

Pegvisomanto para
Acromegalia

Agosto/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 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	1
2.	APRESENTAÇÃO.....	3
3.	A DOENÇA.....	3
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	3
3.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	5
4.	A TECNOLOGIA.....	7
5.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.....	9
5.1.	BUSCA NA LITERATURA	10
5.2.	ARTIGOS SELECIONADOS.....	11
5.3.	AVALIAÇÃO NARRATIVA DAS EVIDÊNCIAS CONSIDERADAS NO PARECER	11
6.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	13
7.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	13
8.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	19
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
10.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	21
11.	REFERÊNCIAS	22



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pegvisomanto (PEG-V)

Indicação: A acromegalia é uma doença crônica, rara e debilitante, causada pela hipersecreção do hormônio do crescimento (GH), que leva a uma produção excessiva do fator de crescimento similar a insulina I (IGF-I), produzido pelo fígado. Resulta numa doença multissistêmica caracterizada por crescimento somático exagerado, comorbidades múltiplas, desfiguramento físico e redução de expectativa de vida.

Demandante: SCTIE (demanda do grupo elaborador do PCDT durante a atualização do protocolo de acromegalia)

Contexto: A acromegalia é uma doença crônica, rara e debilitante, causada pela hipersecreção do hormônio do crescimento (GH), que leva a uma produção excessiva do fator de crescimento similar a insulina I (IGF-I), produzido pelo fígado. Resulta numa doença multissistêmica caracterizada por crescimento somático exagerado, comorbidades múltiplas, desfiguramento físico e redução de expectativa de vida. Os objetivos do tratamento são atenuar os sintomas da hipersecreção de GH, reduzir as comorbidades e o risco de mortalidade, preservando as funções normais da hipófise e melhorando a qualidade de vida destes pacientes, através da normalização dos níveis de GH e IGF-I. A adenoidectomia transesfenoidal permanece o tratamento primário da acromegalia e controla estes níveis em 50 a 75% dos pacientes, dependendo da morfologia do adenoma e da experiência do cirurgião. Para aqueles que permanecem com doença ativa após o tratamento cirúrgico, existe tratamento de segunda linha, com medicamentos e radioterapia. Os medicamentos disponíveis são os agonistas da dopamina, os análogos da somatostatina e o pegvisomanto. O pegvisomanto não é disponibilizado atualmente pelo SUS.

Pergunta: O pegvisomanto é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com acromegalia refratária ao tratamento convencional?

Evidências científicas: Os estudos disponíveis que avaliam o pegvisomanto são, em sua maioria, de baixa qualidade metodológica. Os principais desfechos localizados nos artigos foram os níveis de IGF-I e os desfechos clínicos apareceram nos estudos de forma secundária. O pegvisomanto foi eficaz nos estudos controlados quando se avaliaram como desfechos a redução dos níveis sanguíneos de IGF-I e o controle de alguns dos sinais e sintomas característicos da doença. Mesmo existindo estudos de longo prazo e com grande tamanho da



amostra, as limitações metodológicas dos estudos trazem incertezas quanto aos benefícios do pegvisomanto na redução dos sinais e sintomas da doença.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A estimativa de impacto orçamentário anual resultante da incorporação de pegvisomanto no SUS variou de aproximadamente 23 a 206 milhões, dependendo da dose de pegvisomanto utilizada.

Recomendação preliminar da CONITEC: Os membros da CONITEC recomendaram por unanimidade a não incorporação no SUS do pegvisomanto para tratamento da acromegalia refratária ao tratamento convencional.



2. APRESENTAÇÃO

DEMANDANTE: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE

O presente relatório foi elaborado como parte da conduta de revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Acromegalia, pelo grupo elaborador do PCDT, e tem por objetivo avaliar as evidências de eficácia e segurança do medicamento pegvisomanto como tratamento da acromegalia a fim de embasar a avaliação da CONITEC a respeito de sua incorporação na versão atualizada da PCDT.

3. A DOENÇA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A acromegalia é uma doença crônica, rara e debilitante, causada pela hipersecreção do hormônio do crescimento (GH), que leva a uma produção excessiva do fator de crescimento similar a insulina I (IGF-I), produzido pelo fígado. Resulta numa doença multissistêmica caracterizada por crescimento somático exagerado, comorbidades múltiplas, desfiguramento físico e redução de expectativa de vida. Mais de 95% dos pacientes com acromegalia são portadores de um adenoma hipofisário benigno secretor de GH originado de células somatotróficas e, muito raramente, pela hipersecreção eutópica ou ectópica de hormônio liberador de GH (GHRH). (1) (2) (3) (4) (5)

Ocorre com igual frequência em homens e mulheres. Pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum entre os 30 e 50 anos. Pelo carácter insidioso de apresentação, o diagnóstico leva cerca de 8 a 10 anos para ser realizado após o aparecimento dos primeiros sintomas, quando muitas complicações já podem estar presentes. Os estudos epidemiológicos europeus mostram uma prevalência de 40 a 70 casos / milhão de habitantes e uma incidência de 3-4 casos /milhão de habitantes por ano. Não há estudos na população brasileira. Estima-se que 650 casos sejam diagnosticados por ano no Brasil. (5) (6)

A acromegalia ativa está associada a morbidade considerável, ao aumento da mortalidade em 2 a 3 vezes ou em diminuição da expectativa de vida em 10 anos. Preditores independentes de sobrevida são idade, duração dos sintomas antes do diagnóstico, hipertensão e níveis de GH e IGF-I. Estes dois fatores são equivalentes como preditores de mortalidade e se, com o tratamento, os níveis de GH forem reduzidos e os níveis de IGF-I forem normalizados para idade e sexo, a taxa de mortalidade destes pacientes se torna igual



aquela da população geral. Qualquer valor maior destes hormônios aumenta o risco de morte de forma significativa. As principais causas de morte são as cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio. A doença cerebrovascular e o câncer ocorrem com proporção similar aquela da população geral. (3) (4) (7) (8)

