

Pegvisomanto para Acromegalia

Nº 149
Junho/2015



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 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, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



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 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 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.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/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.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA.....	5
2.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	5
2.2.	Tratamento recomendado	14
3.	A TECNOLOGIA	18
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	19
4.1.	Evidência Clínica	21
4.2.	Avaliação Econômica	32
4.3.	Análise de Impacto Orçamentário.....	40
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	51
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	53
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	53
9.	DELIBERAÇÃO FINAL	63
10.	DECISÃO.....	64
11.	REFERÊNCIAS	65



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: PEGVISOMANTO (SOMAVERT®)

Indicação: ACROMEGALIA

Demandante: LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Contexto: A acromegalia é uma doença sistêmica crônica caracterizada pela produção excessiva de hormônio do crescimento (GH) após o fechamento das epífises e que pode ser causada por diferentes condições clínicas. O Ministério da Saúde elaborou e disponibilizou, por meio da Portaria nº 199, de 25 de fevereiro de 2013, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da doença e o SUS faz a oferta de toda a linha de cuidado prevista no referido protocolo, que inclui além de procedimento cirúrgico e radiológico, o tratamento por meio de medicamentos como os análogos da somatostatina (octreotida e lanreotida) e agonistas da dopamina. Atualmente, o medicamento pegvisomanto é indicado em bula para acromegálicos 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.

Pergunta: *“Quais são os benefícios do uso da tecnologia Somavert® (pegvisomanto) em comparação ao escalonamento de dose dos análogos de somatostatina (AS), combinado ou em monoterapia, para o tratamento de pacientes com resposta inadequada aos AS”.*

Evidências científicas: Foram analisados quatro estudos intervencionais e três observacionais por meio dos quais se avaliaram a intervenção de pegvisomanto em parâmetros bioquímicos de população heterogênea de pacientes acromegálicos com diferentes histórias e respostas a tratamentos prévios. Além disso, avaliaram-se também a influência do tratamento com pegvisomanto em sinais e sintomas clínicos da acromegalia como artralgia, pressão sanguínea e alguns parâmetros cardiovasculares. Observou-se, pela análise dos estudos intervencionais, que pegvisomanto normalizou os níveis sanguíneos de IGF-1 para a idade em 56 a 80% dos pacientes tratados com diferentes esquemas posológicos do medicamento em monoterapia e em associação. A influência do tratamento em sinais e sintomas da doença foi pouco expressiva e bastante heterogênea entre os pacientes recrutados para participar dos estudos. Da mesma forma observou-se pequena alteração na qualidade de vida de pacientes tratados no período de 7 a 27 meses. Em estudo observacional utilizado para acompanhar a evolução clínica de 1.288 pacientes com acromegalia e em tratamento com pegvisomanto por cinco



anos observou-se taxa de normalização dos níveis sanguíneos de IGF-1 em pouco mais de 63% do grupo de pacientes acompanhados.

Avaliação econômica: O demandante apresentou análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS por meio de modelo de Markov, no qual comparou a evolução de duas coortes hipotéticas de pacientes acromegálicos por 35 anos tratados com pegvisomanto ou octreotida LAR em doses maiores que 40 mg a cada 28 dias. Os parâmetros avaliados foram anos de vida salvos e normalização de níveis séricos de IGF-1 e GH. De acordo com os resultados do modelo o tratamento com o pegvisomanto seria, em média, R\$ 313.599,84 menos oneroso por paciente, e traria um incremento de 1,37 anos de vida com controle da doença e 0,46 anos na expectativa de vida de cada paciente. Portanto, o tratamento com o pegvisomanto seria cost-saving, ou seja, mais efetivo e com menor custo associado. Análise de sensibilidade em parâmetros selecionados não demonstrou alteração nos resultados da análise principal.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O demandante apresentou análise de impacto orçamentário, por meio da qual determinou o impacto incremental gerado por uma possível incorporação de pegvisomanto como monoterapia ao SUS. A população elegível considerada para receber os tratamentos foi a de pacientes com acromegalia sem resposta adequada ao tratamento com análogo da somatostatina e em escalonamento de doses de octreotida LAR acima 40mg a cada 28 dias. Os custos considerados foram aqueles referentes à aquisição de medicamentos e à realização de exames complementares necessários ao acompanhamento de pacientes em tratamento com octreotida LAR e pegvisomanto. Foram delineados três cenários hipotéticos nos quais pegvisomanto era utilizado em diferentes posologias e por diferentes proporções da população elegível para receber o tratamento. De acordo com o cenário avaliado o impacto de uma possível incorporação de pegvisomanto ao SUS variou entre 38 e 45 milhões de reais. O fato de considerar uma população-alvo que está utilizando uma dose superior à 40mg/28 dias (não preconizada no protocolo de tratamento da doença) afeta diretamente os resultados já que a maior parte dos gastos contemplada na análise é advinda da aquisição de medicamentos.

Experiência Internacional: Países que possuem sistemas públicos de saúde como o Canadá, Reino Unido e Austrália não recomendam o financiamento público de pegvisomanto por não considera-lo custo-efetivo.



Recomendação da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 33ª reunião do plenário realizada nos dias 04/03/2015 e 05/03/2015 decidiram, por unanimidade, pela não incorporação de pegvisomanto (Somavert®) para o tratamento de acromegalia ao SUS.

Consulta pública: Foram recebidas 24 contribuições para a consulta pública que incluíam 15 técnico-científicas e 9 originárias de pacientes e/ou cuidadores. Todas as contribuições recebidas se posicionaram a favor da incorporação de pegvisomanto. Pacientes que utilizam o medicamento identificaram como pontos do tratamento a normalização dos níveis sanguíneos de IGF-1, melhoria na qualidade de vida e minimização de dores articulares, enquanto comentam que a utilização de injeções diárias e a hepatotoxicidade hepática são pontos negativos do tratamento. Várias instituições trouxeram informações de que a tecnologia é eficaz, reduz a morbi-mortalidade relacionada à doença e é segura em longo prazo. Todas essas informações já haviam sido avaliadas, tanto na elaboração dos relatórios pela CONITEC, quanto na elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de tratamento para a doença. Propuseram também que a incorporação do medicamento seja restrita a centros que pudessem prestar a atenção integral ao paciente com acromegalia, os quais inclusive dispusessem de cirurgiões experientes em cirurgia transfenoidal para ressecção de adenomas hipofisários.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 06/05/2015 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de pegvisomanto em monoterapia para o tratamento de acromegalia. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 120/2015.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A acromegalia é uma doença sistêmica crônica caracterizada pela produção excessiva de hormônio do crescimento (GH) após o fechamento das epífises e que pode ser causada por diferentes condições clínicas, mas na maioria dos casos se relaciona à hipersecreção desse hormônio por adenomas funcionais de células somatotróficas da hipófise anterior – somatotropinomas. Pode ter como causa em cerca de 2% dos pacientes a hipersecreção eutópica (hamartomas hipotalâmicos, ganglioneuromas) ou ectópica (tumores carcinóides pulmonares, pancreáticos, feocromocitomas) de hormônio liberador de GH (GHRH) ou ainda hipersecreção ectópica hipofisária ou extra hipofisária de GH.

A incidência anual da acromegalia é estimada em 3 a 4 casos por milhão e a prevalência estimada na década de noventa em países europeus foi de 40 a 70 casos por milhão. Entretanto, em estudos recentes estima-se que a prevalência é mais alta, em torno de 80 a 130 casos por milhão em países como a Bélgica e Reino Unido. A doença ocorre com igual frequência em ambos os sexos e a idade média de diagnóstico é cerca de 40 anos nos homens e 45 em mulheres. Dados provenientes de estudos mais novos sugerem que o intervalo de tempo até o diagnóstico tem diminuído para a faixa de 3 a 5 anos (CHANSON; SALENAVE; KAMENICKY, 2014). Uma vez que mais de 95% dos casos de acromegalia são causados pela presença de adenomas hipofisários funcionais, far-se-á uma breve introdução ao tema.

Os adenomas hipofisários (pituitários) são tumores benignos e representam entre 10% a 15% de todos os tumores intracranianos. São normalmente adenomas monoclonais (derivados de um único tipo celular) que, quando funcionais, secretam na maioria das vezes um único hormônio, abrangendo GH, prolactina (PRL), adrenocorticotrofina (ACTH), tireotrofina (TSH) ou outrosⁱ. Os somatotropinomas ocorrem como resultado da proliferação benigna de somatotrofos, tipo celular altamente especializado presente na adenohipófise e responsável pela produção fisiológica de GH.

Nessa situação, observa-se a coexistência de neoplasia com a secreção irrestrita de hormônio do crescimento (diminuição de resposta às vias fisiológicas inibitórias), característica fundamental dos adenomas somatotróficos funcionais, que cursam com síndrome clínica. Na

ⁱ Há também adenomas mistos que produzem mais de um tipo hormonal. Dentre esses os mais comuns são os que produzem prolactina e GH concomitantemente.



maioria das vezes, entretanto, esses tumores não são funcionais e ocasionam primariamente hipogonadismo e falência da hipófise em função de efeito de massa.

Em cerca de 40% dos adenomas hipofisários identifica-se mutação no gene da proteína estimulatória da nucleotídeo guanina (Gs-alpha), que é superexpressa. Em 95% dos casos esses tumores ocorrem de forma esporádica e apenas pequena parte dos pacientes é diagnosticada com tumores para os quais se assume envolvimento direto de um componente genético familiar, como ocorre nas síndromes de neoplasias endócrinas múltiplas, das quais se citam MEN-1 e 2, complexo de Carney, McCune-Albright e *mutação no gene* da proteína Aryl hidrocarbono (*AIP*) (KOPCZAK; RENNER; SATALLA, 2014).

Do ponto de vista do tamanho tumoral, os adenomas hipofisários podem ser classificados como macroadenomas se possuírem tamanho maior ou igual a 10 mm, ou microadenomas, para tumores menores que 10 mm. Apesar de útil, alguns autores sugerem que essa classificação seja complementada por análise morfométrica mais detalhada na tentativa de minimizar interpretações errôneas em processos de avaliação de recorrência da doença, crescimento tumoral e resposta ao tratamento (DI LEVA *et al.*, 2014). No momento do diagnóstico a maioria dos pacientes se apresenta com macroadenomas – em cerca de 80% dos casos diagnosticados.

Não há atualmente marcadores histológicos, clínicos ou radiológicos padronizados para discernir entre tumores com comportamento clínico mais agressivo e aqueles que evoluem de forma insidiosa. Em torno de 25 a 55% dos adenomas hipofisários (micro e macroadenomas) são invasivos e alguns são mais agressivos, o que significa que, do ponto de vista clínico, apresentam invasão massiva de tecidos adjacentes, rápido crescimento, maior tamanho, tendência à rápida recorrência e resistência aos tratamentos convencionais (DI LEVA *et al.*, 2014). O oncogene *PTTG* (*pituitary tumor transforming gene* ou gene transformador de tumores hipofisários) parece estar envolvido na agressividade tumoral uma vez que é superexpresso na maioria dos tumores que invadem o seio esfenoidal.

Alguns autores relacionam a densidade de grânulos citoplasmáticos nas células tumorais à agressividade desses tumores, de forma que aqueles com presença de grânulos esparsos cresceriam de maneira mais e rápida e teriam comportamento clínico mais agressivo.

Os adenomas hipofisários se apresentam clinicamente de três formas diferentes, a saber, por meio de manifestações neurológicas decorrentes do efeito de massa tumoral; síndromes relacionadas à hipersecreção (acromegalia) ou a deficiências hormonais ou por meio de



achados incidentais em exames de imagem. A seguir serão brevemente descritas as duas primeiras formas clínicas de apresentação desses tumores.

A hipófise (glândula pituitária) se localiza inferiormente ao hipotálamo e é cercada na região caudal pelo osso esfenoide que nessa região forma uma estrutura que se assemelha a uma cesta denominada sela túrcica e superiormente pelo quiasma óptico. Em situações nas quais há expansão tumoral, uma possibilidade é que a sela túrcica force o adenoma para a região superior em direção ao nervo óptico (expansão supraselar), levando à compressão dessa estrutura e aos sintomas clínicos decorrentes, como cefaleia por exemplo.

Pode ocorrer também expansão lateral com invasão dos seios esfenóide e cavernosos e possibilidade de compressão e perda de funcionalidade de nervos cranianos presentes nessa região, incluindo os nervos oculomotor, troclear e abducente (LAKE; KROOK; CRUZ, 2013). Segundo alguns autores, diferentemente da invasão supraselar essa característica é considerada critério para identificação de adenomas mais invasivos (BRUNO *et al.*, 2014) (DI LEVA *et al.*, 2014).

A compressão da hipófise por efeito de massa tumoral pode causar hipopituitarismo completo ou parcial. Nos casos nos quais há elevada pressão intraselar há possibilidade de bloqueio do sistema porta-hipofisário, que carrega hormônios reguladores do hipotálamo, e consequente desenvolvimento de quadros de hipopituitarismo e hiperprolactinemia moderada. Entretanto, os sintomas neurológicos mais comuns em pacientes com adenomas hipofisários são cefaleia e alterações visuais (LAKE; KROOK; CRUZ, 2013).

Além do efeito direto do crescimento tumoral em estruturas anatômicas adjacentes (efeito de massa), o quadro clínico da acromegalia é causado pela produção excessiva de GH e das ações correspondentes desse hormônio em vários sistemas do corpo humano de forma direta ou por meio de intermediários hormonais.

Em condições fisiológicas GH é produzido e secretado por somatotrofos existentes na adenohipófise como um polipeptídeo de 191 resíduos de aminoácidos e também em uma forma menos abundante constituída por 176 resíduos. A secreção do GH ocorre de forma pulsátil ao longo de um dia, com maior intensidade de liberação durante o jejum e em algumas fases do sono (Figura 1) e está sujeita a controle hipotalâmico dual, por meio de GHRH, que estimula a secreção e também a síntese, e somatostatina que suprime a secreção. Além disso, a secreção de GH é também estimulada pela grelina, hormônio produzido no trato gastrointestinal em resposta à disponibilidade de nutrientes. O envelhecimento e a obesidade



estão relacionados a uma menor intensidade de secreção desse hormônio (MELMED, 1990; MELMED, 2006).

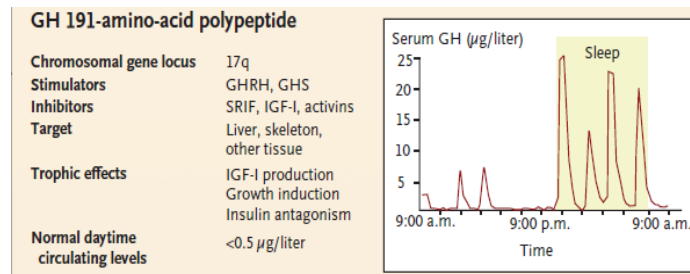


Figura 1 – Representação gráfica da concentração sérica de hormônio do crescimento (GH) ao longo de um dia. Fonte: MELMED, 2006.

Nos mamíferos o crescimento somático é regulado primariamente por GH, que apesar de estimular diretamente a mitogênese celular ao interagir com receptores específicos, exerce a maioria de suas ações de crescimento por intermédio de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou IGF-1, sigla proveniente da palavra na língua inglesa.

O gene que codifica o receptor de GH é expresso na maioria das células, especialmente no fígado, cartilagem, tecido adiposo e muscular. A ativação do receptor de GH gera respostas celulares pleiotrópicas que incluem síntese periférica de IGF-1, metabolismo de glicose, proliferação celular e modificações citoesqueléticas. A liberação de GH durante os períodos de jejum inibe a secreção de insulina, aumentando a resistência hepática e periférica a esse hormônio e favorecendo a oxidação de lipídeos, a produção endógena de glicose e a diminuição de sua captação muscular, com conseqüente aumento da concentração sérica desse carboidrato.

IGF-1 é um polipeptídeo sintetizado principalmente no fígado (80% da produção), em tecidos extra-hepáticos (osso, músculo e rim) e também na própria hipófise. Os receptores de IGF-1 são amplamente expressos no corpo humano e, dessa forma, observam-se aumento da proliferação celular e também outras ações metabólicas de forma sistêmica em resposta a níveis séricos aumentados desse peptídeo. Os níveis séricos de IGF-1 estão aumentados no final da adolescência e na gravidez, decaem durante a vida adulta e são determinados por fatores genéticos e relacionados ao gênero. Outros fatores que agem suprimindo a produção de IGF-1 são a deficiência nutricional, doença hepática, hipotireoidismo e diabetes *mellitus* mal



controlada. Importantes intermediários que desempenham papel na amplificação da sinalização intracelular, que levam a produção de IGF-1, estão envolvidos também na diferenciação da secreção desse peptídeo entre os sexos.

Esse peptídeo age de forma endócrina intermediando o crescimento tecidual sistemicamente, mas também em níveis parácrino e autócrino regulando ações de crescimento celular do GH em tecidos-alvo. Entretanto, o crescimento de órgãos mediado por IGF-1 é determinado, em última análise, pelo potencial replicativo intrínseco de cada tecido e em alguns deles, como no tecido muscular, o GH pode exercer ações de forma direta e não necessariamente depender da mediação de IGF-1.

Na acromegalia as respostas celulares induzidas pelos níveis séricos aumentados de GH superam os mecanismos existentes de atenuação da sinalização intracelular que regulam a resposta global a esse hormônio. Em modelos animais que superexpressam IGF-1 ou GH, o crescimento somático aumentado é semelhante ao que se observa em acromegalia e é possível distinguir várias características diferenciais que sugerem uma independência de ações de cada um desses peptídeos em tecidos-alvo. Em tecidos específicos como nos ossos e tecidos moles observa-se, de outra forma, um sinergismo entre as ações de ambos os peptídeos.

