-80.
- (55) Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jul;87(7):3013-8.
- (56) Giustina A, Bonadonna S, Bugari G, Colao A, Cozzi R, Cannavo S, et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2009 Aug;161(2):331-8.
- (57) Neggers SJ, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen JA, Badia X, et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Oct;93(10):3853-9.
- (58) Zgliczynski W, Zdunowski P. [Pegvisomant--growth hormone receptor antagonist in the treatment of acromegaly]. *Endokrynol Pol* 2007 Sep;58(5):408-16.
- (59) Buhk JH, Jung S, Psychogios MN, Goricke S, Hartz S, Schulz-Heise S, et al. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Feb;95(2):552-8.
- (60) Jimenez C, Burman P, Abs R, Clemmons DR, Drake WM, Hutson KR, et al. Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2008 Nov;159(5):517-23.