A liberação de IGF-I é responsável pela maioria dos efeitos deletérios da doença, como as mudanças das extremidades e o aumento da morbimortalidade pelas condições cardiovasculares, respiratórias e metabólicas. (9) Estes pacientes têm mais risco de câncer, de doenças da tireoide, de apneia obstrutiva do sono. (10) No diagnóstico, 75% dos pacientes apresentam um adenoma tipo macroadenoma (≥ 10 mm), o que por si só pode dar alterações visuais e cefaleia. (11)

Os sintomas e sinais mais frequentes decorrem do excesso de GH e de IGF-I, com efeitos somáticos e metabólicos, como o estímulo do crescimento dos tecidos cutâneo, conectivo, cartilaginoso, ósseo, visceral e epitelial, além dos efeitos metabólicos com retenção de nitrogênio, antagonismo à insulina e lipólise. Há aumento das extremidades, alterações craniofaciais, edema de partes moles, macrognatia. As feições faciais se tornam grosseiras, com aumento do tamanho do nariz e da testa, com excesso de pele e os dentes se afastam. Ocorre aumento do tamanho da língua e dificuldade respiratórias, favorecendo a apneia do sono. A voz fica grave. As mãos e os pés crescem. Há deformação articular e dores, como síndrome do canal do carpo e artralguas. Os pacientes queixam-se também de fadiga e fraqueza muscular, sudorese excessiva e mau cheiro, pele grossa, áspera e oleosa. Além disso, surgem complicações sistêmicas com doença cardiovascular (hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda, miocardiopatia), doença respiratória (apneia obstrutiva do sono), doenças metabólicas (diabete, hiperinsulinismo) e neoplasia de cólon. O tamanho do dedo do anel é uma medida clínica comparativa utilizada nos estudos para avaliar a resposta terapêutica no edema de partes moles. (11)

Escalas de avaliação clínica e qualidade de vida específicas para acromegalia são utilizadas para efetivamente avaliar o impacto da doença nos pacientes e os resultados do tratamento nos mesmos. Para quantificar a saúde percebida, os sintomas e a qualidade de vida nos pacientes com acromegalia estão disponíveis, entre outros, o PASQ e o AcroQoL. O PASQ é o Questionário de Sintomas Específicos da Doença que compreende 6 questões, cada uma com escore de 0 a 8 e uma sétima questão de saúde global, baseado nas 6 questões anteriores e que tem escore de 0 a 10. Avalia cefaleia, sudorese excessiva, artralgia, fadiga, edema de partes moles e formigamento de extremidades. O máximo de pontos é 48 que indicaria doença



mais grave, enquanto escores menores indicariam doença mais leve. O AcroQoL avalia qualidade de vida com 22 questões entre físicas e psicológicas, estas divididas em aparência e relações pessoais, com 5 possibilidades de respostas com escores de 1-5, máximo de 110 pontos e cotadas em percentual. A descrição destes testes foge ao escopo deste PTC. (12) (13)

Os objetivos do tratamento são atenuar os sintomas da hipersecreção de GH, reduzir as comorbidades e o risco de mortalidade ao nível da população geral, preservando as funções normais da hipófise e melhorando a qualidade de vida destes pacientes. Consideram-se alcançados estes objetivos quando os níveis de GH são reduzidos a menos de 1 mcg/litro e os níveis de IGF-I são normalizados. A adenoidectomia transesfenoidal permanece o tratamento primário da acromegalia e controla estes níveis em 50 a 75% dos pacientes, dependendo da morfologia do adenoma e da experiência do cirurgião. Para aqueles que permanecem com doença ativa após o tratamento cirúrgico, existe tratamento de segunda linha, com medicamentos e radioterapia. Os medicamentos disponíveis são os agonistas da dopamina (AD), os análogos da somatostatina (SSA) e o pegvisomanto (PEG-V). Os dois primeiros grupos agem diretamente no adenoma hipofisário para inibir a secreção de GH e o pegvisomanto é um antagonista do receptor de GH, ou seja, objetivam a normalização dos níveis de IGF-I pela diminuição da produção do GH ou pela inibição das suas ações periféricas. Após o tratamento medicamentoso a normalização ocorre em 30% a mais de 90% dos pacientes. Este tratamento é sempre indicado, pois somente o controle estrito dos níveis de GH diminuirá a mortalidade dos acromegálicos. (1) (2) (3) (8) (9).

3.2. Tratamento recomendado

O tratamento da acromegalia pode envolver procedimentos cirúrgicos, radioterapia e medicamentos. A primeira linha de tratamento é a remoção cirúrgica do adenoma secretor de GH para a resolução bioquímica e melhora clínica da doença. A cirurgia pode levar a cura, sendo por isto o tratamento primário da acromegalia. A taxa de sucesso é bastante variável, de 30 a 60%, de acordo com as características do tumor (tamanho, patologia) e a experiência do cirurgião. A radioterapia é considerada terapia de terceira linha e, geralmente, é utilizada em pacientes que não atingiram o controle da doença com o tratamento cirúrgico e medicamentoso. O controle da doença com radioterapia, definido pela normalização de GH e IGF-I, ocorre em 50-60% dos pacientes em 5-10 anos e em 65-87% dos pacientes em 15 anos,



demonstrando a dependência do tempo para o efeito completo da radiação. O controle do crescimento do tumor ocorre em 90-100% dos casos logo após o tratamento.(14)

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Acromegalia do Ministério da Saúde de 2013 preconiza tratamento medicamentoso com 2 classes de medicamentos: agonistas da dopamina (cabergolina) e análogos da somatostatina (octreotida e lanreotida). Os medicamentos são necessários para controle da doença não alcançado com a cirurgia, não só para a compensação dos sintomas, mas também para a diminuição da mortalidade. Os análogos da somatostatina são os principais medicamentos utilizados e podem chegar a taxas de resposta de até 70%. A indicação com melhor embasamento na literatura é o tratamento para aqueles pacientes que não responderam à cirurgia ou ainda não responderam à radioterapia. O pegvisomanto não foi incluído neste PCDT em decorrência da limitação dos dados que demonstrassem a eficácia e segurança do medicamento por períodos mais prolongado e pela relação custo efetividade bastante desfavorável. (14)