Dessa forma, a hipersecreção de GH e o conseqüente aumento nas concentrações séricas de IGF-1 exercem efeitos somáticos e metabólicos. Entre os efeitos somáticos se destacam o crescimento de vários tecidos, como o epitelial, o tecido conjuntivo, cartilaginoso e ósseo. Entre os efeitos metabólicos citam-se a retenção de nitrogênio, antagonismo à insulina e lipólise. Em conjunto esses efeitos causam alterações morfológicas e funcionais deletérias em diversos sistemas do corpo humano, além de causarem o desenvolvimento secundário de outras doenças e, dessa forma, originarem o quadro clínico característico da acromegalia.

Nesse contexto, de produção excessiva crônica de GH, a expectativa de vida de pacientes com acromegalia é em média 10 anos menor que a de um indivíduo sadio. As taxas de mortalidade em função de comorbidades como as cardiovasculares, cerebrovasculares, metabólicas e respiratórias são cerca de duas vezes maiores que as taxas de mortalidade médias registradas para essas comorbidades na população não portadora dessa doença. Reportou-se, para pacientes acromegálicos, taxa de mortalidade média de 1,72 (1,62-1,83 IC 95%) (razão entre a mortalidade observada para pacientes com acromegalia e a mortalidade na população em geral) (MELMED, 2009).



De maneira geral, a manutenção de níveis basais de GH inferiores a 2,5 µg/L após o tratamento se correlaciona com aumento da expectativa de vida para taxas próximas às consideradas normais (controle bioquímico). Determinantes independentes de sobrevida incluem o valor da última aferição de GH, hipertensão e doença cardíaca (cardiomiopatia). Outros fatores inerentes à doença parecem menos importantes como preditores de pior prognóstico, tais como diabetes, desordens no metabolismo de lipídeos e câncer. A maioria dessas comorbidades pode ser revertida por meio de tratamento apropriado. Entretanto, aquelas associadas à degeneração musculoesquelética e ao desfiguramento, à hiperplasia de órgãos e a determinados problemas cardiovasculares ainda permanecem como desafios terapêuticos (MELMED, 2009).

De fato, Bronstein e colaboradores (2013) citam em revisão sobre o tema que o controle bioquímico da doença não é, em alguns pacientes, acompanhado pela remissão dos sintomas ou pela diminuição da evolução de comorbidades.

Embora não haja registro de aumento da incidência de câncer entre pacientes acromegálicos, o risco de desenvolver câncer colorretal é considerado moderado. Nesses indivíduos, o descontrole dos níveis séricos de GH é apontado como causa provável de maior mortalidade relacionada ao câncer além de maior agressividade da doença.

A prevalência de hipertensão entre pacientes acromegálicos varia entre 18 e 60% e não é influenciada pela duração da doença. A redução da pressão arterial nesses pacientes após tratamento cirúrgico, medicamentoso e radioterápico é bem documentada e aponta para uma relação causal direta entre alterações nesse parâmetro e níveis séricos excessivos de IGF-1 e GH.

Filardi e colaboradores (2013) avaliaram fatores associados às causas das alterações observadas na pressão arterial de indivíduos com acromegalia e identificaram o aumento nos níveis séricos de GH, IGF-1 e insulina e sua influência no aumento da reabsorção renal de sódio, na inibição da natriurese, na proliferação da musculatura lisa vascular, alteração do tônus simpático e redução da sensibilidade à insulina como responsáveis pelas alterações observadas na pressão arterial desses pacientes. Associadas, essas ações favoreceriam a expansão do volume plasmático e aumento de débito cardíaco, características diretamente associadas ao aumento da pressão arterial.

Em análise de série de estudos transversais utilizados para identificar correlações entre os níveis séricos de IGF-1 e a pressão arterial sistólica em diferentes populações (incluindo



portadores de acromegalia), Schutte e colaboradores (2013) reportaram que a correlação entre esses dois parâmetros é variável e dependente da concentração de IGF-1, de forma que para concentrações altas desse peptídeo, evidenciam-se, com maior frequência, correlações positivas, identificadas principalmente em grupos de pacientes com acromegalia. Entretanto, os autores atribuem esse efeito de alteração da pressão arterial a uma ação combinada entre os níveis séricos aumentados de IGF-1, GH e insulina nesses pacientes.

Outro fator de risco observado em pacientes acromegálicos é a dislipidemia, marcadamente o aumento de triglicérides, apolipoproteína B e das razões entre Colesterol total/HDL e LDL/HDL, o que lhes confere um perfil mais aterogênico que o observado em indivíduos que não possuem a doença (FILARDI *et al.*, 2013).

O envolvimento cardiovascular em pacientes acromegálicos engloba também alterações morfológicas e comprometimento funcional vascular; doença coronariana, dano às válvulas cardíacas, arritmias cardíacas e cardiomiopatia acromegálica. Essa última se caracteriza por hipertrofia cardíaca biventricular que se manifesta independentemente da presença de hipertensão nas primeiras décadas de vida em resposta aos níveis elevados de GH em cerca de 20% dos pacientes e em mais de 90% daqueles que já possuem a doença há mais tempo (FILARDI *et al.*, 2013). Além disso, a fração de ejeção ventricular pós-exercício é aumentada em aproximadamente 70% dos pacientes, dos quais 50% possuem risco intermediário a alto de desenvolver arteriosclerose.

A atuação em conjunto de fatores de risco como a hipertensão e a dislipidemia, além da prevalência aumentada de comorbidades cardiovasculares pode gerar um quadro de falência cardíaca intratável, especialmente com a manutenção de níveis elevados de GH.

Além de disfunções no metabolismo lipídico, estão bem documentadas as alterações na metabolização de carboidratos em pacientes com acromegalia. Biagetti e colaboradores (2013) identificaram alterações no metabolismo de carboidratos em cerca de 50% de um grupo de pacientes estudados de forma retrospectiva em um hospital espanhol. Entre esses indivíduos 24% apresentaram glicemia basal alterada e 27% diabetes *mellitus*. Os autores não identificaram características preditoras de desenvolvimento de hiperglicemia ou diabetes *mellitus* entre as investigadas, das quais se destacam níveis séricos iniciais de IGF-1, idade, sexo e índice de massa corporal. Da mesma forma, Ezzat e colaboradores (2013) identificaram cerca de 50% de portadores de disfunções metabólicas em uma série de 150 pacientes com



acromegalia no Canadá. Nesse caso, os autores não identificaram uma correlação precisa entre os níveis séricos de IGF-1 e a normalização dos níveis glicêmicos nesses pacientes.

Outro sistema afetado pela doença é o respiratório que pode se apresentar disfuncional em função da hipertrofia das mucosas da faringe e laringe, crescimento anormal da língua (macroglossia), pneumomegalia e pólipos nasais, causados pela exposição excessiva a GH/IGF-1. Entre os distúrbios do aparelho respiratório a apneia do sono é frequente e pode ser causada por mecanismos centrais, mas também pela obstrução parcial das vias aéreas superiores. Sistematização de bases de dados de 2.171 pacientes com acromegalia nos Estados Unidos identificou a presença desse distúrbio respiratório em pouco mais de 11% dos indivíduos, estabelecendo-o como terceira comorbidade mais comum entre os pacientes avaliados (CHEREPANOV *et al.*, 2013).

No mesmo trabalho Cherepanov e colaboradores (2013) mostraram que as complicações derivadas de anormalidades musculoesqueléticas ocorrem com maior frequência (25,6%) e aumentam as chances de hospitalização e utilização de serviços de saúde de emergência (OR 1,76 IC 95% [1,48 a 2,27] e 1,87 IC 95% [1,48 a 2,37], respectivamente).

Segundo Kropf e colaboradores (2013) o excesso de GH e IGF-1 promove o crescimento de cartilagens e ligamentos periarticulares com aumento da espessura das cartilagens o que gera impedimento espacial na articulação com limitação da amplitude de movimento. Paralelamente ocorre uma lassidão das articulações em função do crescimento excessivo dos tendões. Essas modificações ocorrem precocemente no curso da doença e podem ser revertidas, enquanto em estágios mais avançados, nos quais já houve lesão em função da geometria articular alterada, não há possibilidade de reversão do quadro e o controle dos níveis séricos de IGF-1 tem eficácia limitada na melhoria de pacientes afetados. De fato, o grupo não observou correlações entre a presença de artropatia em grupo de pacientes com acromegalia e os níveis séricos de GH ou IGF-1 no momento do diagnóstico.

Paralelamente às anormalidades musculoesqueléticas, documentam-se em pacientes com acromegalia o aumento no tamanho de órgãos e glândulas corporais, tais como as glândulas tireoide e salivares e órgãos abdominais como fígado, baço e rins (visceromegalia) (MELMED, 2006).

Outras complicações importantes da acromegalia se relacionam às doenças da tireoide, principalmente o bócio. Em ampla revisão da literatura Dabrowska e colaboradores (2013) afirmam que, apesar de não haver uma correlação clara entre o volume da tireoide, os níveis



séricos de IGF-1 e a duração da doença, evidencia-se uma maior tendência de paciente com níveis aumentados desse hormônio de apresentarem tireoide com maior volume. A maioria dos pacientes com acromegalia possui funcionamento normal da tireoide, 25% são diagnosticados com hipotireoidismo enquanto são documentados raros casos de neoplasia da tireoide.

O diagnóstico de acromegalia requer a demonstração de que os níveis de GH estão aumentados e desregulados, assim como elevação dos níveis de IGF-1, que refletem a exposição de tecidos periféricos a níveis tonicamente elevados de GH. Na acromegalia a secreção basal de GH está tonicamente elevada com pulsos de liberação mais atenuados. Para fins diagnósticos, um valor menor que 0,04 µg/L referente a uma determinação aleatória dos níveis de GH exclui efetivamente o diagnóstico de acromegalia. Importante ressaltar que a obtenção de valores elevados de GH aferidos de forma aleatória não reflete uma concentração integrada alta desse hormônio. A secreção de GH fica diminuída em cerca de 50% após os 60 anos e também é alterada em função do índice de massa corporal.

Os ensaios utilizados para a determinação dos níveis séricos de GH, baseados em métodos imunoradiométricos e imuno-luminométricos, possuem problemas de reprodutibilidade. Fatores como a falta de padrões universais, reconhecimento não uniforme das isoformas circulantes de GH e a presença de proteínas ligantes de GH contribuem para variabilidade interindividual e entre os ensaios existentes.

Um marco de funcionalidade dos adenomas hipofisários secretores de GH é a inabilidade de responder apropriadamente ao sinal de supressão neuroendócrino induzido por glicose. Dessa forma, a inabilidade de suprimir a secreção de GH a níveis inferiores a 0,4 µg/L dentro de duas horas após uma carga com 75 g de glicose por via oral é uma prova de diagnóstico da doença. Entretanto, questiona-se a sensibilidade desse valor mínimo estabelecido, uma vez que se identificaram pacientes que apresentavam características clínicas bem definidas de acromegalia e níveis elevados de IGF-1, mas com níveis de GH finais após desafio com glicose pouco menores que 1 µg/L. Além disso, pacientes portadores de diabetes, falência renal ou hepática, obesidade e aqueles que recebem terapia com estrogênio também podem ter os níveis de GH após teste com glicose suprimidos.

Os níveis séricos de IGF-1 podem ser utilizados como medida substituta da secreção integrada de GH. Os níveis de IGF-1 são relativamente estáveis, se correlacionam às características clínicas da doença e exibem uma relação log-linear com níveis elevados de GH. Entretanto,



essa correlação se perde e as concentrações de IGF-1 atingem um patamar para níveis de GH maiores que 20 µg/L. Além disso, elevações súbitas de GH não induzem a secreção de IGF-1 de maneira uniforme.

A avaliação dos níveis séricos de IGF-1 requer a utilização de controles pareados por idade, especialmente porque os níveis basais decaem em 14% a cada década de vida. Outros fatores que interferem negativamente na secreção de IGF-1 são o estado nutricional, o funcionamento hepático e renal, a utilização de terapia de reposição hormonal com estrogênio e a gravidez.

2.2 Tratamento recomendado

As opções atualmente disponíveis para o tratamento de acromegalia são a ressecção cirúrgica do tumor, tratamento medicamentoso e radioterapia. O principal objetivo do tratamento é restaurar a dinâmica normal do eixo somatotrófico, o que raramente é atingido. Dessa forma o controle bioquímico que se refere à normalização dos níveis séricos de GH e IGF-1 é utilizado na prática como parâmetro de controle da doença. Outros objetivos do tratamento são a prevenção do crescimento tumoral ou reversão dos sintomas decorrentes dos efeitos compressivos, se presentes; melhoria dos sintomas clínicos e de comorbidades presentes e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

A ressecção cirúrgica do tumor é considerada atualmente como tratamento primário de escolha para acromegalia porque pode levar a uma rápida remissão dos sintomas e à cura da doença. Esse procedimento constitui o tratamento de escolha em pacientes portadores de microadenomas, em casos selecionados de macroadenomas e tumores que provocam sintomas compressivos (efeito de massa).

A grande maioria dos pacientes (70% a 90%) diagnosticados com microadenomas secretores de GH menores que 10 mm de diâmetro e bem circunscritos consegue atingir controle bioquímico da doença e melhora do quadro clínico por longos períodos de tempo após a ressecção tumoral.

A taxa de remissão tumoral após cirurgia identificada em meta-análise com 3.548 pacientes foi de cerca de 60% para acompanhamentos de curto prazo e de 56% quando se conduziu acompanhamento de longo prazo (6,36 anos ± 0,58). Em relação aos fatores prognósticos relacionados à menor possibilidade de recorrência tumoral, identificaram-se baixos níveis séricos de GH pós-cirúrgicos; baixos níveis séricos de GH após supressão com glicose e



normalização do aumento paradoxal de GH após infusão de TRH (ROELFSEMA; BIERMASZ; PEREIRA, 2012).

Apesar dos autores da meta-análise não identificarem o tamanho e o grau de invasão tumorais como fatores prognósticos de recorrência da doença, relatam-se taxas de remissão menores para procedimentos cirúrgicos em macroadenomas, de cerca de 50% para tumores intraselares e menores que 30% para tumores invasivos e/ou agressivos, em centros médicos nos quais há profissionais de saúde com maior experiência. Além disso, em pacientes que se apresentam com doença em estágios muito avançados, comorbidades severas e/ou tumores invasivos e de grande volume (macroadenomas) as chances de sucesso da cirurgia de ressecção são ainda menores.

Dessa forma, há um contingente de pacientes para os quais o tratamento cirúrgico primário não é capaz de controlar a doença e assim permanece em evolução do quadro clínico, o que ocorre também com indivíduos para os quais o procedimento cirúrgico é contraindicado. Segundo protocolo clínico do Ministério da Saúde para acromegalia deve-se empregar medicamentos no tratamento primário em casos nos quais há contraindicação à cirurgia e como tratamento secundário, opção para a qual há evidências de eficácia mais robustas, nos casos de falha de controle da doença por meio de cirurgia.

Segundo o referido protocolo, o tratamento medicamentoso para a acromegalia envolve a utilização de análogos da somatostatina (octreotida e lanreotida) e agonistas da dopamina (cabergolina).

As duas isoformas endógenas mais ativas (14 e 28 resíduos de aminoácidos) de somatostatina (ou somatotropina) exercem suas ações por meio de cinco subtipos de receptores SSTR, que agem para inibir a secreção endócrina e exócrina de GH e, de forma menos incisiva, atenuar a proliferação de células sadias e tumorais neuroendócrinas. Essas isoformas são expressas no tecido neuroendócrino e agem no cérebro, na hipófise, pâncreas e trato gastrointestinal.

Os adenomas secretores de GH expressam os subtipos de receptores heterogeneamente de forma que os subtipos 2 e 5 são os mais abundantes seguidos pelos subtipos 1 e 3. Evidências apontam para ação sinérgica entre os subtipos 2 e 5 no sentido de suprimir a secreção de GH e dessa forma postula-se que medicamentos que ativam ambos os receptores são mais eficazes do que os monoseletivos.



Os análogos da somatostatina agem da mesma forma que esse hormônio (GH), por meio de interação com receptores SSTR, inibindo a produção de GH e também a proliferação de células tumorais, entre outras ações. Hoje, no Sistema Único de Saúde (SUS) estão disponíveis dois análogos da somatostatina utilizados no tratamento medicamentoso de acromegalia, a saber, octreotida e lanreotida, ambos em formulações de liberação modificada.

Esses medicamentos interagem com todos os subtipos de receptores da somatostatina, mas possuem maior afinidade pelos subtipos 2 e 5, envolvidos na produção de GH, e ambos possuem alta afinidade pelo subtipo 2 (cerca de 10 vezes maior no caso da octreotida). Entretanto, há somatotropinomas que expressam em baixa quantidade ou não expressam os subtipos 2 e 5, o que é considerado um fator limitante da eficácia desses análogos da somatostatina, que são altamente seletivos.

Em meta-análise, Freda e colaboradores (2005) reportaram eficácias relativas às taxas de normalização de níveis séricos de GH e IGF-1, quando utilizados como terapia secundária, de 54% e 63% para octreotida LAR e 48% e 42% para lanreotida SR (em pacientes não selecionados). Os autores não identificaram diferenças significativas entre os tratamentos em terapia secundária quando avaliados por meio desses desfechos bioquímicos. Em meta-análise mais recente reportaram-se taxas de controle dos níveis séricos de GH e IGF-1 de 56% e 55%, respectivamente, para tratamentos secundários com octreotida e lanreotida (CHARMICHAEL *et al.*, 2014).

Foi relatada também diminuição significativa no tamanho tumoral em pacientes tratados com ambos os análogos da somatostatina, entretanto com chances aumentadas de diminuição maior que 10% no tamanho tumoral em pacientes tratados com octreotida. As chances de diminuição maior que 25% não foram diferentes entre pacientes tratados com ambos os medicamentos (FREDA *et al.*, 2005). Estudo publicado em 2012 mostrou que ocorre redução do tamanho tumoral em 53% dos pacientes tratados com octreotida e 66% daqueles tratados com octreotida LAR e que essas reduções são da ordem de 37 a 50% (CHASON; SALENAVE; KAMENICKY, 2014).

A utilização de análogos da somatostatina está associada a uma diminuição de hipertrofia do ventrículo esquerdo, melhoria no preenchimento diastólico e na função sistólica. De uma maneira geral, o tratamento com esses análogos relaciona-se com uma melhora no desempenho cardíaco e de outros fatores de risco cardiovasculares como a hipertensão e o perfil lipídico dos pacientes. No que diz respeito à tolerância à glicose e à diabetes, não há



consenso entre os autores no tocante aos possíveis benefícios da utilização desses medicamentos na normalização desses parâmetros (FILARDI *et al.*, 2013).

De acordo com protocolo clínico do Ministério da Saúde são elegíveis para o tratamento secundário com análogos da somatostatina aqueles pacientes que 3 a 6 meses após o procedimento cirúrgico não apresentam controle da doença de acordo com critérios estabelecidos no protocolo e aqueles que se submeteram à radioterapia, mas que permanecem sem controle da doença.

Ainda segundo o protocolo de tratamento para acromegalia, pacientes em utilização regular de análogos da somatostatina por 3 a 6 meses que não atingem controle da doença de acordo com parâmetros pré-estabelecidos são elegíveis para utilizarem agonistas dopaminérgicos associados aos análogos da somatostatina ou em monoterapia, nos casos de intolerância ao primeiro tratamento.

Entre os agonistas dopaminérgicos existentes, o Ministério da Saúde preconiza a utilização de cabergolina, medicamento avaliado em meta-análise na qual se identificaram taxas de normalização de IGF-1 de 34% para uso em monoterapia e 52% para o uso associado a análogos da somatostatina. Pelo fato de não existirem estudos bem delineados sobre a utilização da cabergolina como monoterapia, o Ministério não recomenda essa forma de utilização desse medicamento, à exceção dos casos de intolerância aos análogos da somatostatina, como descrito anteriormente.

Por fim, preconiza-se no protocolo vigente que a radioterapia está indicada para pacientes que não atingem controle da doença após tratamento cirúrgico e medicamentoso, estando, portanto, esse tratamento relegado à terceira linha entre as opções disponíveis. A radioterapia consiste na aplicação, na massa tumoral, de uma dose de radiação ionizante por tempo pré-determinado e pode ser realizada de uma só vez ou de forma fracionada.

A técnica de radioterapia estereotáxica (radiocirurgia) está indicada nos casos em que o tumor mede menos que 3 cm e se localiza a 3-5 mm do quiasma óptico. A técnica consiste na aplicação de radiação em áreas bem delimitadas. De acordo com trabalhos publicados no Reino Unido e na Itália, atingiu-se controle bioquímico da doença (GH e IGF-1), por meio da utilização da técnica de radiocirurgia fracionada em 22% dos pacientes em dois anos, 23% em cinco anos, 42 a 60% em 10 anos, 61% em quinze anos e 77% em 20 anos. Em outros trabalhos, as taxas de controle bioquímico em pacientes submetidos à radiocirurgia variaram



entre 48 e 53% em tempo de seguimento médio de quatro anos (CHASON; SALENAVE; KAMENICKY, 2014).

A principal complicação relacionada à radioterapia é a insuficiência da hipófise anterior que atinge 50 a 80% dos pacientes submetidos ao procedimento. Além disso, alguns autores tem relatado aumento na incidência de derrames cerebrais (1,7 a 2,8 vezes mais) em consequência do procedimento (CHASON; SALENAVE; KAMENICKY, 2014).

O tratamento de terceira linha com medicamentos, como os bloqueadores dos receptores periféricos de GH, não está previsto no protocolo clínico em vigência no Ministério da Saúde.

3. A TECNOLOGIA

O pegvisomanto é produzido em *E. Coli* por tecnologia de DNA recombinante. É uma proteína contendo 191 resíduos de aminoácidos para os quais vários polímeros de polietilenoglicol (PEG) estão covalentemente ligados (predominantemente 4 a 6 PEG/molécula de proteína). O pegvisomanto é um análogo do hormônio de crescimento humano (GH) geneticamente modificado para agir como antagonista do receptor do hormônio de crescimento. O pegvisomanto liga-se seletivamente aos receptores do hormônio de crescimento na superfície das células, bloqueando a ligação do hormônio de crescimento endógeno, interferindo, dessa forma, na transdução do sinal intracelular do hormônio de crescimento.

Tipo: medicamento.

Nome do princípio ativo: Pegvisomanto

Nome comercial: Somavert®

Apresentações: Embalagens contendo 30 frascos-ampolas com o equivalente a 10 ou 15 mg de pegvisomanto por frasco em pó liofilizado injetável e 30 frascos-amplos de diluente. O pó e o diluente são misturados para constituir a solução para injeção subcutânea.

Excipientes: glicina, manitol, fosfato de sódio dibásico (anidro), fosfato de sódio monobásico (monoidratado).

Via de administração: injeção subcutânea.

Fabricante: Pfizer®

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 - 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).

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação (ICMS 18%)*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG18%)	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%)
Frasco-ampola de 15 mg de Somavert®.	R\$ 234,43	R\$ 255,95	R\$ 209,88

*Preço apresentado pelo demandante incluindo 18% de ICMS.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Laboratórios Pfizer® Ltda.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelos Laboratórios Pfizer® Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de



pegvisomanto, para acromegalia, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Após determinação do foco da análise por meio da estratégia PICO (descrita na Tabela 1) o demandante realizou busca estruturada, de acordo com recomendações constantes da diretriz para elaboração de Pareceres Técnicos-Científicos do Ministério da Saúde, nas seguintes bases de dados: *The Cochranne Library* via Wildey, MEDLINE via Pubmed, LILACS via Bireme e *Centre for Review and Dissemination* – CRD, Embase via OvidSP e *National Guideline Clearinghouse*. Foram conduzidas buscas em bases de dados complementares como *Database of Abstracts of Review of Effects* (DARE), *Health Technology Assessment* (HTA), *National Health Service* (NHS), *Economic Evaluation database* (NHSEED), e também em sítios eletrônicos de agências de avaliação de tecnologias em saúde e outras instituições. Foram descritas as estratégias de busca empregadas em cada base de dados assim como a metodologia utilizada para construí-las. As buscas foram limitadas ao período de 2009 até abril de 2014, utilizando filtro para selecionar estudos conduzidos em humanos e sem limites para idioma.

As buscas nas bases de dados e a seleção dos documentos recuperados foram realizadas de forma sistemática por dois revisores, entretanto, não se descreveram os critérios de exclusão utilizados no processo de seleção de estudos para a composição do parecer do demandante. Os documentos selecionados para inclusão foram classificados pelo nível de evidência de acordo com diretrizes estabelecidas pela *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence* e tiveram a qualidade avaliada de acordo com metodologia proposta por Guyatt e colaboradores (2006).

Dessa forma foram selecionados e incluídos no parecer do demandante sete estudos, dos quais três observacionais e quatro intervencionais. Dentre os estudos intervencionais incluídos dois não atenderam à questão PICO pré-determinada (Tabela 1) uma vez que se utilizaram comparadores inadequados, como no caso do estudo de Trainer *et al.*, 2009 que emprega como comparador a associação entre pegvisomanto e octreotida de ação prolongada e o de Van der LELY *et al.*, 2011 que avalia como intervenção a associação entre lanreotida autogel e pegvisomanto. Assim foram avaliados apenas os estudos intervencionais publicados pelos grupos de De Martino *et al.*, 2010 e Ezzat *et al.*, 2009. Entre os estudos observacionais o de Bianchi, 2013 compara a associação entre pegvisomanto e lanreotida com pegvisomanto e, portanto, não será avaliado. Os outros estudos observacionais são avaliados nesse relatório (Marazuela, 2009 e Van Der Lely *et al.*, 2012).



TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com acromegalia com resposta inadequada aos análogos da somatostatina (monoterapia ou combinado).
Intervenção (tecnologia)	pegvisomanto
Comparação	Manutenção do tratamento com escalonamento de dose com análogos de somatostatina, combinado ou em monoterapia, em pacientes resistentes ou não responsivos às máximas doses preconizadas em bula.
Desfechos (Outcomes)	Desfecho primário¹: <ul style="list-style-type: none">- Nível randômico (basal) de GH < 1 ng/mL ou nadir de GH < 0,4 ng/mL durante o TOTG;- Normalização do IGF-I conforme a idade do paciente;- Ou valor médio de GH abaixo de 1,0 ng/mL (perfil cinco pontos), para pacientes com valores discrepantes entre GH randômico e IGF-I. Desfecho secundário¹: <ul style="list-style-type: none">- Segurança (Eventos Adversos - EA) e tolerabilidade terapêutica;- Controle dos sinais e sintomas decorrentes do não controle dos níveis de GH/ IGF-I em pacientes com acromegalia, como: problemas cardiovasculares, respiratórios, metabólicos e neoplasia;- Melhora na qualidade de vida (ACRQoL) e (EQ-5D);- Diminuição da mortalidade atrelada ao não controle bioquímico da doença.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR), preferencialmente

Pergunta: “Quais são os benefícios do uso da tecnologia Somavert® (pegvisomanto) em comparação ao escalonamento de dose dos análogos de somatostatina (AS), combinado ou em monoterapia, para o tratamento de pacientes com resposta inadequada aos AS”.

4.1. Evidência Clínica

CANADIAN MULTI-CENTRE, OPEN-LABEL LONG-TERM STUDY OF PEGVISOMANT TREATMENT IN REFRACTORY ACROMEGALY. Ezzat *et al.*, 2009

Estudo compassionado de fase IV, multicêntrico, aberto, não aleatorizado, de braço único, de tempo de seguimento de 27 meses no qual se empregaram doses variáveis de pegvisomanto em 19 pacientes acromegálicos refratários à terapia convencional para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia desse regime de tratamento. No estudo se incluíram pacientes responsivos à terapia prévia com pegvisomanto e que haviam completado todo o curso de tratamento em estudos prévios dos quais participaram ou indivíduos não responsivos ou intolerantes à farmacoterapia convencional (análogo de somatostatina em monoterapia ou associado a agonista dopaminérgico) e que foram considerados inelegíveis para participar de



outros estudos nos quais se utilizaram pegvisomanto. À exceção de um paciente, todos haviam sido diagnosticados com adenomas hipofisários.

Entre os 14 pacientes que finalizaram o estudo, 68,4% haviam se submetido à cirurgia prévia (hipofisectomia), 26,3% à radioterapia e 21,1% à cirurgia e radioterapia. Em relação a tratamento medicamentoso prévio, 36,8% receberam pegvisomanto, 63,2% octreotida, 15,8% cabergolina e 5,3% bromocriptina.

Os critérios de exclusão se restringiam a perda do campo visual, paralisia de nervos cranianos ou hipertensão intracraniana com indicação para cirurgia de decompressão de tumor e doença hepática clinicamente significativa, com elevação de enzimas hepáticas três vezes acima do limite superior da faixa de normalidade e hipersensibilidade a látex.

A variação dos níveis séricos de IGF-1 foi utilizada como desfecho primário no estudo, no qual também se avaliaram desfechos secundários relativos à melhoria de sintomas clínicos da doença, segurança e tolerabilidade do tratamento.

As doses utilizadas no tratamento com pegvisomanto foram de 10 mg por dia para pacientes não experimentados de tratamento, enquanto que aqueles previamente tratados tiveram as doses mantidas e ajustadas até um máximo de 30 mg por dia.

Entre os participantes do estudo, 12 permaneceram em terapia com análogos da somatostatina, enquanto aqueles que se tratavam com agonistas dopaminérgicos descontinuaram o tratamento com esses medicamentos.

No que diz respeito ao controle sintomático da doença, o inchaço de tecidos moles foi o sintoma melhor controlado durante o estudo, em detrimento a dores nas articulações e fadiga que não se alteraram nesse período. De forma global, não houve melhorias significativas no estado geral dos pacientes ao longo do estudo.

Os níveis de IGF-1, determinados como médias das aferições dos níveis de IGF-1 provenientes de todos os participantes do estudo, diminuíram entre o início do estudo (média de 3,29 ng/mL \pm 0,42), o décimo oitavo mês (média de 1,5 ng/mL \pm 0,38) e o vigésimo sétimo mês (média de 1,66 ng/mL \pm 0,36). Segundo os autores não houve evidência de taquifilaxia resultante do uso de pegvisomanto durante o curso do estudo.

A maioria das reações adversas registradas foi classificada como de baixa ou média severidade, havendo uma minoria classificada como de alta severidade. Entre quatro indivíduos que não



permaneceram no estudo, dois se retiraram em função de alterações nas enzimas hepáticas. Um indivíduo experimentou alterações severas em funções hepáticas. Estes pacientes faziam uso da associação entre octreotida e pegvisomanto.

Os autores concluem que pacientes que são parcialmente responsivos à terapia com análogos da somatostatina podem ser indicados para utilizar a associação, enquanto aqueles totalmente resistentes à terapia prévia com esses análogos são elegíveis para a monoterapia com pegvisomanto.

No que diz respeito ao estudo de Ezzat e colaboradores (2009) observa-se inicialmente que apesar do longo tempo de seguimento, envolveu número pequeno de pacientes (n=14), alguns dos quais além de pegvisomanto, mantiveram o uso de análogos da somatostatina durante o tempo de seguimento do estudo. Dessa forma entre os pacientes recrutados para participarem do estudo havia subgrupo que respondia parcialmente ao tratamento com análogos da somatostatina (AS) e outro não responsivo aos AS e que, portanto, iniciou monoterapia com pegvisomanto. Os resultados foram aferidos pela média dos níveis séricos de IGF-1 provenientes de todos os pacientes participantes do estudo, sem distinção entre os que se submeteram a diferentes regimes de tratamento, ou que respondiam de forma mais favorável a tratamentos prévios com pegvisomanto.

THE TREATMENT WITH GROWTH HORMONE RECEPTOR ANTAGONIST IN ACROMEGALY: EFFECT ON VASCULAR STRUCTURE AND FUNCTION IN PATIENTS RESISTANT TO SOMATOSTATIN ANALOGUES. De Martino *et al.*, 2010

Estudo aberto com 18 meses de duração incluiu onze pacientes acromegálicos com níveis sanguíneos de IGF-1 pelo menos 1,3 vezes maiores que o limite superior da faixa considerada adequada para idade. Uma das condições para a inclusão no estudo foi a comprovação de estabilização do tamanho tumoral por pelo menos 12 meses antes do início do estudo. Os critérios de exclusão foram os seguintes: tratamento prévio com agonistas dopaminérgicos cinco semanas antes do início do estudo, adenoma pituitário com distância menor que 3 mm do quiasma óptico, hepatite crônica, abuso de álcool e drogas, doença hepática ou renal severa, problemas nutricionais com alteração hormonal e indisponibilidade para auto-aplicação da injeção subcutânea de pegvisomanto diariamente.

À exceção de um, todos os pacientes tinham sido submetidos a cirurgia prévia e sem exceções todos haviam se tratado com análogos da somatostatina nas doses máximas preconizadas por pelo menos 24 meses sem que atingissem controle da doença.



Durante o estudo, parâmetros que incluíam altura, peso, índice de massa corporal, frequência cardíaca, pressão sanguínea sistólica e diastólica foram aferidos na linha de base e a cada seis meses. Parâmetros bioquímicos aferidos na linha de base e semestralmente incluíam glicemia e insulinemia de jejum, triglicérides, colesterol total e HDL, fibrinogênio. Foram aferidos também os níveis de GH e IGF-1 com periodicidade semestral. Outros parâmetros aferidos foram espessura da camada íntima das carótidas e dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (medida de função endotelial). Esses parâmetros foram aferidos também em pacientes saudáveis com características físicas semelhantes às dos pacientes incluídos no estudo.

Os pacientes que iniciaram o estudo receberam dose inicial de 40 mg de pegvisomanto seguida por doses diárias de 10 mg/dia por via subcutânea. As doses podiam ser ajustadas a cada seis meses de acordo com o controle dos níveis de IGF-1.

Oito pacientes atingiram níveis sanguíneos de IGF-1 considerados aceitáveis para a idade com doses de pegvisomanto que variaram de 15 a 40 mg/dia, enquanto dois permaneceram descompensados. A normalização dos níveis de IGF-1 foi registrada em 70% dos pacientes no período de seis meses e em 50% deles no período de 12 a 18 meses.

Na linha de base a espessura máxima das carótidas de pacientes acromegálicos foi maior que a dos controles e esses valores decresceram de forma não significativa nos acromegálicos que se submeteram à terapia por 18 meses com pegvisomanto. Na linha de base, registraram-se valores anormais para espessura máxima da camada íntima em cinco pacientes, dos quais dois apresentaram normalização após tratamento. A medida de função endotelial aumentou de forma não significativa em acromegálicos durante o tratamento, mas permaneceu mais baixa que a dos indivíduos no grupo controle no final do estudo.

Observou-se uma normalização da pressão arterial na população de acromegálicos após o tratamento com pegvisomanto, enquanto não foram registradas modificações nos padrões lipídicos desses pacientes. No final do estudo todos os pacientes apresentaram níveis glicêmicos e de insulina normalizados, inclusive aqueles para os quais se registraram níveis alterados na linha de base. Os níveis de fibrinogênio permaneceram inalterados durante o decorrer do estudo. Não foram considerados fatores reconhecidamente relacionados à alteração dos parâmetros bioquímicos e funcionais aferidos: a idade, outras co-morbidades e tempo de vida com doença descompensada.



Um paciente portador de hepatite C apresentou alterações nos níveis de enzimas hepáticas durante o tratamento com pegvisomanto, que não foi considerado grave pelos autores do estudo.

ESTUDOS OBSERVACIONAIS

LONG-TERM SAFETY OF PEGVISOMANT IN PATIENTS WITH ACROMEGALY: COMPREHENSIVE REVIEW OF 1288 SUBJECTS IN ACROSTUDY. Van Der Lely *et al.*, 2012

Estudo de vigilância (*safety surveillance*), descritivo, aberto a pacientes com acromegalia que já estavam em tratamento ou que iniciaram um tratamento com pegvisomanto após o início do estudo em 2009. O objetivo principal do estudo foi monitorar a segurança em longo prazo do tratamento com pegvisomanto e paralelamente coletar informações sobre a eficácia do medicamento. Essa publicação parte de uma análise interina de informações provenientes de 1288 pacientes de 11 países na Europa e ainda dos Estados Unidos, com maior parte das informações provenientes do braço alemão do estudo. As informações referentes a exames físicos, histórico médico, levantamento de comorbidades, avaliações laboratoriais foram obtidas de registros médicos elaborados em visitas de rotina ou existentes antes do recrutamento do paciente ao estudo.