O PEG-V é um análogo peguilado do GH humano recombinante que age como um antagonista competitivo e altamente seletivo do receptor de GH. A estrutura do PEG-V é similar ao GH nativo, com exceção de 9 aminoácidos substituídos, que permitem a ligação com o receptor, mas não a sua ativação, prevenindo, assim, a ligação do GH endógeno ao seu receptor transductor e a síntese e secreção de IGF-I. Além disto, a peguilação do análogo reduz a sua taxa de eliminação, aumenta a sua meia-vida de circulação, possivelmente diminuindo a antigenicidade e a afinidade pelo receptor de GH. Sua eficácia e segurança foi descrita pela primeira vez no início dos anos 2000 e foi aprovado na Europa em 2002 e nos EUA em 2003. (2) (15)

O PEG-V bloqueia as ações periféricas do GH e normaliza os níveis de IGF-I em 75-97% dos pacientes. Também melhora a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina. As altas taxas de controle bioquímico se associam a melhora clínica da acromegalia, sendo bem tolerado e seguro. (16)

A titulação adequada da dose de PEG-V é essencial para a eficácia do tratamento, com normalização dos níveis de IGF-I atingidos em até 97% dos pacientes. A eficácia e a segurança sustentadas são relatadas. As doses médias que normalizam os níveis de IGF-I encontram-se entre 15 e 20 mg/dia. Até 60 mg/dia já foram usados. É um medicamento de alto custo, o que pode limitar seu uso ótimo. (17)



O PEG-V foi aprovado pela ANVISA em 2005 para pacientes adultos com acromegalia que apresentaram resposta inadequada ou incompleta à cirurgia ou à radioterapia e/ou ao tratamento médico com análogos da somatostatina ou intolerância aos mesmos e cujos níveis de IGF-I não normalizaram. (18)

Em suma, a indicação de iniciar PEG-V na maioria dos pacientes é basicamente quando os níveis de IGF-I persistem altos durante o tratamento com análogos do somatostatina ou na presença de efeitos adversos destes medicamentos. De acordo com os estudos clínicos, o PEG-V resulta numa redução significativa dos níveis de IGF-I e, paralelamente, na melhora dos sinais e sintomas clínicos da acromegalia. (19) A normalização dos níveis de IGF-I ocorre em mais de 75% dos pacientes tratados e previamente refratários às terapias convencionais. (20)

4. A TECNOLOGIA

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Pegvisomanto (PEG-V)

Nome comercial: Somavert®

Apresentações: Pegvisomanto é um pó liofilizado para uso injetável por via subcutânea (SC), apresentado em frascos ampolas com 10, 15 e 20 mg + frasco ampola com o diluente. Após a reconstituição de Pegvisomanto 10, 15 ou 20 mg, tem-se uma solução em que 1 mL da solução contém 10, 15 ou 20 mg de PEG-V, respectivamente, que deve ser injetado em seguida após a reconstituição. O frasco ampola com o diluente contém 8 mL de água estéril. (18)

Fabricante: Laboratórios Pfizer

Registro na Anvisa: O único medicamento registrado no Brasil, cujo princípio ativo é o pegvisomanto, é o Somavert®. Este medicamento foi registrado na Anvisa em 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 apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações séricas de IGF-I ou não foi tolerado.(18)

Posologia e Forma de Administração: Em geral, no início do tratamento, administra-se dose de ataque de 80 mg de PEG-V por via SC sob supervisão médica e depois doses diárias SC



de 10 mg, 1 x ao dia. O local da medicação deve ser revezado diariamente para evitar a lipo hipertrofia local. (18)(21)(22)

A dose recomendada é de 10 a 30 mg/dia. Os ajustes de dose devem ser feitos, em geral, a cada 6 semanas com base nos níveis do IGF-I medidos a cada 4 a 6 semanas, para manter estes níveis dentro da referência normal ajustada para idade e gênero, além da observação da melhora clínica. A dose máxima não deve exceder 30 mg/dia e os ajustes são feitos de 5/5 mg/dia, para mais ou para menos. (18) (21) (22)

Não há necessidade de ajustes de doses para idosos.

Precauções: A eficácia e segurança de PEG-V para crianças e pacientes com insuficiência renal e hepática ainda não foi estabelecida. Em pacientes diabéticos que utilizam PEG-V, a sensibilidade à insulina pode aumentar e haver necessidade da diminuição da dose de insulina ou do hipoglicemiante oral. (18)

Eventos adversos: O perfil de efeitos adversos é geralmente seguro, mas alguns pacientes tiveram que suspender a medicação por alteração dos testes hepáticos. Foram descritos efeitos como diarreia, dores nas costas, dor no peito, gripe, sinusite, tonturas, parestesias, pressão alta, náuseas, rache, prurido, reação no local da injeção, edema periférico, lipodistrofia ou hipertrofia no local da injeção. Mais raramente: infecção, hipersensibilidade, urticária, eritema e alergias graves. Recomenda-se que as enzimas hepáticas sejam monitoradas 1 vez ao mês no início do tratamento. (23) (24)

Existe a preocupação que o tratamento com PEG-V possa causar aumento residual do tumor, mas este risco parece não exceder o de outras formas de tratamento. De qualquer forma, como em todos os tumores hipofisários, ressonâncias magnéticas (RM) regulares devem ser realizadas para avaliar crescimento potencial do tumor. Recomenda-se que RM devam ser feitas de 6/6 meses nos primeiros 2 anos de tratamento e após anualmente. (16) (24)

Preços praticados nas últimas compras pelo Ministério da Saúde

Foi realizada uma pesquisa no Banco de Preços em Saúde, na Base SIASG (compras federais), e os preços encontrados para as últimas compras realizadas pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde, de cada uma das apresentações de pegvisomanto, estão apresentados no quadro 1 abaixo.



QUADRO 1: PREÇO PRATICADO NAS ÚLTIMAS COMPRAS REALIZADAS PELO DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAÚDE

APRESENTAÇÕES	Preços por frasco-ampola praticados em compras públicas*
PEGVISOMANTO, 10 MG, PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL	R\$ 200,57 ⁱ
PEGVISOMANTO, 15 MG, PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL	R\$ 301,52 ⁱⁱ
PEGVISOMANTO, 20 MG, PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL	R\$ 282,78 ⁱⁱⁱ

* Banco de preços em Saúde, acesso em 23/08/2017

ⁱ Preço da última compra realizada pelo DLOG em 07/06/2017.

ⁱⁱ Preço da última compra realizada pelo DLOG em 23/11/2016.

ⁱⁱⁱ Preço da última compra realizada pelo DLOG em 27/12/2016.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança e impacto orçamentário do pegvisomanto, para o tratamento da acromegalia, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

A fim de nortear a busca da literatura foi formulada a questão PICO, conforme Tabela 1. A importância dos desfechos foi constituída por método de consenso, com a opinião de dois especialistas, levando em consideração os desfechos importantes para os pacientes.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação na Tabela 1.

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

População	Pacientes com acromegalia refratária ao tratamento convencional
Intervenção (tecnologia)	Pegvisomanto 10-30 mg/dia SC monoterapia ou terapia de adição ao análogo da somatostatina.
Comparação	Qualquer comparador
Desfechos (Outcomes)	Críticos: melhora de sinais e sintomas; qualidade de vida; alterações cardiovasculares. Importantes: IGF-I; segurança.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (RS); ensaios clínicos randomizados (ECR); estudos clínicos não randomizados; estudos observacionais; e estudos de caso ou outros desenhos de estudo, desde que com tamanho da amostra (n) maior ou igual a 10, já que se trata de doença rara.

Pergunta: : O pegvisomanto é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com acromegalia refratária ao tratamento convencional?



5.1. Busca na literatura

Para responder à pergunta estruturada na Tabela 1 e com base nos critérios estabelecidos no PICO, o demandante realizou uma busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências sobre o tema.

Em 15/03/2017 foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library utilizando-se os termos de buscas e filtros conforme descritos no quadro 1. No quadro 1 também estão apresentados o número de artigos localizados e selecionados, bem como o motivo das exclusões.

QUADRO 2: Buscas nas bases de dados

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados/incluídos
Medline (via PubMed)	"pegvisomant"[Supplementary Concept] AND "Clinical Trial[ptyp]	66	Selecionados para leitura na íntegra (conforme critérios de inclusão): 5 Motivos das exclusões (n= 61) Excluídos por tratarem de outros medicamentos, outras doenças, assuntos não compatíveis ou relevantes para este parecer, que não respondiam a pergunta PICO, com esquemas posológicos não preconizados neste PTC, um artigo não acessível ou por já estarem incluídos na revisão Cochrane de 2009. Incluídos: 5
Embase	'pegvisomant'/exp AND [controlled clinical trial]/lim	74	Selecionados para leitura na íntegra: 5 Motivos das exclusões: (n= 69) Excluídos por tratarem de outros medicamentos, outras doenças, assuntos não compatíveis ou relevantes para este parecer, que não respondiam a pergunta PICO, esquemas posológicos não preconizados neste PTC, dois artigos por não estarem acessíveis ou por já estarem incluídos na revisão Cochrane de 2009. Incluídos: 5 (2 coincidentes com a busca PUBMED)
Cochrane	[Acromegaly] explode all trees	12	Selecionados para leitura na



Library	in Other Reviews - Cochrane		íntegra: 1 Motivos das exclusões: (n= 11) Excluídos por tratarem de outros medicamentos, outros tipos de tratamento para acromegalia ou por ser repetidos. Incluídos: 1
---------	-----------------------------	--	--

5.2. Artigos selecionados

A tabela 1 (Anexo 1) apresenta os 9 artigos selecionados para avaliação.

5.3. Avaliação narrativa das evidências consideradas no parecer

A revisão sistemática Cochrane (Moore, 2009) teve o objetivo de avaliar a eficácia e a custo-efetividade da monoterapia do PEG-V no tratamento da acromegalia e incluiu 18 estudos (930 participantes), sendo apenas 1 ECR (controlado por placebo) e 17 outros não randomizados (2 derivados do grupo placebo do ECR; 13 estudos clínicos não controlados com dados antes e depois do uso de PEG-V; 1 estudo de série retrospectivo; e 1 estudo de casos não controlado). O tempo de seguimento dos estudos variou de 12 semanas a 2 anos. Os desfechos avaliados e os resultados encontrados foram a normalização dos níveis de IGF-I na maioria dos pacientes, o aumento dos níveis de GH, a melhora de alguns sinais e sintomas, o não aumento do tumor e um perfil geral de efeitos adversos seguro, apesar de alterações de enzimas hepáticas em alguns pacientes e suspensão do tratamento por esta razão. Os autores da revisão concluíram que o pegvisomanto foi altamente eficaz em melhorar os níveis de IGF-I e os sinais e sintomas da doença, mas que faltam evidências de longo prazo que avaliem melhora clínica, qualidade de vida, adesão ao tratamento e segurança. A avaliação econômica mostrou que o medicamento deve ter seu preço diminuído para ser custo efetiva.(23)