Registrou-se pelo menos uma comorbidade no momento da inclusão no estudo em cerca de 80% dos pacientes incluídos, de forma que as mais frequentes foram hipertensão (50,5%), diabetes *mellitus* (33,2%), osteoartrite (24,1%), apnéia do sono (21,8%) e tumores tireoidianos (21%). Em 413 desses indivíduos, novas comorbidades foram registradas após o início da terapia com pegvisomanto. Pelo fato de parte dos pacientes ter iniciado o tratamento com pegvisomanto antes da inclusão no estudo, não foi possível determinar a existência de relação entre o uso do medicamento e as comorbidades detectadas na linha de base.

Para que fossem incluídos no estudo era necessário que os pacientes já possuíssem exames de imagem da pituitária, exames de enzimas hepáticas e de níveis de IGF-1 realizados na linha de base, ou seja, no momento em que entraram no estudo. Paralelamente, estabeleceram-se os seguintes critérios de exclusão: pacientes sem diagnóstico confirmado de acromegalia, que estivessem participando em outros estudos que envolvessem medicamentos experimentais para o tratamento de acromegalia, que necessitassem de descompressão cirúrgica do tumor



ou que não pudessem receber medicamentos em função de perda do campo visual, paralisia de nervos cranianos ou hipertensão intracraniana.

Pouco mais de 80% dos pacientes incluídos já haviam iniciado a terapia com pegvisomanto há um tempo médio de 1,3 anos antes de sua inclusão no estudo. De maneira geral, considerando também o tempo após a inclusão no estudo a maioria dos pacientes se submeteu a uma média de 3,7 anos de tratamento com pegvisomanto.

Os pacientes incluídos eram em sua maioria caucasianos e do sexo masculino, com idade média de 42,1 anos (faixa de 1,7 a 83,7 anos). A maior parte dos pacientes já havia se submetido à cirurgia para ressecção tumoral, enquanto 362 haviam recebido radioterapia. Um quantitativo de 1.131 pacientes foi tratado com outros medicamentos antes do início da terapia com pegvisomanto e desses 560 já haviam concomitantemente se submetido à cirurgia.

As doses e posologias utilizadas no tratamento com pegvisomanto, a frequência de visitas aos centros de monitoramento, a condução de exames de imagem e laboratoriais variaram de acordo com a discricionariedade dos especialistas responsáveis pelo tratamento nos diferentes centros periféricos participantes do estudo. Entretanto, alguns dos exames de imagem realizados em laboratórios periféricos foram submetidos à reanálise em um único laboratório central, o qual utilizou como critérios para considerar aumento significativo de massa tumoral o crescimento do maior diâmetro do tumor em mais de 3 mm ou, para macroadenomas, aumentos maiores que 20% no volume tumoral.

Dos pacientes incluídos, 936 indivíduos possuíam registros de imagem da pituitária na linha de base e pelo menos em um momento após o início da terapia com pegvisomanto. Relataram-se resultados provenientes dos laboratórios periféricos e das reanálises conduzidas no laboratório central.

Os exames de imagem provenientes dos laboratórios periféricos revelaram que 78,8% dos 936 pacientes não apresentaram mudanças no tamanho tumoral, enquanto 12,6% e 7,2% apresentaram diminuição e aumento no tamanho do tumor, respectivamente.

Reanálises foram conduzidas em resultados provenientes de 121 indivíduos com diagnóstico de mudança no tamanho tumoral e 7 sem diagnóstico de alteração. A partir da avaliação dos resultados provenientes de análises realizadas no laboratório central constatou-se que 53% desses indivíduos apresentaram alterações no tamanho tumoral, enquanto 47% não



mostraram alterações nesse parâmetro. Entre os indivíduos para os quais se detectaram aumentos no tamanho tumoral, 13 casos foram considerados clinicamente significativos.

De maneira geral, um quantitativo de 3,2% de 936 apresentaram aumento ou aumento e diminuição no tamanho tumoral considerando apenas o subgrupo para o qual se emitiu parecer confirmatório após a reanálise de resultados provenientes dos laboratórios periféricos.

Diferentemente dos exames de imagem, todos os exames bioquímicos para determinação de níveis de IGF-1 foram conduzidos em laboratórios periféricos e os resultados expressos em função dos valores de referência utilizados em cada laboratório.

Na análise dos resultados foram considerados todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de pegvisomanto durante o tempo em que eram acompanhados no estudo. Considerou-se como linha de base o momento em que cada paciente foi incluído independentemente do tempo de andamento do estudo.

Durante o tratamento, a maioria dos pacientes utilizou doses diárias de pegvisomanto, enquanto 12% faziam uso das injeções entre períodos maiores de tempo. O uso de terapia combinada foi registrado em pouco mais de um terço dos pacientes após 5 anos de seguimento.

Após cinco anos de tratamento com pegvisomanto, 63,2% dos pacientes apresentaram níveis normalizados de IGF-1, enquanto em 34% dos pacientes esses níveis permaneceram descompensados. As doses médias de pegvisomanto, ao final do estudo, foram de 18 e 20 mg/dia para os grupos que atingiram e não atingiram o controle dos níveis séricos de IGF-1, respectivamente. A baixa taxa de normalização nos níveis de IGF-1 em relação às publicadas em outros estudos foi atribuída a possíveis falhas no ajuste das doses e também a problemas de aderências ao tratamento, que foram relacionadas à falta de conhecimento sobre o tratamento ou a problemas econômicos. Cogita-se também a possibilidade de recusa por parte dos pacientes de receberem doses maiores que 20 mg/dia, que requerem a utilização de duas injeções diárias com a apresentação do medicamento que era disponibilizada a esses pacientes. A maioria dos pacientes (88%) fez uso de injeções diárias de pegvisomanto, enquanto 12% se submeteram a esquemas posológicos com menor frequência de injeções.

Dessa forma, um aspecto do tratamento com pegvisomanto evidenciado por meio desse estudo realizado em condições não controladas foi que a normalização dos níveis de IGF-1 é



altamente dependente de um planejamento que inclua avaliações periódicas dos níveis séricos dessa proteína e ajuste periódico de doses balizado por acompanhamento dos níveis séricos dessa proteína.

Foram registrados 1.147 eventos adversos em 477 indivíduos e 192 reações adversas ao pegvisomanto em 124 indivíduos (9,6%), enquanto reações adversas graves relacionadas ao uso de pegvisomanto foram registradas em 2% dos pacientes incluídos no estudo e resultaram em necessidade de diminuição de doses na maioria dos casos. Entre as reações adversas graves ou não, foram consideradas relevantes as mudanças no tamanho tumoral, alterações de enzimas hepáticas e reações no local de injeção. Nenhuma das 15 mortes registradas durante o estudo (1,2% de 1.288 indivíduos) foi relacionada ao uso de pegvisomanto.

Em relação às alterações nos níveis de enzimas hepáticas, dos 1.178 pacientes para os quais se dispunha de pelo menos um resultado desse exame após o início do tratamento com pegvisomanto, 2,5% apresentaram níveis de aspartato aminotransferase ou de alanina aminotransferase cerca de três vezes maior que limite superior da faixa de normalidade. Entre esses indivíduos, 63,3% faziam uso de análogos da somatostatina concomitantemente ao tratamento com pegvisomanto.

LONG-TERM TREATMENT OF ACROMEGALIC PATIENTS RESISTANT TO SOMATOSTATIN ANALOGUES WITH THE GH RECEPTOR ANTAGONIST PEGVISOMANT: IT'S EFFICACY IN RELATION TO GENDER AND PREVIOUS RADIOTHERAPY, Marazuela, 2009

Estudo retrospectivo utilizado para avaliar a evolução de 44 pacientes com acromegalia tratados com pegvisomanto e provenientes de seis hospitais espanhóis, durante o período de 2004 a 2007. Entre os pacientes incluídos, 95% foram submetidos à cirurgia prévia, 61% a radioterapia e todos se submeteram a tratamento anterior com análogos da somatostatina, de forma que 57% foram tratados com lanreotida e 48% com octreotida. Após doze meses de tratamento com análogos da somatostatina nenhum dos pacientes atingiu níveis considerados adequados de IGF-1 e GH. O tempo médio de seguimento foi de 22,7 meses, de forma que a maioria dos pacientes foi acompanhada por 18 meses.

O tratamento com pegvisomanto foi iniciado com doses de 10mg por dia pelo menos um mês após a última injeção de análogo da somatostatina. Os níveis de IGF-1 eram reavaliados com



periodicidade bi ou trimestral e as doses de pegvisomanto eram ajustadas, em função do controle desse parâmetro bioquímico, por incrementos ou decrementos de 5mg por dia.

Os níveis séricos de IGF-1 foram aferidos, durante todo o estudo, por meio de imunoquimioluminescência em quatro centros e imunoradiometria em outros dois e interpretados de acordo com as faixas de referência disponíveis para cada tipo de ensaio. A fim de possibilitar a comparação entre os centros, os valores de IGF-1 foram expressos como o número de vezes que o valor aferido para cada indivíduo excedeu o limite superior da faixa de normalidade desse parâmetro, com ajustes matemáticos. Os níveis randômicos de GH foram determinados periodicamente por meio de imunoquimioluminescência em cinco centros e imunoradiometria em um centro.

Avaliou-se a segurança do tratamento por meio da determinação periódica dos seguintes parâmetros bioquímicos: fosfatase alcalina, enzimas hepáticas, lactato desidrogenase, bilirrubina total, creatina, glicose e hemoglobina glicada. Além disso, o tamanho máximo do tumor foi avaliado na linha de base e periodicamente durante o estudo utilizando-se ressonância nuclear magnética. Considerou-se para a avaliação desse último parâmetro um crescimento tumoral significativo quando se detectavam aumentos superiores a 20%, em relação à linha de base, em tumores maiores que 1 centímetro cúbico, ou alterações de pelo menos 3 mm em um dos diâmetros em tumores menores que 1 centímetro cúbico.

Em relação à normalização dos níveis séricos de IGF-1 e considerando análise por intenção de tratar, 84% dos pacientes atingiram níveis séricos considerados adequados para essa proteína no final do tempo de acompanhamento com a utilização de doses máximas médias de 17 ± 7 mg por dia de pegvisomanto. O valor médio de IGF-1 na linha de base era de $215 \pm 84\%$ (do limite superior da faixa de normalidade) e decaiu para $80 \pm 39\%$ no final do tempo de acompanhamento do estudo. Nenhuma correlação se estabeleceu entre o decréscimo nos níveis séricos de IGF-1 e a idade dos pacientes ou tratamento prévio a que tenham se submetido.

Sete pacientes não atingiram níveis adequados de IGF-1 durante o tempo de seguimento do estudo, de forma que entre cinco deles do sexo feminino, dois receberam doses abaixo de 20 mg por dia e os outros três foram submetidos a doses mais altas que a média e apresentaram decréscimos nos níveis de IGF-1 significativamente inferiores aos outros pacientes que responderam à terapia. Não se detectaram diferenças significativas entre parâmetros clínicos



ou bioquímicos provenientes de pacientes do sexo feminino responsivas e não responsivas à terapia.

A variação nos níveis de IGF-1 entre a linha de base e a última aferição foi maior em pacientes do sexo masculino ($-70 \pm 7\%$ e $-53 \pm 21\%$, para os sexos masculino e feminino respectivamente) assim como foram menores os níveis séricos dessa proteína nesses pacientes ($66 \pm 19\%$ e $96 \pm 49\%$, respectivamente). Essas diferenças permaneceram quando ajustadas por idade, níveis séricos de IGF-1 e GH na linha de base, dose de pegvisomanto ou radioterapia prévia. As doses ajustadas pelo peso não diferiram estatisticamente entre os gêneros. O decréscimo nos níveis de IGF-1 também foi maior em pacientes previamente irradiados ($-65 \pm 18\%$ e $-53 \pm 19\%$ em pacientes irradiados e não irradiados, respectivamente).

Entre pacientes diabéticos, observou-se diminuição significativa nos níveis de hemoglobina glicada e na dose de insulina necessária para controle glicêmico após o tratamento com pegvisomanto.

Relataram-se reações adversas em 25% dos pacientes, das quais se destacaram alterações em mais de três vezes o limite do normal nos níveis séricos de enzimas hepáticas em dois pacientes, além de reações e lipodistrofia no local de injeção. Três pacientes experimentaram aumentos no tamanho tumoral de acordo com os parâmetros estabelecidos pelos autores e dois deles foram retirados do estudo antes do previsto. Outros dois pacientes também foram retirados do estudo, um em função de aumento em enzimas hepáticas e outro por sofrer de cefaleia durante o período de tratamento com pegvisomanto.

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 1).

A questão que norteou a pesquisa, elaborada por meio da estratégia PICO, foi a seguinte: "A utilização de pegvisomanto em pacientes com acromegalia e resposta inadequada ou intolerantes aos análogos da somatostatina é eficaz na normalização dos níveis séricos de GH e IGF-1 e segura quando se compara ao tratamento com escalonamento de dose com análogos de somatostatina combinados ou em monoterapia?". A partir da questão definida a Secretaria Executiva da CONITEC procedeu à nova busca na literatura em bases de dados e outras fontes de informação na área médica e de avaliação de tecnologias de saúde durante o período de novembro a dezembro de 2014.



As bases de dados e outras fontes de informações utilizadas na pesquisa foram as seguintes: PUBMED; COCHRANE; SCINCEDIRECT; CENTRAL (COCHRANNE BVS) – (A PARTIR DE 2011) e CLINICAL TRIALS (ESTUDOS FINALIZADOS). O período das buscas foi ajustado de acordo com o relatório de recomendação da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS – CONITEC -18 e com o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas sobre a acromegalia do Ministério da Saúde. Esses documentos registram buscas realizadas pelo Ministério da Saúde em bases de dados a respeito do tratamento de acromegalia com pegvisomanto em monoterapia até o ano de 2012. Dessa forma, no presente relatório foram conduzidas buscas a fim de avaliar a existência de novas evidências que pudessem ter impacto sobre as recomendações já presentes nesses documentos. As bases de dados consultadas, as estratégias de busca e o quantitativo de artigos recuperados estão descritos no quadro 1.

Quadro 1 – Estratégias de busca em bases de dados selecionadas

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	ARTIGOS RECUPERADOS	DATA DA BUSCA
PUBMED	("Acromegaly"[Mesh] OR "Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma"[Mesh]) AND "pegvisomant"[Supplementary Concept] OR somavert OR b2036 OR "growth hormone receptor antagonist" AND ("2012/10/29"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]). FILTRO: HUMANOS	37	18/12/2014
COCHRANNE BVS (REVISÕES COMPLETAS)	Acromegaly	3	28/11/2014
SCINCEDIRECT	Acromegaly OR "Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma"AND pegvisomant FILTRO – A PARTIR DE 2011/JOURNALS	149	28/11/2014
CENTRAL (COCHRANNE BVS) – (A PARTIR DE 2011)	Pegvisomant	13	28/11/2014
CLINICAL TRIALS. ESTUDOS FINALIZADOS	Pegvisomant	17	28/11/2014
TOTAL	-	219	-

Fonte: elaboração própria

Entre os 219 documentos recuperados nas bases consultadas não foram identificados novos estudos clínicos controlados e aleatorizados ou revisões sistemáticas que atendessem à



questão elaborada por meio da estratégia PICO supracitada além daqueles incluídos pelo demandante.

4.2. Avaliação Econômica

O demandante realizou análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS. A análise foi realizada no *software Treeage*[®] e baseada em um modelo de Markov. O quadro 2 apresenta as principais características do estudo apresentado.

Quadro 2 - Descrição do estudo de avaliação econômica apresentado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Pegvisomanto	Adequado
3. Comparador	Octreotida LAR	Incompleto, octreotida é um comparador adequado, porém lanreotida e cabergolina também deveriam ser incluídas na análise.
4. População-alvo	Pacientes com Acromegalia recebendo doses superiores a 40mg de octreotida LAR a cada 28 dias	O PCDT de Acromegalia não preconiza doses maiores que 40mg/28 dias, portanto a população-alvo indicada está recebendo um tratamento que não está de acordo com o PCDT.
5. Desfecho	Normalização dos níveis séricos de GH e IGF-1. Anos de vida salvos.	Adequado
6. Horizonte temporal	35 anos	Adequado. Porém deve ser feita uma análise de sensibilidade com outros horizontes temporais
7. Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
8. Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
9. Modelo	Modelo de custo-efetividade.	Adequado
10. Tipos de custos	Foram considerados custos médicos diretos que incluem a aquisição dos medicamentos e custos com exames de acompanhamento, e com comorbidades decorrentes da doença, incluindo hipertensão arterial sistêmica, diabetes <i>mellitus</i> e doenças cardiovasculares.	Descritos na tabela 2.
11. Quantidade anual dos medicamentos de	Pegvisomanto: 1 frasco de 10mg ou 15 mg por dia. Total de 365 frascos	Esta dose de octreotida não está de acordo com o



acordo com a dose	por ano. Octreotida LAR: a dose de octreotida varia entre 60mg a 240mg ao mês, sendo que 90% dos pacientes recebe 80mg ao mês ou menos. Considerando um paciente que recebe 60mg ao mês a quantidade anual seria de 24 frascos de 30mg.	previsto no PCDT de acromegalia
12. Busca por evidência	Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library via Wildey, MEDLINE via Pubmed, LILACS via Bireme e Centre for Review and Dissemination – CRD, Embase via OvidSP e National Guideline Clearinghouse	-
13. Origem dos dados econômicos	O preço de pegvisomanto seguiu a proposta feita pela empresa. O preço de octreotida LAR foi extraído do relatório nº18 da CONITEC em janeiro de 2013. Os custos relacionados com as comorbidades foram extraídos do SIGTAP, DATASUS, e Banco de Preços em Saúde.	Adequado. Porém, o preço de octreotida está desatualizado. O preço atual consta no componente especializado de assistência farmacêutica (CEAF) ¹ .
14. Origem dos dados de efetividade	No modelo em análise a efetividade de pegvisomanto foi extraída do estudo de VAN DER LELY, 2012. Na análise de sensibilidade foram considerados dados dos estudos de KATZNELSON, 2012 ² e TRAINER, 2009	Adequado.
15. Resultados da análise	O resultado da análise apresentada foi <i>cost-saving</i> , ou seja, pegvisomanto apresentou maior eficácia e menor custo que octreotida LAR	-
16. Análise de sensibilidade	Univariada - parâmetros avaliados: <ul style="list-style-type: none">• Eficácia clínica de pegvisomanto: entre 52% e 90%• Dose média eficaz de pegvisomanto: 15mg/dia ou 20mg/dia• Taxa de desconto: entre 0% e 10%	Adequado. Porém poderia ser feita também uma análise de sensibilidade utilizando-se os custos das comorbidades.
17. Resultado das análises de sensibilidade	<ul style="list-style-type: none">• Eficácia clínica de pegvisomanto: <i>cost-saving</i>• Dose média eficaz de pegvisomanto: <i>cost-saving</i>• Taxa de desconto: <i>cost-saving</i>	-

CUSTOS

Os custos relacionados ao tratamento com octreotida LAR considerados na análise foram extraídos do Relatório da CONITEC nº 18 de janeiro de 2013, e estão descritos na tabela 2.



Tabela 2 - Custos de aquisição da Octreotida LAR

Medicamento	Custo (R\$)/ dose (mensal)	Custo (R\$) 28/28 dias
Octreotida LAR 10mg x 1 FR	R\$ 1.653,37	R\$ 1.653,37
Octreotida LAR 20mg x 1 FR	R\$ 2.563,96	R\$ 2.563,96
Octreotida LAR 30mg x 1 FR	R\$ 3.457,03	R\$ 3.457,03

Fonte: relatório n.18 CONITEC (jan/2013)

Os custos relacionados a pegvisomanto seguiram a proposta de preço feita pelo demandante e estão descritos na tabela 3.

Tabela 3. Custo de aquisição do Pegvisomanto

Medicamento	Custo (R\$)/ dose (diária)	Custo (R\$) 30/30 dias
Pegvisomanto 10 mg x 1 FR	R\$ 156,29	R\$ 4.688,58
Pegvisomanto 15 mg x 1 FR	R\$ 234,43	R\$ 7.032,87

Também foram considerados custos relacionados às comorbidades decorrentes da doença, tais como diabetes *mellitus*, doenças cardiovasculares e hipertensão arterial sistêmica. Os custos com hipertensão arterial sistêmica foram extraídos de procedimentos constantes da tabela de procedimentos do SUS por meio do SIGTAP, informações do DATASUS e Banco de Preços em Saúde e totalizaram R\$ 1.509,25 por ano para esta comorbidade. Os custos com diabetes *mellitus* foram estimados utilizando o estudo ESCUDI³ como fonte de custos ambulatoriais, e um *microcosting* construído com base em dados da literatura, o que gerou um custo médio de R\$ 5.564,94 por ano por paciente com diabetes *mellitus*. Os custos com doenças cardiovasculares foram extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade e Sistema de Informações Hospitalares do DATASUS para o ano de 2014. Para inserção no modelo, calculou-se a média do custo anual por hospitalização obtido em cada faixa etária chegando aos valores de R\$ 3.410,36 e R\$ 3.841,71 por paciente para insuficiência cardíaca e arritmia respectivamente.



A Tabela 4 sumariza os custos considerados com comorbidades inseridos no modelo ponderados pela probabilidade de ocorrência em pacientes com acromegalia, com e sem controle bioquímico da doença⁴. Pressupõe-se que pacientes com controle bioquímico da doença apresentam as mesmas taxas de prevalência dessas comorbidades que a população geral.

Tabela 4 - Estimativa do custo médio com comorbidades para pacientes com e sem controle bioquímico da acromegalia

Comorbidades	OR ¹	Prevalência em pacientes com acromegalia ¹	Prevalência em pacientes sem acromegalia ¹	Custo (R\$) estimado comorbidade	Custo (R\$) pcts sem controle	Custo (R\$) pcts com controle
Hipertensão Grave	1,58	19,3%	20,9%	R\$ 1.509,25	R\$291,29	R\$315,43
Desordem glicêmica	2,65	27,8%	12,7%	R\$ 5.564,94	R\$1.547,05	R\$706,75
Arritmias	4,93	6,8%	1,5%	R\$ 3.841,71	R\$261,24	R\$57,63
Hipertrofia VE	11,9	78,0%	10,0%	R\$3.410,36	R\$2.660,08	R\$341,04
Disfunção Diastólica	3,32	43,9%	9,8%	R\$3.410,36	R\$896,92	R\$81,85
Disfunção Sistólico	14,2	26,3%	2,4%	R\$3.410,36	R\$709,16	R\$64,71

*VE – ventrículo esquerdo; pcts - pacientes

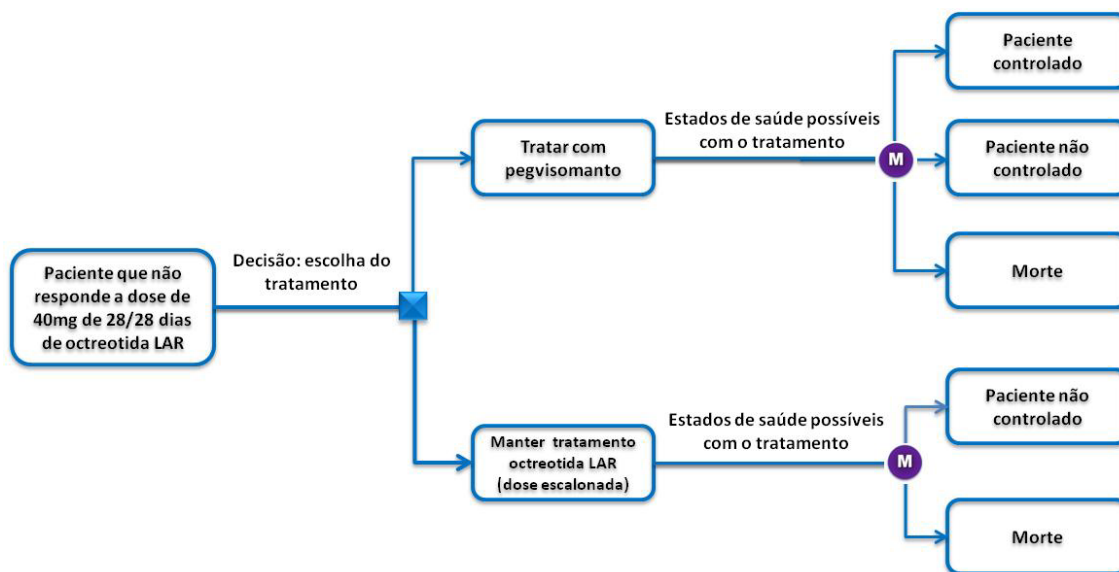
¹ Colao *et al.*, 2011.

MODELO

O demandante elaborou um modelo de Markov para estimar a custo-efetividade de pegvisomanto comparado com a Octreotida LAR. A população elegível para tratamento considerada foi de pacientes com acromegalia, sem controle bioquímico da doença, em escalonamento de doses de octreotida LAR acima 40mg a cada 28 dias. A estrutura do modelo está descrita na figura 2.



Figura 2. Estrutura do modelo de Markov



O desfecho de eficácia adotado para pegvisomanto (controle bioquímico da doença) foi a descrito por Van der Lely e colaboradores (2012) (ACROSTUDY)⁵ em estudo de vigilância internacional multicêntrico de longo prazo. O horizonte temporal considerado foi de 35 anos, assumindo uma idade média de diagnóstico de 40 anos e sobrevivida até os 75 anos de idade. A taxa de desconto considerada foi de 5% ao ano.

ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada a fim de avaliar incertezas relacionadas a alguns parâmetros contidos no modelo. Neste caso, os parâmetros que tiveram os valores variados foram a eficácia clínica do Pegvisomanto, a taxa de desconto e a dose média eficaz desse medicamento de forma a se obter resultados para os limites superior e inferior dos parâmetros analisados. A tabela 5 descreve os parâmetros variados e seus respectivos valores.

Tabela 5 - Descrição dos parâmetros variados na análise de sensibilidade



Parâmetros	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Eficácia clínica (pegvisomanto)	65% ¹	54% ²	90% ³
Dose média eficaz (pegvisomanto)	15mg ⁵	~ 15mg ⁴	~ 20mg ⁴
Taxa de desconto (a.a)	5% ⁶	0% ⁶	10% ⁶

¹ Van der Lely *et al.*, 2012 (ACROSTUDY)

² Trainer *et al.*, 2000 e Trainer *et al.*, 2009.

³ Katznelson *et al.*, 2011

⁴ Van der Lely *et al.*, 2001.

⁵ Jimenez *et al.*, 2011; Katznelson *et al.*, 2011; Van der Lely *et al.*, 2001; Van der Lely *et al.*, 2012.

⁶ Intervalo recomendado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde para estudo de avaliação econômica (Brasil, 2009) para a taxa de desconto aplicado ao modelo de *Markov*.

RESULTADOS

Os resultados da análise foram medidos por meio da razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Os desfechos medidos foram anos de vida salvos e anos de vida com controle da doença. A tabela 6 apresenta os resultados da análise no caso base.

Tabela 6 - Resultados do caso base da análise de custo-efetividade

	PEG	Tratamento Convencional	Incremental
Ano de vida com controle	1,37	0,00	1,37
Ano de Vida	8,23	7,77	0,46
Custo	R\$ 704.421,80	R\$ 1.018.021,64	R\$ 313.599,84
RCEI por ano de vida salvo			Cost-saving

De acordo com os resultados do modelo o tratamento com o pegvisomanto seria, em média, R\$ 313.599,84 menos oneroso por paciente, e traria um incremento de 1,37 anos de vida com controle da doença e 0,46 anos na expectativa de vida de cada paciente. Portanto, o



tratamento com pegvisomanto seria *cost-saving*, ou seja, mais efetivo e com menor custo associado.

Foi também feita uma análise de sensibilidade variando alguns parâmetros do modelo discutidos na seção anterior. A tabela 7 apresenta o resultado da análise de sensibilidade.

Tabela 7 - Resultados da análise de sensibilidade

Parâmetros	RCEI (limite inferior)	RCEI (limite superior)
Eficácia clínica (pegvisomanto)	<i>Cost-saving</i>	<i>Cost-saving</i>
Dose média eficaz (pegvisomanto)	<i>Cost-saving</i>	<i>Cost-saving</i>
Taxa de desconto (a.a)	<i>Cost-saving</i>	<i>Cost-saving</i>

Os resultados da análise de sensibilidade indicam que, mesmo variando a eficácia clínica, a dose média e a taxa de desconto, pegvisomanto continua apresentando menor custo e maior eficácia que octreotida LAR de acordo com a análise apresentada pelo demandante.

LIMITAÇÕES DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

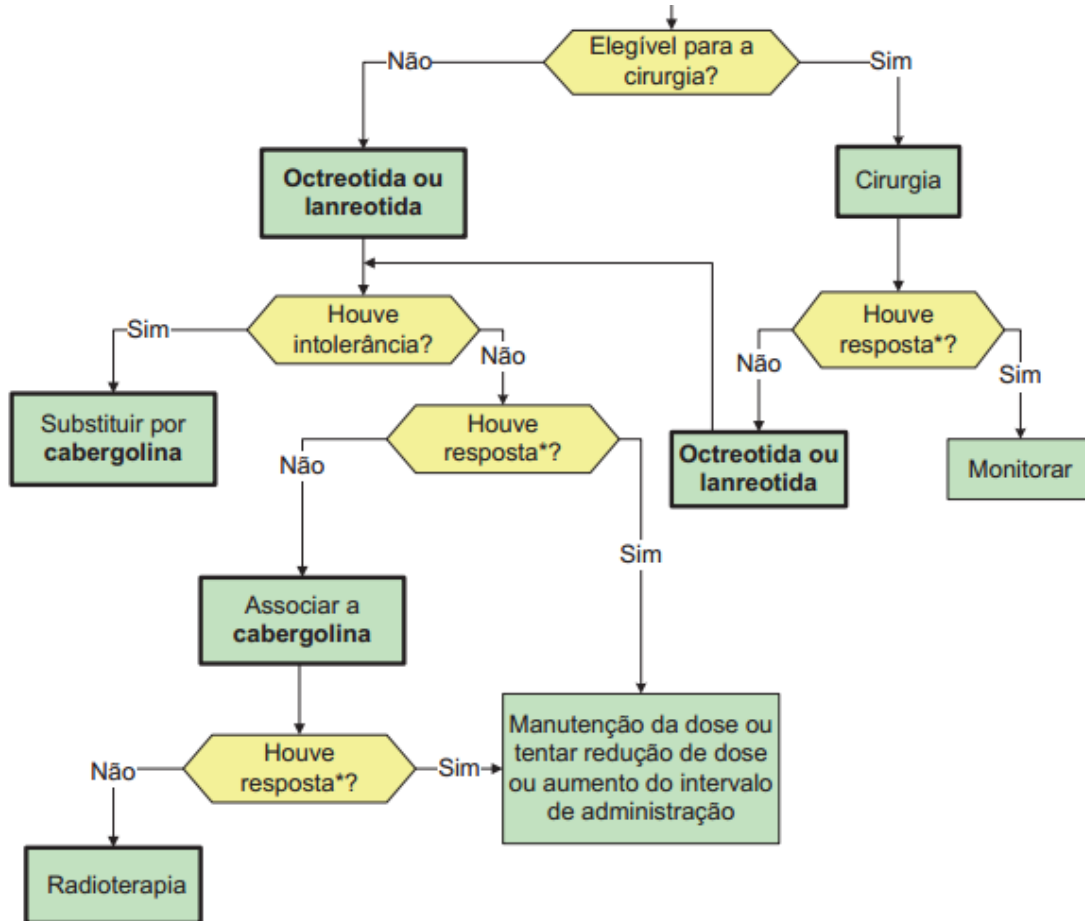
A análise submetida pela empresa apresenta algumas limitações que permitem questionar a validade do modelo desenvolvido, principalmente em relação à população-alvo e à estrutura do modelo de Markov.

A população-alvo é descrita da seguinte forma: “pacientes com acromegalia com resposta inadequada à máxima dose de octreotida, preconizada como 40mg de 28/28 dias”. Porém, a população considerada para análise foi de pacientes em escalonamento de doses de octreotida LAR maiores que 40mg/28dias. O PCDT de Acromegalia não preconiza a utilização de doses superiores à 40mg/28dias. Assim, segundo o Protocolo, caso um paciente não seja responsivo à dose máxima preconizada de octreotida LAR, deve-se oferecer tratamento de associação com cabergolina ou, quando adequado, encaminha-lo à radioterapia, conforme



ilustrado na Figura 3. Portanto, o demandante deveria contemplar a associação a cabergolina, a possibilidade de radioterapia e o uso de lanreotida em sua análise.

Figura 3. Fluxo de tratamento para pacientes com intolerância à Octreotida, conforme preconizado no PCDT de Acromegalia





A estrutura do modelo de Markov elaborado não reflete a prática clínica do tratamento de acromegalia. Pela análise da figura 2 (na seção Modelo), observa-se que o modelo apresentado não contempla a possibilidade de um paciente em tratamento com octreotida LAR ter controle da doença, mas apenas migrar do estado “sem controle” para “morte”. Já os pacientes que são tratados com pegvisomanto iniciam o tratamento no estado “com controle” da doença e partir daí podem migrar para os estados “sem controle” e “morte”. Essa estrutura não coincide com a realidade porque se assume que não existe a possibilidade de melhora para um paciente em tratamento com octreotida LAR e que um paciente que inicia o tratamento com pegvisomanto está automaticamente em controle da doença.

Dessa forma, a análise do demandante deveria basear-se em um modelo que reflita as diretrizes de tratamento descritas no PCDT de Acromegalia. Isso inclui considerar o tratamento com lanreotida, a associação à cabergolina, a possibilidade de radioterapia e uma dose não superior a 40mg/28 dias de octreotida LAR.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

Para estimar as consequências financeiras da incorporação de pegvisomanto ao SUS, foi apresentada uma análise de impacto orçamentário. Foram delineados diferentes cenários de incorporação para considerar a incerteza relacionada às estimativas da análise.

A população elegível considerada para receber os tratamentos foi a de pacientes com acromegalia sem resposta adequada ao tratamento com análogo da somatostatina e em escalonamento de doses de octreotida LAR acima 40mg a cada 28 dias. De acordo com o demandante, a população foi estimada por meio de uma auditoria no banco de dados do DATASUS, no período de janeiro de 2013 a fevereiro de 2014, em que foram observados 72 pacientes utilizando doses de octreotida LAR maiores que 40mg/28dias. A tabela 8 apresenta os dados da população elegível.



Tabela 8 - População elegível considerada no impacto orçamentário

Dose octreotida (mg)	Nr. pts com escalonamento de doses	%	2015	2016	2017	2018
60	35	49%	35	36	36	36
80	28	39%	28	28	28	29
100	3	4%	3	3	3	3
120	3	4%	3	3	3	3
160	1	1%	1	1	1	1
200	1	1%	1	1	1	1
240	1	1%	1	1	1	1
n₂₀₁₄ =	72	100%	72	73	73	73

¹ Auditoria no banco de dados DATASUS, fevereiro 2014

Com relação aos custos incluídos no modelo, foram considerados apenas os custos diretos dos tratamentos avaliados, que englobam os relacionados à aquisição de medicamentos e à realização de exames complementares obrigatórios durante os tratamentos. Entretanto, observou-se que os custos referentes a possíveis efeitos adversos não foram considerados na análise de impacto orçamentário. Os custos relacionados à aquisição de medicamentos foram os mesmos utilizados na análise de custo-efetividade e estão detalhados nas tabelas 1 e 2 da seção “Custos”. Os custos com a realização de exames estão descritos nas tabelas 9 e 10 para ambos os medicamentos considerados na análise (pegvisomanto e octreotida LAR).