O ECR de Trainer et al. 2009 comparou PEG-V versus combinação de PEG-V com octreotida de longa duração para avaliar segurança e eficácia em pacientes com acromegalia resistentes à octreotida de longa duração. Foram avaliados 84 pacientes, sendo 27 no grupo PEG-V versus 29 no grupo PEG-V + octreotida versus 28 com grupo controle de 28 pacientes com doença controlada com octreotida. Os desfechos foram segurança, eficácia, qualidade de vida, clínica e metabolismo da glicose. Foram iguais em todos os desfechos. Apenas o PEG-V foi melhor em relação ao metabolismo da glicose.(4)



Três estudos incluídos na tabela dizem respeito ao ACROSTUDY (Brue, 2009; van der Lely, 2012; Tritos, 2016) (20)(25)(26), o qual é um estudo global observacional de vigilância, aberto a todos os pacientes em tratamento com PEG-V, que avalia segurança e desfechos clínicos ao longo prazo nos pacientes com acromegalia. Trata-se de um registro na web dedicado a reunir dados da vida real do uso de PEG-V. Quando o PEG-V foi lançado comercialmente, clínicos alemães criaram um registro em papel para monitorar o seu uso, o Estudo Observacional Alemão do Pegvisomanto (GPOS), que concluiu que o PEG-V era bem tolerado, com perfil de segurança similar aos relatados nos estudos clínicos e que, efetivamente, reduzia os níveis de IGF-I nos pacientes com acromegalia refratários à terapia convencional. (19) Este registro efetivamente antecipou a criação do ACROSTUDY no mesmo ano de 2004 e os seus dados foram incorporados. Dois estudos avaliaram retrospectivamente 469 e 1.288 pacientes em relação à eficácia e segurança e outro comparou a monoterapia primária com PEG-V versus terapia adjuvante com PEG-V em pacientes virgens de tratamento ou após *wash out*. Os resultados indicam que o PEG-V é seguro e eficaz no tratamento dos pacientes com acromegalia e que não há diferença na eficácia entre a monoterapia e a terapia adjuvante.

Uma análise retrospectiva (Higham, 2009) avaliou 57 pacientes de 2 clínicas de endocrinologia inglesas em relação à eficácia e segurança do PEG-V em monoterapia por longo prazo, sendo que 95% dos pacientes normalizam seus níveis de IGF-I com poucos efeitos adversos.(24)

Um estudo aberto prospectivo (Higham, 2012) avaliou a combinação de cabergolina e dose baixa de PEG-V versus cabergolina monoterapia em 24 pacientes com acromegalia ativa e mostraram que a combinação foi mais eficaz em normalizar os níveis de IGF-I que as monoterapias.(17)

Um estudo de coorte prospectivo (Berg, 2009) avaliou 12 pacientes em relação à influência da atividade da doença no volume da língua e na apneia do sono em pacientes tratados com PEG-V em monoterapia por 6 meses e não controlados com octreotida. Avaliaram IGF-I, RM da língua e PSG e todos os parâmetros melhoraram com o tratamento, melhorando a apneia, as complicações cardiovasculares decorrentes e a morbimortalidade.(10)

Pequeno estudo observacional argentino de 28 pacientes (Basavilbaso, 2010) com acromegalia tratados com PEG-V em monoterapia e avaliados em relação à eficácia e



segurança por 6 meses. Melhora IGF-I de 45% em 3 meses e de 58,8% em 6 meses. Efeitos adversos de 21,4%.(15)

6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Não foram identificados medicamentos em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da acromegalia. Há dois medicamentos já registrados na Anvisa e disponíveis no SUS (lanreotida e octreotida)ⁱ.

Já o medicamento pamoato de pasireotida (Signifor® LP), um análogo da somatostatina, foi registrado na Anvisa em abril de 2017 para o tratamento de pacientes adultos com acromegalia para os quais a cirurgia do tumor hipofisário foi ineficaz, ou não é uma opção, e que não estão adequadamente controlados com outros tratamentos disponíveis, como os análogos da somatostatinaⁱ.

Existem também estudos que demonstram efeitos favoráveis ao uso de citrato de clomifeno e moduladores do receptor estrogênico, com os quais foi observada normalização dos níveis de IGF-1 em pacientes com acromegalia. (28,29)

7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para estimativa do impacto orçamentário no SUS resultante da incorporação do pegvisomanto para tratamento dos pacientes com acromegalia refratária ao tratamento convencional, foi considerado que 30% dos pacientes com acromegalia seriam elegíveis ao tratamento com pegvisomanto, que seriam os pacientes que não responderam ao tratamento com radioterapia e as doses máximas dos análogos da somatostatina (40mg octreotida e 120 mg lanreotida). Portanto, o valor de 30% foi calculado de acordo com os dados da literatura e considerando o fluxograma de tratamento do PCDT de acromegalia (2013).

Seguindo o fluxograma de tratamento disponível no PCDT de acromegalia (2013) e os dados da literatura, a cada 100 pacientes acromegálicos que procurassem atendimento no SUS, 90 seriam candidatos à cirurgia e 10 não seriam elegíveis.(30) Dos 90 candidatos à cirurgia, 45 (50%) não alcançariam a cura com a cirurgia e necessitariam de tratamento medicamentoso.(30,31) Somando-se aos 45 pacientes não curados com a cirurgia, os 10

ⁱ **Fontes:** Cortellis™ da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.br; www.anvisa.gov.br. **Atualizado em: 29/08/2017.**



pacientes não elegíveis à cirurgia, de 100 pacientes, 55 receberiam o tratamento medicamentoso. Considerando que 45% a 60% (30) dos pacientes sejam responsivos ao tratamento clínico (25 a 33 dos 55 pacientes), restariam 22 a 30 pacientes não responsivos ao tratamento clínico, que seriam candidatos ao tratamento com o pegvisomanto.