Tabela 9 - Custos com exames complementares para o tratamento com pegvisomanto

Exames Complementares	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte	Código
IGF-I	8	R\$ 15,35	R\$ 122,80	SIGTAP 06/2014	02.02.06.032-2
Bilirrubinas	4	R\$ 2,01	R\$8,04	SIGTAP 06/2014	02.02.01.020-1
ALT	4	R\$ 2,01	R\$8,04	SIGTAP 06/2014	02.02.01.065-1
AST	4	R\$ 2,01	R\$8,04	SIGTAP 06/2014	02.02.01.064-3
Fosfatase alcalina	4	R\$ 2,01	R\$8,04	SIGTAP 06/2014	02.02.01.042-2
Ressonância Magnética Nuclear de Sela Túrcica	2	R\$ 268,65	R\$ 537,50	SIGTAP 06/2014	02.07.01.007-2
Total	-	-	R\$ 692,46	-	-



Tabela 10 - Custos com exames complementares para o tratamento com octreotida

Exames Complementares	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte	Código
IGF-I	8	R\$ 15,35	R\$ 122,80	SIGTAP 06/2014	02.02.06.032-2
USG vias biliares	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 06/2014	02.05.02.003-8
Ressonância Magnética Nuclear de Sela Túrcica	1	R\$268,65	R\$ 268,65	SIGTAP 06/2014	02.07.01.007-2
Total	-	-	R\$ 415,75	-	-

Para estimar o impacto orçamentário incremental da incorporação de pegvisomanto, o demandante inicialmente delineou um cenário de referência, que descreveu como um cenário de não incorporação de pegvisomanto, utilizado para estimar os gastos do SUS com a terapia atual (octreotida LAR) para os próximos 5 anos. Depois, foram delineados 3 cenários alternativos nos quais foram considerados a incorporação de pegvisomanto em diferentes situações de mercado, ou seja, em diferentes proporções de uso das opções terapêuticas que seriam disponibilizadas pelo sistema de saúde, após uma possível incorporação de pegvisomanto. A seguir serão descritos os referidos cenários.

CENÁRIO DE REFERÊNCIA

Este cenário foi utilizado para estimar os gastos do SUS para os próximos 5 anos assumindo que todos os pacientes elegíveis continuariam sendo tratados com octreotida LAR. As tabelas 11 e 12 apresentam os resultados do cenário de referência.



Tabela 11 - População elegível, gastos com tratamentos mensal e anual em 2014

Dose octreotida (mg)	Nr. pcts com escalonamento de doses	%	Custo tratamento/paciente/ mês	Custo octreotida/ indivíduo/ ano	Custo SUS octreotida/ ano (2014)
60	35	49%	R\$ 6.914,05	R\$ 89.882,68	R\$ 3.145.893,66
80	28	39%	R\$ 10.255,84	R\$ 133.325,87	R\$ 3.733.124,30
100	3	4%	R\$ 12.819,80	R\$ 166.657,34	R\$ 499.972,01
120	3	4%	R\$ 13.828,10	R\$ 179.765,35	R\$ 539.296,06
160	1	1%	R\$ 20.511,67	R\$ 266.651,74	R\$ 266.651,74
200	1	1%	R\$ 25.639,59	R\$ 333.314,67	R\$ 333.314,67
240	1	1%	R\$ 30.767,51	R\$ 399.977,60	R\$ 399.977,60

Tabela 12 - Resultados do cenário de referência

Custo do tratamento (R\$)	2014	2015	2016	2017	2018
Medicamentoso	R\$ 8.948.164	R\$ 8.991.351	R\$ 9.093.953	R\$ 9.077.727	R\$ 9.120.915
Exames Complementares	R\$ 29.934	R\$ 29.934	R\$ 29.934	R\$ 29.934	R\$ 29.934
Total	R\$ 8.978.098	R\$ 9.021.285	R\$ 9.123.887	R\$ 9.107.661	R\$ 9.150.849
Total ao final do horizonte temporal	R\$ 45.381.781,67				



CENÁRIO ALTERNATIVO 1

Neste cenário considerou-se que 100% dos pacientes tiveram acesso ao tratamento com pegvisomanto desde o primeiro ano de incorporação. A posologia adotada é a que consta na bula aprovada pela ANVISA: dose de ataque de 80 mg seguida por dose de manutenção diária. Assumiu-se dose de 15 mg/ dia (pegvisomanto) para 70% dos pacientes (n=50) que corresponde à dose média descrita nos estudos e por meio da qual se alcança controle bioquímico da doença nessa parcela da população. Para os 30% restantes, para os quais a resposta não é adequada assumiu-se acréscimo de 5mg/dia (conforme estabelecido em bula) atingindo dose de 20mg/dia (de pegvisomanto) (n=22). As tabelas 13 e 14 apresentam os gastos relacionados aos tratamentos utilizando-se doses de 15mg/dia e 20mg/dia respectivamente.

Tabela 13 - Gasto relacionado ao tratamento por paciente com dose de 15mg/dia

Dose (mg)	Nr. pacientes	%	Custo tratamento/paciente/ dia	Custo tratamento/população/ ano	Custo SUS pegvisomanto/ ano (2014)
15	50	70%	R\$ 234,44	R\$ 86.582,42	R\$ 4.363.754,20

Tabela 14 - Gasto relacionado ao tratamento por paciente com dose de 20mg/dia

Dose (mg)	Nr. pacientes	%	Custo tratamento/paciente/ dia	Custo tratamento/população/ ano	Custo SUS pegvisomanto/ ano (2014)
20	22	30%	R\$ 234,44	R\$ 115.026,59	R\$ 2.484.574,35

A partir dos gastos estimados para tratamentos com diferentes doses de pegvisomanto, foi possível estimar o gasto total para o governo, considerando a utilização de pegvisomanto por 100% dos pacientes elegíveis para tratamento. Os gastos totais são, dessa forma, apresentados na tabela 15.



Tabela 15 - Gastos totais referentes à utilização de pegvisomanto por 100% da população elegível (cenário alternativo 1)

Custo do tratamento (R\$)	2014	2015	2016	2017	2018
Medicamentoso	R\$6.848.328	R\$6.809.692	R\$6.904.727	R\$6.875.328	R\$6.908.146
Exames Complementares	R\$ 49.857	R\$ 49.857	R\$ 49.857	R\$ 49.857	R\$ 49.857
Total	R\$6.898.185	R\$6.859.549	R\$6.954.584	R\$6.925.185	R\$6.958.003
Total ao final do horizonte temporal	R\$ 34.595.508,70				

CENÁRIO ALTERNATIVO 2

Neste cenário, assumiu-se que esquema terapêutico composto por uma dose de ataque de 80mg seguida por doses de manutenção de 20mg/dia teria 90% de eficácia nos pacientes tratados (n=65). Para os demais (10% - n=7) pressupôs-se a utilização de doses máximas de manutenção estabelecidas em bula para pegvisomanto de 30mg/dia (KATZNELSON *et al.*, 2011). As tabelas 16 e 17 apresentam os gastos por paciente relativos a tratamentos com as doses de 20mg/dia e 30mg/dia, respectivamente.

Tabela 16 – Gastos relativos a tratamento por paciente com dose de manutenção de 20mg/dia

Dose (mg)	Nr. pacientes	%	Custo tratamento/paciente/ dia	Custo tratamento/população/ ano	Custo SUS pegvisomanto/ ano (2014)
20	65	90%	R\$ 312,48	R\$ 115.026,59	R\$ 7.453.723,05



Tabela 17 - Gastos relativos a tratamento por paciente com dose de manutenção de 30mg/dia

Dose (mg)	Nr. pacientes	%	Custo tratamento/paciente/ dia	Custo tratamento/população/ ano	Custo SUS pegvisomanto/ ano (2014)
30	7	10%	R\$ 468,72	R\$ 171.914,74	R\$ 1.237.786,13

A partir destes dados calculou-se o gasto total estimado para o cenário alternativo 2, conforme a tabela 18.

Tabela 18 - Gastos totais relativos ao esquema de tratamento proposto no cenário alternativo 2

Custo do tratamento (R\$)	2014	2015	2016	2017	2018
Medicamentoso	R\$ 8.691.509	R\$ 8.666.887	R\$ 8.787.840	R\$ 8.750.423	R\$ 8.792.192
Exames Complementares	R\$ 49.857	R\$ 49.857	R\$ 49.857	R\$ 49.857	R\$ 49.857
Total	R\$ 8.741.366	R\$ 8.716.744	R\$ 8.837.697	R\$ 8.800.280	R\$ 8.842.049
Total ao final do horizonte temporal	R\$ 43.958.912,48				

CENÁRIO ALTERNATIVO 3

A construção desse cenário objetivou a avaliação de uma taxa de cobertura menor com a tecnologia proposta. Para isso, assumiu-se uma taxa de difusão da tecnologia de 20% ao ano, ou seja, no primeiro ano 20% dos pacientes passariam a utilizar a tecnologia proposta com um acréscimo de 20% ao ano até chegar aos 100% no quinto ano após a incorporação. A posologia considerada neste cenário foi a mesma adotada no cenário alternativo 1, ou seja, 15mg/dia



para 70% dos pacientes e 20mg/dia para os 30% cuja resposta não é adequada. Na tabela 19 estão descritos os gastos estimados para este cenário de incorporação.

Tabela 19 - Projeção dos gastos de tratamento com pegvisomanto no cenário alternativo 3

Horizonte Temporal	Taxa Incorporação	n ¹	70% dos pacientes	n ²	30% dos pacientes	Custo população total (Cenário A3)
2014 (n= 14)	20%	10	R\$879.730,84	4	R\$ 462.876,20	R\$1.342.607,04
2015 (n=28)	40%	20	R\$1.738.981,94	8	R\$ 918.250,67	R\$2.657.232,60
2016 (n=43)	60%	30	R\$2.608.472,90	13	R\$ 1.487.566,08	R\$4.096.038,98
2017 (n=57)	80%	40	R\$3.477.963,87	17	R\$ 1.951.282,67	R\$5.429.246,54
2018 (n=72)	100%	50	R\$4.347.454,84	22	R\$ 2.479.276,80	R\$6.826.731,64
Total						R\$ 20.351.856

Com isso, foi possível estimar os gastos totais do cenário alternativo 3 adicionando os gastos da parcela da população que continuaria a ser tratada com octreotida, conforme descrito na tabela 20.



Tabela 20 - Projeção dos gastos totais no cenário alternativo 3

Horizonte Temporal	n	Custo Medicamento (PEG)	=(n - 72)	Custo medicamento (octreotida) de acordo com difusão do PEG no SUS	Impacto ao SUS considerando taxa de difusão (n=72)	Custo Cenário Referência (Caso base) (n=72)	(%) economia em relação ao Cenário Referência (caso base)
		Cenário Alternativo 3					
2014	14	R\$ 1.342.607	58	R\$ 7.134.584	R\$8.477.191	R\$ 8.948.164	5,26%
2015	29	R\$ 2.657.232	43	R\$ 5.350.938	R\$ 8.008.170	R\$ 8.991.351	10,93%
2016	43	R\$ 4.096.038	29	R\$ 3.567.292	R\$ 7.663.331	R\$ 9.093.953	15,73%
2017	58	R\$ 5.429.246	14	R\$ 1.745.071	R\$ 7.174.317	R\$ 9.077.727	20,97%
2018	72	R\$ 6.826.731	0	-	R\$ 6.826.731	R\$ 9.120.915	25,15%
Total ao final do horizonte temporal					R\$38.149.742	R\$ 45.232.111	15,66%

RESULTADOS

A partir dos cenários de referência e alternativos 1, 2 e 3 foi estimado o impacto orçamentário incremental da incorporação de pegvisomanto ao SUS. A tabela 21 resume os resultados de todos os cenários.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A análise de impacto orçamentário considerou os gastos relacionados à aquisição de medicamentos e os gastos com a realização de exames médicos na perspectiva do SUS, apesar dos gastos relacionados à aquisição de octreotida LAR estarem desatualizados (preço de aquisição). A elaboração de diferentes cenários de incorporação permite avaliar o grau de influência de cada parâmetro no resultado final. Porém, conforme já observado na análise de custo-efetividade, a população-alvo (pacientes com acromegalia e resposta inadequada à máxima dose de octreotida, preconizada como 40mg de 28/28 dias) não coincide com a população utilizada no modelo (pacientes em escalonamento de doses de Octreotida LAR



maiores que 40mg/28dias), reforçando que uma dose acima de 40mg/28dias não está preconizada no PCDT de Acromegalia.

O fato de considerar uma população-alvo que está utilizando uma dose superior à 40mg/28dias afeta diretamente os resultados, já que a maior parte dos gastos contemplada na análise é advinda da aquisição de medicamentos. O procedimento correto seria considerar uma população tratada de acordo com o que se preconiza no PCDT de acromegalia, incluindo a possibilidade de utilização de lanreotida, cabergolina e de radioterapia.

Tabela 21 - Resumo de resultados da análise de impacto orçamentário

	Definição	Custo ao final do horizonte temporal (5 anos)
Cenário Referência	100% dos pacientes não responsivos ao tratamento de octreotida (demanda aferida)	R\$ 45.381.781,67
Cenário Alternativo 1	100 % demanda aferida com dose pegvisomanto (Somavert®, Pfizer) de 15mg/dia (70%) e 20 mg/dia (30%) “worst-case”	R\$ 34.595.508,70
Cenário Alternativo 2	100 % demanda aferida com dose pegvisomanto (Somavert®, Pfizer) de 20 mg/dia (90%) e 30 mg/dia (10%) – dose máxima prevista em bula “worst-case”	R\$ 43.958.912,48
Cenário Alternativo 3	20% demanda aferida no primeiro ano com acréscimo de 20% ao ano totalizando 100% da demanda ao final do quinto ano (2018) com dose pegvisomanto (Somavert®, Pfizer) de 15mg/dia (70%) e 20 mg/dia (30%)	R\$ 38.149.742,20



5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Foram também consultados sítios específicos de agências de avaliação de tecnologias de saúde internacionais, principalmente de países que possuem sistemas públicos de saúde como o Canadá, Reino Unido e Austrália com o objetivo de avaliar as recomendações dessas agências a respeito do uso de pegvisomanto no tratamento de acromegalia.

A Agência canadense (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) não recomenda a inclusão de pegvisomanto para acromegalia na lista de financiamento em parecer publicado no ano de 2006. A Agência questiona a validade do desfecho bioquímico utilizado (normalização dos níveis séricos de IGF-1) nos estudos avaliados à época da elaboração do parecer como substituto válido para desfechos clínicos relevantes, incluindo sobrevida. Outra questão alegada se refere a custo-efetividade da tecnologia que não foi considerada satisfatória pela Agência.

O pegvisomanto não é financiado pelo sistema de saúde público do Reino Unido. A tecnologia foi avaliada em 2011 pelo grupo *North East Treatment Advisory Group (NETAG)*, que pertence ao sistema de saúde público da Inglaterra (NHS). Por meio de relatório o grupo faz algumas considerações a respeito do uso de pegvisomanto para o tratamento de acromegalia: classifica os estudos disponíveis como de baixa qualidade metodológica, mas ressalva que incluem grande quantidade de pacientes com acromegalia e que alguns apresentam tempos de seguimento mais longos. Sobre os desfechos publicados nos estudos observam que o medicamento se mostrou eficaz na redução de níveis séricos de IGF-1, mas que não demonstrou efeito pronunciado sobre os sinais e sintomas da doença. Considera também a possibilidade de crescimento tumoral durante o tratamento com pegvisomanto como efeito potencialmente sério, mas contextualiza afirmando que é possível se considerar uma razão de risco benefício mais baixa para os pacientes elegíveis para o tratamento com esse medicamento, que são refratários à maioria das opções terapêuticas disponíveis. Por fim, destaca que o medicamento é utilizado por via subcutânea em doses diárias, que podem ser, entretanto, espaçadas ao longo do período de tratamento e que os pacientes podem ser treinados para fazerem a auto aplicação.

Outros grupos do Reino Unido como o *Scottish Medicines Consortium* e o *All Wales Medicines Strategy Group* não recomendaram o financiamento de pegvisomanto por não considera-lo



custo-efetivo. O sistema de saúde público australiano também não financia pegvisomanto para o tratamento de acromegalia.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A possibilidade de incorporação de pegvisomanto para o tratamento de acromegalia ao SUS foi avaliada em pelo menos dois momentos. Em uma primeira avaliação conduzida pela própria CONITEC, constatou-se não haver estudos com tempo de seguimento suficiente para que se determinasse a eficácia e segurança do medicamento em longo prazo, considerando a necessidade de uso crônico de pegvisomanto. Depois, em 2013, o Ministério da Saúde publicou protocolo clínico baseado em ampla revisão da literatura por meio do qual decidiu não incluir o medicamento ao arsenal ofertado para o tratamento medicamentoso da doença no SUS. Uma nova análise provocada pelo demandante nessa segunda submissão identificou que o medicamento é eficaz em estudos controlados quando se avaliam como desfechos a redução dos níveis sanguíneos de IGF-1 e o controle de alguns dos sinais e sintomas característicos da doença. Vale ressaltar que por meio de estudos observacionais com período de seguimento mais longo identificaram-se taxas de normalização de IGF-1, por idade, menores que as observadas em estudos controlados. Questão importante diz respeito à heterogeneidade dos pacientes incluídos nos diferentes estudos selecionados, de forma que alguns deles eram parcialmente responsivos a análogos da somatostina e outros, refratários à terapia. Outros pacientes incluídos já se tratavam com pegvisomanto e eram parcialmente responsivos à terapia com esse medicamento. Os dois estudos intervencionais incluídos na análise eram de braço único e abertos e um deles avaliou número pequeno de pacientes (n=11). Os esquemas de tratamento utilizados nos estudos também se mostraram heterogêneos, com diferentes doses de ataque e de manutenção. Em todos os estudos avaliados identificaram-se alterações nas enzimas hepáticas dos pacientes tratados com pegvisomanto, de forma que alguns deles abandonaram os estudos dos quais faziam parte por esse motivo.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de pegvisomanto para acromegalia é baseada em estudos observacionais e intervencionais, com nível de evidência fraca a favor da tecnologia. Além disso, o estudo de custo-efetividade apresentado pelo demandante não se mostrou adequado devido a uma inconsistência na seleção da população elegível para receber o tratamento, o que impossibilita uma avaliação clara.



7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Devido à fragilidade dos dados apresentados acerca das evidências de custo-efetividade e incertezas a respeito da eficácia do medicamento no controle de importantes sinais e sintomas da doença, os membros da CONITEC presentes na 33ª reunião do plenário, realizada nos dias 04/03/2015 e 05/03/2015, decidiram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação de pegvisomanto em monoterapia para o tratamento de acromegalia no SUS.

8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 04/2015, referente ao “Relatório de recomendação sobre a incorporação de pegvisomanto em monoterapia para o tratamento de acromegalia”, foi realizada entre os dias 19/03/2015 e 07/04/2015. Ao todo, foram recebidas 24 contribuições, sendo 9 no formulário “para paciente ou responsável pelo mesmo” e 15 no formulário “Conhecimento técnico científico”. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da CONITEC, em formulário próprio.

Entre as 9 contribuições enviadas no formulário “para paciente ou responsável pelo mesmo”, 5 foram feitas por pacientes com a doença em pauta; 3 por profissional de saúde responsável pelo paciente com a doença em pauta e 1 por grupo/associação/organização de pacientes com a doença em pauta. Dentre as 15 contribuições enviadas no formulário “Conhecimento técnico científico”, 1 foi feita por empresa; 1 pelo Ministério da Saúde; 1 pela Secretaria Estadual de Saúde; 1 por instituição de saúde; 3 por instituição de ensino; 5 por sociedade médica e 3 se classificaram em outra.

As 24 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC e em seguida agrupadas e relatadas a seguir.

Entre as nove contribuições provenientes do formulário de pacientes 45% foram enviadas por indivíduos que fazem uso da medicação. Foi possível sintetizar o conteúdo do material enviado



agrupando os principais aspectos positivos e negativos constantes das contribuições elaboradas pelos pacientes e/ou responsáveis. Os aspectos positivos foram os seguintes: **1.** Os pacientes em uso do medicamento conseguiram ter os níveis de IGF-1 controlados por meio do uso do medicamento, após insucesso com os tratamentos disponibilizados pelo SUS. **2.** Relataram uma melhor qualidade de vida após o uso do medicamento. **3.** Melhora em dores no corpo e nas articulações após o uso do medicamento em análise. Os aspectos negativos foram: **1.** Incomodo pela aplicação diária de injeções. **2.** hepatotoxicidade reversível.

Além disso, foram anexados quatro documentos às contribuições enviadas por esse grupo. O primeiro anexo é a contribuição de um médico que relata o seguinte: *“como médico que atua no tratamento de pacientes portadores de acromegalia, gostaria de me manifestar sobre a conclusão do Relatório de Recomendação do CONITEC sobre a incorporação do Pegvisomanto para o tratamento da acromegalia. Baseado nas referências que seguem abaixo, acredito que o parecer em questão não acompanha a visão daqueles que são responsáveis pela condução do tratamento de pacientes com acromegalia. É importante ressaltar que a acromegalia é uma doença rara, que cursa com sinais e sintomas estigmatizantes graves com redução da qualidade de vida. Além das alterações físicas, o controle inadequado dos níveis de IGF-1 está relacionado a uma redução da expectativa de vida. Entendo que o principal tratamento da acromegalia é a abordagem neurocirúrgica por via transesfenoidal. As recomendações nacionais e internacionais reforçam que essa abordagem deve ser realizada por profissional com experiência e frequência de cirurgias adequadas. Essa recomendação comprovadamente reduz a necessidade de terapias medicamentosas por aumentar a taxa de controle pós-operatório. Vale lembrar que, apesar da disponibilidade do tratamento radioterápico, foi observado um aumento de mortalidade em pacientes acromegálicos tratados com radioterapia fracionada. Por esse motivo, essa modalidade terapêutica tem sido recomendada apenas para pacientes portadores de tumores hipofisários volumosos que não apresentam resposta às medicações que atuam diretamente sobre o adenoma. **Antagonista do Receptor de GH:** o pegvisomanto é um antagonista do receptor de GH utilizado para o tratamento da acromegalia. Seus primeiros estudos datam do final da década de noventa e a primeira publicação com dados referentes ao resultado no tratamento da acromegalia data do ano 2000. Hoje acumula uma literatura de suporte com cerca de 250 artigos e tem eficácia e segurança comprovada para estes pacientes. Os dados sobre sua eficácia no controle dos níveis de IGF-1 giram em torno de 65%. Portanto, pode ser considerada a droga mais eficaz no que concerne o controle de IGF-1. As diretrizes de tratamento da acromegalia indicam seu uso para*



pacientes que se mantêm descontrolados apesar do uso da associação de análogos de somatostatina com agonistas dopaminérgicos. Esta medicação não é considerada primeira linha no tratamento da acromegalia por não agir sobre o crescimento tumoral. Atualmente, no Brasil, pacientes que se encaixam no perfil de indicação para o tratamento com pegvisomanto tem ficado sem opção de tratamento adequado. Alguns poucos, quando podem arcar com os custos da medicação ou que conseguem seu fornecimento por via judicial, são beneficiados pelo tratamento. O Pegvisomanto está aprovado para o tratamento da acromegalia no Brasil desde 2008 e está registrado no Ministério da Saúde como o produto Somavert ampolas com 10 e 15 mg (MS - 1.0216.0178). Sugiro uma revisão no que se refere à análise de custo de seu tratamento. A comparação com um análogo de somatostatina não é o mais adequado uma vez que esta medicação é utilizada justamente quando os análogos de somatostatina falham como opção terapêutica. Ao avaliarmos as recomendações nacionais e internacionais para o tratamento da acromegalia, observamos que no nosso país, o grupo de pacientes que não atinge o controle da doença com o tratamento cirúrgico ou com a terapia medicamentosa com os análogos da somatostatina ou com os agonistas dopaminérgicos, não dispõe de alternativa adequada para o seu tratamento.”

Outro anexo é o estudo com as Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil, as quais preconizam o uso de pegvisomanto em pacientes que apresentam os níveis de IGF-1 descompensados mesmo após se submeterem a todos os tratamentos disponíveis para a doença. Essas recomendações indicam o uso de pegvisomanto em associação com análogos da somatostatina ou em monoterapia associado à radioterapia.

Um terceiro anexo traz a seguinte contribuição: “ (...) A Associação Paulista dos Familiares e Amigos dos Portadores de MPS e Doenças Raras – APMPS-DR, vem por meio desta solicitar a inclusão do medicamento Somavert® (pegvisomanto), no PCDT para Acromegalia pelos argumentos que se seguem: - Os pacientes acometidos por esta patologia são pacientes deprimidos pela condição da deformidade física severa, além de afetados pelos inconvenientes e indesejados sintomas que a patologia não controlada, impõe. - Estes pacientes, quando chegam no estágio da indicação do medicamento Pegvisomanto (Somavert), já passaram por todos os outros tratamentos que estão disponíveis no PCDT para Acromegalia e não obtiveram a resposta esperada ou não obtiveram nenhuma resposta ao tratamento aplicado. Muitos passaram pela prescrição de alta dosagem dos medicamentos que estão à disposição no PCDT,



na maioria das vezes com doses, 3 a 4 vezes acima do recomendado por este protocolo e não conseguiram controlar o avanço da doença. Para estes só resta a última alternativa, o Pegvisomanto (Somavert), que tem se mostrado de alta poder de efetividade, mas infelizmente não está disponível ao paciente de forma administrativa, por não ter sua inclusão no PCDT. Quando existe a recomendação do Pegvisomanto (Somavert): • Indicado para pacientes em que não foi possível o controle bioquímico da doença com AS em dose máxima isoladamente ou em combinação com a CAB ou para pacientes intolerantes aos AS, • O PEG pode ser prescrito como monoterapia ou em combinação com o AS. • A radioterapia não pode ser indicada ao paciente, ou este não tem aceitação clínica. • O paciente já esgotou todos os recursos disponíveis no PCDT, mas não obteve resposta. Gostaríamos também de salientar que embora pretendemos que seja feita a inclusão do Pegvisomanto (Somavert), no PCDT de Acromegalia, deve-se investir na capacitação de neurocirurgiões e centros de referência para atender este rol de pacientes em todas as partes do país, facilitando assim o tratamento para todos os acometidos que hoje necessitam viajar de vários locais do Brasil, para terem um tratamento digno e adequado. Diante de todo o exposto, solicitamos a inclusão do medicamento Pegvisomanto (Somavert), no PCDT de Acromegalia, como mais opção de tratamento para estes acometidos.”

Em um último anexo foram enviadas, por um paciente, prescrições médicas que indicavam o uso de pegvisomanto e os resultados de exames que comprovavam o descontrole dos níveis de IGF-1 após falha em tratamento com análogos da somatostatina.

Uma instituição de ensino enviou a seguinte contribuição à consulta pública: “alguns dos pacientes com acromegalia apresentam piora gradual da doença apesar dos medicamentos e procedimentos disponíveis pelo SUS, e **neste caso somente um medicamento antagonista de GH é capaz de antagonizar os efeitos deletérios do excesso de hormônio causado pelo tumor que origina a acromegalia. A eficácia do PEGVISOMANTO como antagonista do GH é evidente e comprovada cientificamente.** Por isso, no nosso ambulatório do HU/UEL de neuroendocrinologia, para todos os pacientes que necessitam do PEGVISOMANTO como última opção terapêutica, o único meio atual de solicitação do medicamento se dá através de ordem judicial, o que provavelmente tem um custo muito mais elevado aos cofres públicos do que teria se fosse incorporado como medicamento da relação de LME.”



A contribuição de uma **Secretaria Estadual de Saúde** foi a seguinte: “(...) Nosso serviço é referência no SUS p/ cirurgia de tumores hipofisários. A cirurgia é curativa em 50% dos portadores de macroadenomas. Pacientes sem critério de remissão recebem Octreotida ou Lanreotida e se não obtiverem normalização do GH e IGF-1 iniciamos Pegvisomanto na dose de 10 mg/dia (aplicados 70mg/sem) desde 2011. A medicação é segura, controlamos as enzimas hepáticas nos 6 primeiros meses e atualmente temos 15 pacientes em uso regular da medicação fornecida em nosso Hospital Brigadeiro. **Em nossa opinião, portadores de Acromegalia não controlados com o análogo da Somatostatina devem receber Pegvisomanto pois o controle da secreção hormonal com esta droga é acima de 90% e a mortalidade na Acromegalia é elevada em pacientes não controlados (cerca de 1,7 x).**”

De acordo com uma **sociedade médica** em sua contribuição: “A acromegalia é uma doença crônica de elevada morbimortalidade, **especialmente por doenças cardiovasculares. A grande maioria dos pacientes apresentam macroadenomas hipofisários de difícil controle clínico/cirúrgico**, necessitando de tratamentos clínicos adjuvantes. O bloqueador do receptor de GH é sem dúvida uma grande aliado a este tratamento, especialmente quando o paciente apresenta falha no controle com as medicações já disponíveis pela secretaria. Neste modo, visando melhora na qualidade de vida e sobretudo na saúde dos pacientes, torna-se necessário associação medicamentosa.”

Uma médica do **Hospital de Clínicas da UFPR** relata que “vê muitos pacientes que não conseguem controle da doença com os medicamentos atualmente disponíveis da rede pública de saúde, o que leva a aumento da morbidade e mortalidade dos mesmos. O Pegvisomanto é um medicamento notoriamente útil, como já demonstrado na literatura médica mundial, e **única maneira de alguns pacientes controlarem os níveis de IGF-1 e as consequências da doença.**”

Uma **instituição de ensino do Rio de Janeiro** enviou a seguinte contribuição “(...) outras classes de drogas disponíveis para esse tratamento são os análogos da somatostatina (AS) (octreotida e lanreotida) e os agonistas dopaminérgicos (cabergolina). Essas drogas dependem da presença de seus respectivos receptores no tumor e, portanto, têm eficácia em apenas um percentual dos pacientes. Os análogos da somatostatina existentes permitem controle da acromegalia em cerca de 30% dos casos em estudos prospectivos randomizados e na análise de grandes séries de “vida real” na literatura, como a recentemente publicada por Mercado e colaboradores, incluindo 442 pacientes, que mostrou controle da acromegalia segundo os critérios vigentes em 24% dos pacientes para tratamento primário com AS e 24,2% para



tratamento adjuvante com essas drogas. Os estudos com cabergolina são escassos e não existe na literatura nenhum estudo prospectivo randomizado com a droga, muito menos estudos comparativos com AS e nem estudos de segurança na acromegalia. Outro dado também não disponível na literatura é o efeito da cabergolina no tamanho tumoral. Muitos estudos retrospectivos com a droga têm pré-seleção de pacientes. **Apesar da escassez de dados robustos de eficácia e de segurança na acromegalia, a droga foi incluída no PCDT da acromegalia.** Das drogas comercialmente disponíveis, o pegvisomant é a que mostrou maior eficácia na literatura, seja em estudos prospectivos (eficácia de até 97%), seja nos estudos de “vida real”, como o Acrostudy, que mostrou 63% de controle (bem acima dos números disponíveis para AS ou cabergolina). Vale destacar que em muitos desses estudos, foram incluídos apenas pacientes com doença mais grave, caracterizada pela não resposta aos tratamento cirúrgico e resistentes ao tratamento com AS. Baseado em sua maior eficácia, no recém publicado guideline da Sociedade Americana de Endocrinologia (Endocrine Society) **o pegvisomant foi incluído como primeira opção medicamentosa, no mesmo nível de recomendação dos AS,** não mais ficando reservado apenas para os pacientes resistentes aos outros tratamentos. Considerando os argumentos expostos acima, solicito que seja revista a incorporação do pegvisomanto para os pacientes com acromegalia no Brasil, **pois a conclusão de que há incertezas quanto à eficácia da droga não tem respaldo na literatura, já que a droga se mostra mais eficaz do que as outras atualmente disponíveis para o tratamento da doença.**

Instituição de ensino de São Paulo contribuiu com o seguinte: “Na atual solicitação de incorporação do pegvisomanto para análise da CONITEC, **o demandante utilizou a comparação de custos entre a utilização de doses acima da recomendada no PCDT, identificadas no DATASUS, com doses médias do Pegvisomanto já que a utilização de doses altas não tem eficácia comprovada e só demonstram que as doses habituais não alcançaram controle da doença neste grupo de pacientes e, dessa forma, o pegvisomanto teria melhor chance de controle.** Na página 33 da análise a CONITEC sugere oferecer outras alternativas de tratamento ao invés da utilização de doses acima das recomendadas no PCDT, como segue: A população-alvo e descrita da seguinte forma: “pacientes com acromegalia com resposta inadequada à máxima dose de octreotida, preconizada como 40mg de 28/28 dias”. Porém, a população considerada para análise foi de pacientes em escalonamento de doses de octreotida LAR maiores que 40mg/28dias. O PCDT de Acromegalia não preconiza a utilização de doses superiores a 40mg/28dias. Assim, segundo o Protocolo, caso um paciente não seja responsivo à dose máxima preconizada de octreotida LAR, deve-se oferecer tratamento de associação com



cabergolina ou, quando adequado, encaminha-lo à radioterapia, conforme ilustrado na Figura 3. Portanto, o demandante deveria contemplar a associação a cabergolina, a possibilidade de radioterapia e o uso de lanreotida em sua análise. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP em São Paulo (HC-FMUSP), não é nossa prática a utilização de doses acima das recomendadas no PCDT, no entanto temos no momento percentual significativo de pacientes que, embora já utilizando doses máximas, mesmo com associação à cabergolina após tratamento cirúrgico, não atingem controle da doença, alguns deles até mesmo após radioterapia. Para demonstrar isto fizemos uma rápida auditoria nos pacientes em tratamento clínico atual no HC-FMUSP acompanhados nas Unidades de Neuroendocrinologia tanto da Divisão de Neurocirurgia Funcional (DNF) do Instituto de Psiquiatria como do Serviço de Endocrinologia da Divisão de Clínica Médica (1MN). Atualmente temos 62 e 120 pacientes nos dois serviços, respectivamente, em tratamento clínico com análogos da somatostatina e/ou cabergolina. Destes, 29 (47%) e 49 (41%) pacientes, respectivamente, estão com o IGF-1 acima do normal. Revisamos, neste período para a consulta pública, os prontuários dos pacientes com IGF-1 alterado para avaliar a que tratamentos estes pacientes já foram submetidos. Selecionando apenas os pacientes com IGF-1 pelo menos 1,3 vezes acima do limite superior do normal, isto é, excluindo os pacientes com IGF-1 próximo ao normal, pudemos avaliar 23 casos da DNF e 28 casos da 1MN. Destes 51 pacientes, apenas 9 estão em tratamento primário com análogo da somatostatina associado à cabergolina. A cirurgia não foi indicada nestes casos ou por ausência de tumor identificável na ressonância magnética ou por massa tumoral praticamente restrita ao seio cavernoso, com baixa chance de cura cirúrgica e sem efeito de massa. Todos outros 42 pacientes já foram operados de 1 a 3 vezes e estão em tratamento com octreotida 30 a 40 mg ou lanreotida 120 mg a cada 28 dias. Todos eles estão, ou já estiveram, com a associação com cabergolina. Os que tiveram a cabergolina suspensa foi ou por intolerância ou ineficácia. Adicionalmente, 14 deles já foram submetidos à radioterapia. Três deles estão, no momento, utilizando pegvisomanto, por indicação de médico externo à DNF (já que no HCFMUSP seguimos a recomendação do PCDT) e apenas com este tratamento atingiram a normalização do IGF-1.