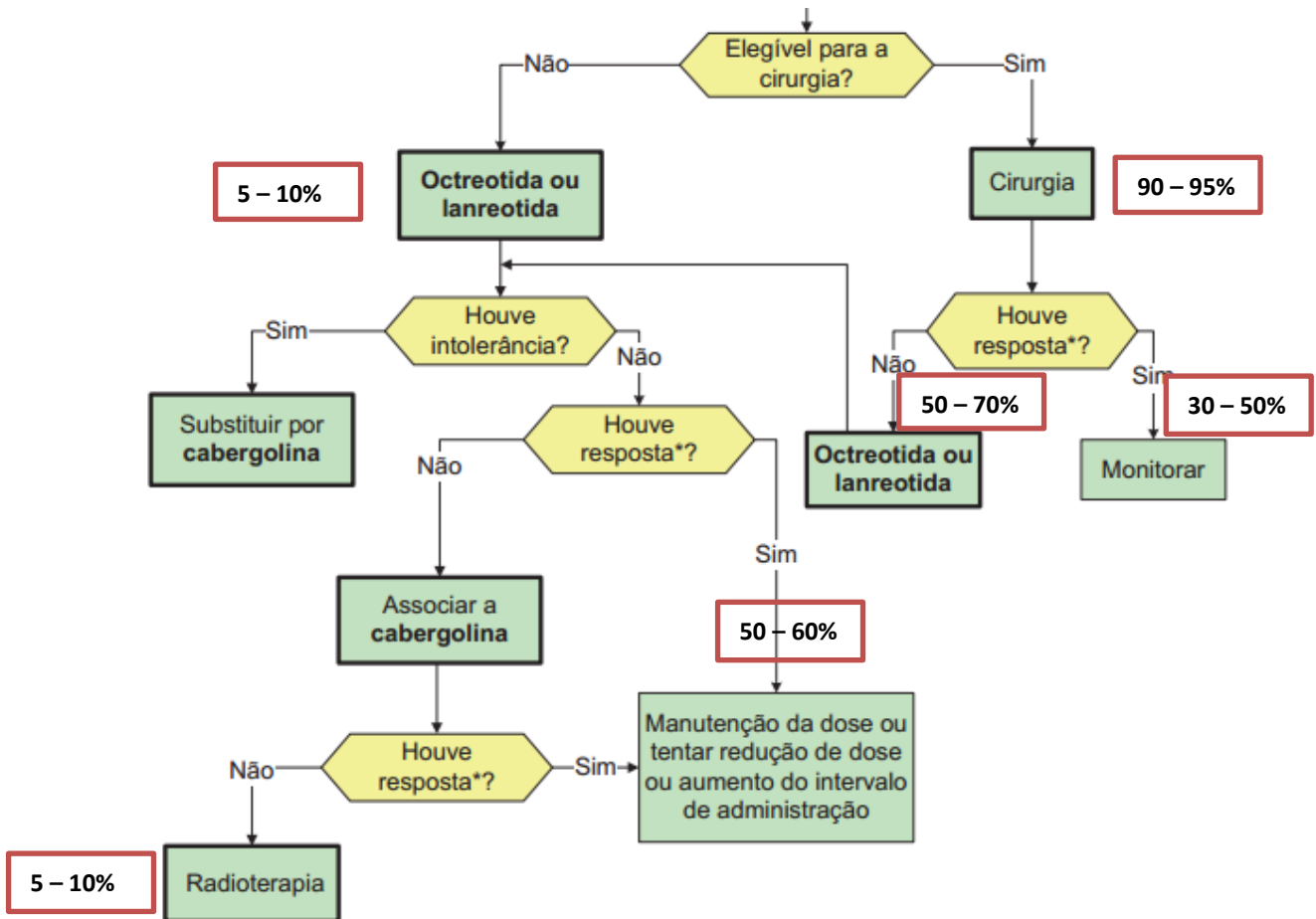


Figura 1: Fluxograma de tratamento para pacientes com intolerância à Octreotida, conforme preconizado no PCDT de Acromegalia de 2013

Estudos de longo prazo indicam que os análogos de somatostatina normalizam os níveis de GH e IGF-I em aproximadamente 70% dos pacientes (32), dado que corrobora a estimativa de 30% de pacientes que seriam candidatos ao uso do pegvisomanto.

O cálculo da população elegível para tratamento com o pegvisomanto no SUS partiu dos dados disponíveis no DATASUS. Foi observada a quantidade de pacientes que buscou tratamento pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) entre os anos de 2011 e 2016 e, durante este período foi observado uma redução do número de pacientes



ao longo dos anos (Quadro 3). De forma mais conservadora, para o cálculo do impacto orçamentário em 5 anos, decidiu-se considerar a população de 2016 constante ao longo dos anos seguintes, sem acompanhar a tendência decrescente apresentada nos anos de 2011 a 2016. Conforme explicado anteriormente, do total de acromegálicos (n = 5.902) foi considerado que 30% seriam candidatos ao uso de pegvisomanto.

QUADRO 3: Número de pacientes com Acromegalia tratados no SUS de 2011 a 2016

Ano	População observada com acromegalia
2011	6.795
2012	6.759
2013	6.842
2014	6.606
2015	6.146
2016	5.902

Como o pegvisomanto é indicado para os pacientes que não respondem às doses máximas dos tratamentos com octreotida e lanreotida, para estimar a proporção de pacientes que faz uso desses medicamentos, foi feita outra pesquisa no DATASUS, para verificar a frequência de uso de cada medicamento em 2016 e foi observado que 77% dos pacientes usaram a octreotida e 33%, a lanreotida.