Essa instituição faz críticas aos argumentos apresentados no relatório de análise de incorporação de pegvisomanto em monoterapia:

- “Apresentamos esta nossa experiência para deixar claro que o argumento da CONITEC (apresentado na página 33, acima, e 43, abaixo), de que ao invés do escalonamento de dose,



outros tratamentos previstos no PCDT deveriam ser oferecidos não é argumento válido para não incluir o pegvisomanto como possibilidade terapêutica”

- *“De fato, a CONITEC dá uma resposta simplista considerando que doses superiores a 40 mg/28 dias não são preconizadas pelo PCDT e que a associação com cabergolina e a radioterapia deveriam ser os próximos passos no tratamento. A auditoria do DATA SUS mostrou que dose superiores a 40mg/28 estão sendo utilizadas.”*
- *“Outra análise simplista foi julgar que os tratamentos previstos no PCDT seriam suficientes para controlar todos pacientes quando, tanto pela literatura como por nossa experiência apresentada acima, sabemos que percentual significativo de pacientes não atinge controle com a associação.”*
- *“Além de ser inquestionável o fato de que no período apresentado 72 pacientes identificados como acromegálicos estavam recebendo dose acima da máxima preconizada de octreotida. O demandante utilizou a comparação com este grupo justamente por ter identificado numero significativo de pacientes utilizando doses acima da recomendada no PCDT e portanto conclui-se que seriam pacientes não responsivos à dose de 40mg/28 dias e que estariam se submetendo a doses maiores numa “tentativa” de tornar o tratamento mais eficaz. Daí a comparação do demandante com este grupo com dose acima da recomendada no PCDT é muito pertinente.”*
- *“É bem conhecido o fato de que estudos observacionais, assim como a prática clínica, apresentam resultados sempre inferiores aos estudos controlados. Isto em decorrência de diversos motivos mas podemos citar o controle muito mais adequado nos estudo controlados com relação à: homogeneidade da população elegível, critérios de inclusão e exclusão muito bem definidos, doses e escalonamento de dose bem definidos, acesso à droga e maior aderência ao tratamento pela programação antecipada das visitas e consentimento informado assinado. De qualquer modo, mesmo considerando os estudo observacionais a normalização do IGF-1 ocorreu entre 58,8% em 6 meses (ref. 3) e 76% em 24 meses (ref. 23) com doses médias diárias de 9,6 e 16,5 mg, mostrando que a titulação da dose não havia atingido a dose máxima dos estudos controlados com maior taxa de controle.”*
- *“Infelizmente na prática clínica a população elegível para o pegvisomanto no nosso meio também é muito heterogênea. Serão pacientes com ou sem tumor visível à ressonância magnética operados de 1 a 3 vezes, irradiados ou não por períodos variáveis, em tratamento clínico por períodos muito variáveis e com comorbidades de gravidades diferentes.”*

Assim, expostas as críticas ao relatório, foram feitas as seguintes sugestões:

- *“Finalmente sugerimos a incorporação do pegvisomanto apenas como tratamento terciário, isto é, propomos que sejam elegíveis ao tratamento com o antagonista do GH apenas os pacientes já operados, que receberam os análogos da somatostatina na dose máxima prevista*



no PCDT associado à cabergolina por período de pelo menos 4 meses de uso regular e que mantiveram o IGF-1 alterado em mais de 1,3 x o limite superior da normalidade para o gênero e idade. A indicação da radioterapia antes da tentativa de tratamento com pegvisomanto seria prevista em pacientes com deficiência da adeno-hipófise dos setores tirotrófico, gonadotrófico e corticotrófico e que tenham tumor identificado à ressonância magnética em localização com baixa chance de cura com re-operação.”

- “(...) sugerimos que o pegvisomanto seja incorporado com a restrição de que seja liberado para uso apenas em centros que demonstrem condições de tratar integralmente os pacientes com acromegalia. Isto é, os centros onde os pacientes com acromegalia tenham acesso a tratamento cirúrgico com neurocirurgião experiente na via transesfenoidal, a acompanhamento com endocrinologista experiente em seguimento de pacientes com tumor hipofisário, e a serviço de radioterapia de qualidade mínima para tratamento de adenoma hipofisário. Certamente, uma vez incorporado o pegvisomanto, as exigências para que o centro seja capacitado deverão ser definidas no PCDT.”

Outra **instituição de saúde** tece os seguintes comentários: “(...) seu tratamento de escolha é a retirada cirúrgica, por via transesfenoidal, do adenoma hipofisário secretor de GH, a qual, nas mãos de um neurocirurgião experiente cura menos de 50% dos casos. Portanto, em muitos casos faz-se necessário tratamento suplementar com medicamentos, representados pelos análogos somatostatínicos (lanreotida e octreotida), agonistas dopaminérgicos (cabergolina) e o antagonista seletivo do receptor do GH (pegvisomanto). Os análogos somatostatínicos e a cabergolina, quando usados em combinação, controlam, no máximo, 50% dos pacientes não curados pela cirurgia. **Atualmente, o pegvisomanto é o fármaco mais efetivo em normalizar os valores do IGF-1 (eficácia de até 97%) e está aprovado na América do Norte, na Europa e em alguns países sulamericanos para o tratamento da acromegalia.** Portanto, é urgente e imprescindível que esta eficaz e segura medicação seja incluída na lista dos medicamentos fornecidos pelo Ministério da Saúde.”

Uma instituição de ensino do Rio de Janeiro enviou a seguinte contribuição: “o pegvisomanto é a única droga da classe dos antagonistas do GH disponível para o tratamento da acromegalia e das drogas comercialmente disponíveis, a que mostrou maior eficácia comprovada na literatura, seja em estudos prospectivos (eficácia de 89-97%), seja nos estudos pós-marketing, como o Acrostudy, que mostrou 63% de controle. As outras classes de drogas disponíveis para esse tratamento são os análogos da somatostatina (AS) (octreotida e lanreotida) e os agonistas dopaminérgicos (cabergolina). O tratamento com AS permite atingir controle da



*acromegalia em cerca de 30% dos casos em estudos prospectivos randomizados. Os estudos com cabergolina são escassos e não existe na literatura nenhum estudo prospectivo randomizado com a droga, muito menos estudos comparativos com AS ou avaliando seus efeitos no tamanho tumoral. **Conforme especificado acima, uma significativa parcela de pacientes não será controlada mesmo com o uso de AS e cabergolina, beneficiando-se do uso do pegvisomanto, que já mostrou eficácia nessa população de pacientes resistentes. Desta forma, é importante que o pegvisomant esteja disponível para o tratamento da acromegalia por permitir o controle da doença em significativo número de pacientes (resistentes aos outros tratamentos). Ressalto ainda, que o não controle da acromegalia acarreta em aumento da morbi-mortalidade, elevando os custos para o Sistema de Saúde.***

Por fim, a empresa fabricante do medicamento submeteu uma nova análise econômica como contribuição nessa consulta pública. Nessa nova análise considerou várias questões apontadas no relatório inicial como inadequações importantes ao modelo econômico inicialmente apresentado. Fez um ajuste nos preços dos medicamentos, desenhou uma nova árvore de decisão para compor o estudo de custo-efetividade na qual considerou como braço comparador a associação entre análogos da somatostina e cabergolina, além de incluir nesse modelo taxa de normalização dos níveis de IGF-1 para esses medicamentos, antes considerada como nula. Incluiu também a radioterapia como opção terapêutica em pacientes falhos de tratamento prévio com análogos da somatostatina. Entretanto, manteve os pacientes no braço que recebia octreotida em tratamento com doses muito acima daquelas preconizadas em PCDT (40 mg/28 dias), aumentando, dessa forma, seu custo de tratamento. Outro problema recorrente foi a não inclusão de lanreotida ao estudo visto que o medicamento também é indicado no tratamento de acromegalia, apresentando eficácia semelhante a octreotida.

Avaliação das contribuições pela CONITEC:

A CONITEC considerou que há um grupo de pacientes diagnosticados com acromegalia no Brasil que permanecem com níveis de IGF-1 descompensados apesar de terem se submetido a todos os tratamentos disponíveis para a doença. Considerou que entre os citados pacientes, aqueles que não têm acesso ao pegvisomanto permanecem em evolução da doença porque esse medicamento seria a única opção terapêutica disponível depois de esgotadas todas as outras opções ofertadas pelo SUS. A análise dos estudos apresentados pelo demandante



considerou o medicamento eficaz quando se avaliou o desfecho intermediário normalização dos níveis séricos de IGF-1. Considerou também que os resultados de eficácia dos estudos observacionais apesar de inferiores aos observados nos estudos controlados são melhores que aqueles conseguidos por meio do uso de outros medicamentos ou tratamentos disponíveis, principalmente quando se observa que envolvem uma população refratária a outros tratamentos. Entretanto os estudos apresentam heterogeneidade importante no que diz respeito à população estudada, de forma que se incluíram pacientes já responsivos ao tratamento com pegvisomanto, pacientes parcialmente responsivos a tratamento com análogos da somatostatina e outros totalmente refratários à terapia com esses medicamentos. Há também nesses estudos pacientes que permanecem em uso de análogos da somatostatina durante o tratamento com pegvisomanto. Esse cenário dificultou a interpretação dos resultados no sentido de identificar um subgrupo de pacientes para os quais a monoterapia com pegvisomanto traria um maior benefício, considerando inclusive a possibilidade de utilização de associação entre pegvisomanto e análogos da somatostatina, não avaliada nesse relatório. Com relação ao estudo econômico apresentado em dois momentos ao longo do processo, na submissão inicial e depois na consulta pública, a comissão considerou que a escolha das doses utilizadas pela população elegível para tratamento com análogos da somatostatina (octreotida) não está adequada, observando que a dose máxima preconizada no PCDT de acromegalia do SUS é de 40 mg a cada 28 dias e que, no modelo submetido pela empresa foram consideradas doses de 240 mg, o que não reflete a realidade do tratamento. Dessa forma, em função do que foi apresentado, a comissão decidiu por manter a deliberação de não incorporação do medicamento pegvisomanto em monoterapia para o tratamento de acromegalia em pacientes não responsivos ao tratamento com análogos da somatostatina, em monoterapia ou associados a cabergolina.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 06/05/2015 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de pegvisomanto em monoterapia para o tratamento de acromegalia.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 120/2015.



10. DECISÃO

PORTARIA Nº 24, DE 8 DE JUNHO DE 2015

Torna pública a decisão de não incorporar o
pegvisomanto para tratamento da acromegalia
no âmbito do 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 pegvisomanto para tratamento da acromegalia no âmbito do
Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no
SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:
<http://conitec.gov.br/>.

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.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.

Publicada no DOU nº 107, pág. 37, de 9 de junho de 2015.



11. REFERÊNCIAS

¹ <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/30/Anexos-i-ii-iii-iv-v-vi-pt-gm-ms-1554-2013-JANEIRO-2015-atualizada.pdf>. Acesso: fevereiro/2015.

² KATZNELSON *ET AL.*, **American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly – 2011 update**. AACE Acromegaly Guidelines, Endocr Pract. 2011.

³ BAHIA, L. R. ; ARAUJO, D. V. ; SCHAAN, B. D. *ET AL.* **The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system**. Value Health. Volume 14, número 5, supl. 1, Jul-Ago, 2011.

⁴ COLAO, A. ; PIVONELLO, R. ; GRASSO, L. F. S. **Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study**. European Journal of Endocrinology. Volume 165, número 5, páginas 713-21, novembro; 2011.

⁵ VAN DER LELY, A. J. ; BERNABEU, I. ; CAP, J. ; *ET AL.* **Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone**. European Journal of Endocrinology. Volume 164, número 3, páginas 325-33, março, 2011.

BIAGETTI, B. ; OBIOLS, G. ; VALLADARES, S. ; ARNEZ, L. ; DALAMA, B. ; MESA, J. **Abnormalities of carbohydrate metabolism in acromegaly**. Med Clin (Barc). Volume 141, número 10, páginas 442-6, Novembro 16, 2013.

BRONSTEIN, M. D. ; JALLAD, R. S. **The place of medical treatment of acromegaly: current status and perspectives**. Expert Opin. Pharmacother. Volume 14, número 8, páginas 1001-1015, 2013.

BRUNO, O. D. ; CARRASCO, C. A. ; GADELHA, M. ; MANAVELA, M. ; **Aggressive tumors and difficult choices in acromegaly**. Pituitary. Volume 17, páginas S24–S29, 2014.

CARMICHAEL, J. D. ; BONERT, V. S. ; NUÑO, M. ; LY, D. ; MELMED, S. **Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis**. J. Clin. Endocrinol. Metab. Volume 99, número 5, páginas 1825-33, Maio, 2014.

CHANSON, P. ; SALENAVE, S. ; KAMENICKY, P. **Acromegaly - Chapter 14**. *In*: FLIERS, E. ; KORBONITS, M. ; ROMIJN, J.A. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 124 (3rd series) Clinical Neuroendocrinology. Ed. Elsevier, 2014.

CHEREPANOV, D. ; BRODER, M. S. ; NEARY, M. P. ; CHANG, E. ; KATZNELSON, L. **Treatments, complications, and healthcare utilization associated with acromegaly: a study in two large United States databases**. Pituitary. Volume 17, número 4, páginas 333-41, Agosto, 2014.



DĄBROWSKA, A. M. ; TARACH, J. S. ; KUROWSKA, M. ; NOWAKOWSKI, A. **Thyroid diseases in patients with acromegaly.** Arch Med Sci. Volume 10, número 4, páginas 837–845, 2014.

DE MARTINO, M. C. ; AURIEMMA, R. S. ; BREVETTI, G. ; VITALE, G. ; SCHIANO, V. ; GALDIERO, M. ; GRASSO, L. ; LOMBARDI, G. ; COLAO, A. ; PIVONELLO, R. **The treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: Effect on vascular structure and function in patients resistant to somatostatin analogues.** J. Endocrinol. Invest. Volume 33, páginas 663-670, 2010

DI IEVA, A. ; ROTONDO, F. ; SYRO, L. V. ; CUSIMANO, M. D. ; KOVACS, K. **Aggressive pituitary adenomas —diagnosis and emerging treatments.** Nature Reviews - Endocrinology. Advance online publication. 13 de maio de 2014; Disponível em [doi:10.1038/nrendo.2014.64](https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.64).

EZZAT *ET AL.*. **A Canadian multi-centre, open-label long-term study of Pegvisomant treatment in refractory acromegaly.** Clin. Invest. Med. Volume 32, número 6, dezembro, 2009.

EZZAT, S. ; CHENG, S. ; AL-AGHA, R. ; ARAUJO, P. B. ; SERRI, O. ; L ASA, S. **Metabolic glucose status and pituitary pathology portend therapeutic outcomes in acromegaly.** PLoS One. Volume 8, número 9, Setembro 9, 2013.

FILARDI, P. P. ; MOSCA, S. ; PAOLILLO, S. ; COLAO, A. ; BOSSONE, E. ; CITTADINI, A. ; IUDICE, F. L. ; PARENTE, A. ; CONTE, S. ; RENGO, G. ; LEOSCO, D. ; TRIMARCO, B. **Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal.** Int. J. Cardiol. Volume 167, número 5, páginas 1712-8, Setembro 1º, 2013.

FREDA, P. U.; KATZNELSON, L. ; VAN DER LELY, A. J. ; REYES, C. M. ; ZHAO, S. ; RABINOWITZ, D. **Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis.** J. Clin. Endocrinol. Metab. Volume 90, número 8, páginas 4465-73, Agosto, 2005.

KOPCZAK, A. ; RENNER, U. ; STALLA, G. K. **Advances in understanding pituitary tumors.** F1000Prime Rep.; Volume 6, número 5, 2014. Publicado *online* em 2 de janeiro de 2014 disponível em [10.12703/P6-5](https://doi.org/10.12703/P6-5).

KROPF, L. L. ; MADEIRA, M. ; VIEIRA, N. L. ; GADELHA, M. R. ; DE FARIAS M. L. Functional evaluation of the joints in acromegalic patients and associated factors. Clin. Rheumatol. Volume 32, número 7, páginas 991-8, Julho, 2013.

LAKE, M. G. ; KROOK, L. S. ; SAMYA V. CRUZ, S. V. **Pituitary Adenomas: An Overview.** Am. Fam. Physician. Volume 88, número 5, 1º de setembro, páginas 319-27, 2013.

MARAZUELA *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. *European Journal of Endocrinology*. Volume 160, páginas 535–542, 2009.

MELMED, S. **Acromegaly pathogenesis and treatment**. *J. Clin. Invest.* Volume 119, número 11, páginas 3189-202, 2009.

MELMED, S. **Acromegaly**. *N. Engl. J. Med.* Volume 322, páginas 966-977, Abril 5, 1990

MELMED, S. **Acromegaly**. *N. Engl. J. Med.* Volume 355 páginas 2558-257, Dezembro 14, 2006

ROELFSEMA, F. ; BIERMASZ, N. R. ; PEREIRA, A. M. **Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis**. *Pituitary*. Volume 15, número 1, páginas 71-83, Março, 2012.

SCHUTTE, A. E. ; VOLPE, M. ; TOCCI, G. ; CONTI E. **Revisiting the relationship between blood pressure and insulin-like growth factor-1**. *Hypertension*. Volume 63, número 5, páginas 1070-7, Maio, 2014.

TRAINER *ET AL.* **A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly**. *Clinical Endocrinology*. Volume 71, páginas 549–557, 2009.

VAN DER LELY *ET AL.*, **Long-Term Safety of Pegvisomant in Patients with Acromegaly: Comprehensive Review of 1288 Subjects in ACROSTUDY**. *J Clin Endocrinol Metab*. Volume 97, número 5, páginas 1589–1597, maio, 2012.