Para obtenção dos preços da octreotida e a lanreotida foram utilizados os valores acordados com o Ministério da Saúde, de acordo com a Portaria nº 1.554 de 30 de julho de 2013.(Quadro 4) Para o pegvisomanto, foram pesquisados os valores da última compra feita pelo Ministério da Saúde no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS). (Quadro 5)

O cálculo dos custos de tratamento com os medicamentos foi feito com os preços obtidos e as posologias dos medicamentos conforme PCDT (octreotida e lanreotida) ou bula (pegvisomanto).(Quadros 4 e 5)



QUADRO 4: Preços de compra da octreotida e lanreotida pelo Ministério da Saúde e posologia máxima dos medicamentos de acordo com PCDT de Acromegalia

Medicamento	Valor unitário de compra (Portaria 1554/2013)	Posologia	Custo anual/paciente
Octreotida frasco-ampola (FA) de 10mg	R\$ 1.831,64	Dose máxima: 40 mg de 28/28 dias = 52 FA 10 mg/ano 26 FA 20mg/ano 13 FA 10mg + 13 FA 30mg/ano	R\$ 95.245,28
Octreotida frasco-ampola (FA) de 20mg	R\$ 2.793,12		R\$ 72.621,12
Octreotida frasco-ampola (FA) de 30mg	R\$ 3.773,59		R\$ 72.867,99
Lanreotida seringa preenchida de 60mg	R\$ 1.408,22	Dose máxima: 120 mg, 1 vez por mês	R\$ 33.797,28
Lanreotida seringa preenchida de 90mg	R\$ 1.513,36		Não considerado (necessidade de fracionamento)
Lanreotida seringa preenchida de 120mg	R\$ 1.513,36		R\$ 18.160,32

De acordo com a bula do medicamento pegvisomanto, em geral, no início do tratamento, administra-se dose de ataque de 80 mg de PEG-V por via SC sob supervisão médica e depois doses diárias SC de 10 mg, 1 x ao dia. O local da medicação deve ser revezado diariamente para evitar a lipo hipertrofia local. A dose recomendada é de 10 a 30 mg/dia. Para os cálculos de custo de tratamento, não foi considerada a dose de ataque. Foram calculados custos de tratamento anuais (365 dias) com as doses mínima (10mg), média (20mg) e máxima (30mg), conforme preconizado em bula, e foram considerados os menores custos de tratamento obtidos, dentre os cálculos com as diferentes opções de concentração do pegvisomanto nas apresentações disponíveis, sem considerar fracionamento de frascos.(Quadro 5)



QUADRO 5: Preços de compra do pegvisomanto pelo Ministério da Saúde e cálculo do custo de tratamento

PEGVISOMANTO	CUSTO POR FRASCO AMPOLA (SIASG)	Custo de tratamento anual com dose mínima (10mg/dia)	Custo de tratamento anual com dose média (20mg/dia)	Custo de tratamento anual com dose máxima (30mg/dia)
Pegvisomanto frasco-ampola (FA) de 10mg	R\$ 200,57	R\$ 73.208,05	R\$ 146.416,10	R\$ 219.624,15
Pegvisomanto frasco-ampola (FA) de 15mg	R\$ 301,52	–	–	R\$ 220.109,60
Pegvisomanto frasco-ampola (FA) de 20mg	R\$ 282,78	–	R\$ 103.214,70	365 x (1 FA 10mg + 1FA 20mg) R\$ 176.422,75

Considerando-se uma taxa de difusão de 100%, ou seja, que todos os pacientes que não respondem ao tratamento com octreotida e lanreotida, usariam o pegvisomanto, foram calculadas as seguintes estimativas de impacto orçamentário, considerando as doses diárias mínima (10mg) (Quadros 6 e 7), média (20mg) (Quadros 8 e 9) e máxima (30mg) (Quadros 10 e 11) de pegvisomanto.

QUADRO 6: Cálculo do impacto orçamentário considerando que todos os pacientes usariam a dose mínima diária de pegvisomanto (10mg/dia)

População	Valor	Descrição
Dados		
Tendência populacional	5.902 pacientes/ano	Constante
% de difusão do pegvisomanto	100%	Total
% de pacientes com acromegalia elegíveis para tratamento com pegvisomanto	30%	Fonte: Melmed et al. 2009 ²⁸
Dose diária de pegvisomanto	10 mg	Mínima
Custo anual por paciente pegvisomanto	R\$ 73.208,05	Fonte: BPS e Bula
Custo anual por paciente octreotida	R\$ 72.621,12	Fonte: Portaria nº 1554/2013 e PCDT
Custo anual por paciente lanreotida	R\$ 18.160,32	
Percentual de pacientes em tratamento com Octreotida atualmente	77%	Fonte: DATASUS



QUADRO 7: Estimativa do impacto orçamentário considerando que todos os pacientes usariam a dose mínima diária de pegvisomanto (10mg/dia)

Ano	Impacto estimado
Impacto para o próximo ano (2018)	R\$ 23.044.661,63
Impacto para os próximos 5 anos (2018-2022)	R\$ 115.223.308,15

QUADRO 8: Cálculo do impacto orçamentário considerando que todos os pacientes usariam a dose média diária de pegvisomanto (20mg/dia)

População	Valor	Descrição
Dados		
Tendência populacional	5.902 pacientes/ano	Constante
% de difusão do pegvisomanto	100%	Total
% de pacientes com acromegalia elegíveis para tratamento com pegvisomanto	30%	Fonte: Melmed et al. 2009 ²⁸
Dose diária de pegvisomanto	20 mg	Média
Custo anual por paciente pegvisomanto	R\$ 103.214,70	Fonte: BPS e Bula
Custo anual por paciente octreotida	R\$ 72.621,12	Fonte: Portaria nº 1554/2013 e PCDT
Custo anual por paciente lanreotida	R\$ 18.160,32	
Percentual de pacientes em tratamento com Octreotida atualmente	77%	Fonte: DATASUS

QUADRO 9: Estimativa do impacto orçamentário considerando que todos os pacientes usariam a dose média diária de pegvisomanto (20mg/dia)

Ano	Impacto estimado
Impacto para o próximo ano (2018)	R\$ 76.174.436,12
Impacto para os próximos 5 anos (2018-2022)	R\$ 380.872.180,60



QUADRO 10: Cálculo do impacto orçamentário considerando que todos os pacientes usariam a dose máxima diária de pegvisomanto (30mg/dia)

População		
Dados	Valor	Descrição
Tendência populacional	5.902 pacientes/ano	Constante
% de difusão do pegvisomanto	100%	Total
% de pacientes com acromegalia elegíveis para tratamento com pegvisomanto	30%	Fonte: Melmed et al. 2009 ²⁸
Dose diária de pegvisomanto	30 mg	Máxima
Custo anual por paciente pegvisomanto	R\$ 176.422,75	Fonte: BPS e Bula
Custo anual por paciente octreotida	R\$ 72.621,12	Fonte: Portaria nº 1554/2013 e PCDT
Custo anual por paciente lanreotida	R\$ 18.160,32	
Percentual de pacientes em tratamento com Octreotida atualmente	77%	Fonte: DATASUS

QUADRO 11: Estimativa do impacto orçamentário considerando que todos os pacientes usariam a dose máxima diária de pegvisomanto (30mg/dia)

Ano	Impacto estimado
Impacto para o próximo ano (2018)	R\$ 205.796.609,45
Impacto para os próximos 5 anos (2018-2022)	R\$ 1.028.983.047,25

8. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

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, foram consultados 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-I) 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-I, 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 considerá-lo custo-efetivo. O sistema de saúde público australiano também não financia pegvisomanto para o tratamento de acromegalia.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências científicas disponíveis sobre o uso do pegvisomanto para tratamento da acromegalia são, em sua maioria, de baixa qualidade metodológica. Os estudos que avaliam sua eficácia e segurança são principalmente observacionais e não controlados, incluindo análises retrospectivas e comparação de dados antes e depois do uso do medicamento. Dos ensaios clínicos randomizados disponíveis, ambos com curto período de seguimento e com inclusão de pacientes não refratários aos análogos de somatostatina, um comparou o pegvisomanto ao placebo e o outro avaliou o efeito da adição da octreotida ao tratamento com pegvisomanto.

Na melhor evidência disponível, a revisão sistemática de Moore et al. 2009 (23), não ficaram claras as características basais das populações estudadas, de forma que não é possível



afirmar se são representativas da população de vida real que utilizaria o medicamento. Nos estudos de longo prazo, houve perda significativa de pacientes (24) ou a normalização dos níveis de IGF-I ocorreu em uma menor proporção de pacientes do que nos estudos controlados (25).

O principal desfecho avaliado nos estudos foi o controle da doença, através da redução dos níveis de IGF-I. O pegvisomanto foi eficaz na normalização dos níveis de IGF-I, mas não demonstrou efeito pronunciado sobre os sinais e sintomas da doença (desfechos secundários dos estudos que os avaliaram). A eficácia foi maior com doses maiores de pegvisomanto, mas com aumento de eventos adversos. A redução dos níveis de GH e a normalização dos níveis de IGF-I são relacionados a vários desfechos benéficos para os pacientes, incluindo a redução de mortalidade (7). Entretanto, nos estudos, o pegvisomanto não foi eficaz na redução dos níveis de GH, sendo que em alguns estudos esses níveis até aumentaram.

Portanto, a evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de pegvisomanto para acromegalia apresenta nível de evidência fraco a favor da tecnologia.

Além disso, a estimativa de impacto orçamentário anual resultante da incorporação de pegvisomanto no SUS variou de aproximadamente 23 a 206 milhões, dependendo da dose de pegvisomanto utilizada.

10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

A CONITEC avaliou a incorporação do pegvisomanto para tratamento da acromegalia no SUS, anteriormente em 2013 e 2015, não recomendando a sua incorporação. Na nova análise realizada em 2017, as evidências encontradas não trouxeram dados diferentes dos encontrados nas avaliações anteriores.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de pegvisomanto para acromegalia é baseada principalmente em estudos observacionais de baixa qualidade metodológica, com nível de evidência fraco a favor da tecnologia, e o impacto orçamentário pode chegar a aproximadamente 206 milhões em um ano.

Pelo exposto, os membros da CONITEC, em sua 59ª reunião ordinária, realizada nos dias 30 e 31 de agosto de 2017, recomendaram por unanimidade a não incorporação no SUS do pegvisomanto para tratamento da acromegalia refratária ao tratamento convencional.



11. REFERÊNCIAS

1. Shimatsu A, Nagashima M, Hashigaki S, Ohki N, Chihara K. Efficacy and safety of monotherapy by pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist, in Japanese patients with acromegaly. *Endocr J*. 2016;63(4):337-47.
2. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, Dallenga AH, Poublon RM, Feelders RA, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3644-52.
3. Madsen M, Poulsen PL, Orskov H, Møller N, Jørgensen JO. Cotreatment with pegvisomant and a somatostatin analog (SA) in SA-responsive acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2405-13.
4. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):549-57.
5. Donangelo I. Diagnóstico e Tratamento da Acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2003; vol 47(Agosto 2003).
6. Oliveira T. Qualidade de Vida de Pacientes com Acromegalia www.fiepbulletin.net2012
7. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):667-74.
8. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(2):89-95.
9. Ghigo E, Biller BM, Colao A, Kourides IA, Rajcic N, Hutson RK, et al. Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naïve to radiation and medical therapy. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(11):924-33.
10. Berg C, Wessendorf TE, Mortsch F, Forsting M, Teschler H, Weischer T, et al. Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):829-35.
11. Melmed S. Diagnosis of Acromegaly. www.uptodate.com2017.
12. Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:13.
13. Neggers SJ, Biermasz NR, van der Lely AJ. What is active acromegaly and which parameters do we have? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(5):609-14.
14. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 199, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia. http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Acromegalia_retificacaoPT199-2016.pdf
15. García Basavilbaso Nea. Experience from the Argentine Pegvisomant Observational Study: Preliminary Data. *Pituitary Today II: New Molecular, Physiological and Clinical Aspects* [Internet]. 2010; vol 38:[42-9 pp.].
16. Buhk JH, Jung S, Psychogios MN, Görnicke S, Hartz S, Schulz-Heise S, et al. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):552-8.
17. Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, Bidlingmaier M, Drake WM, Lewis A, et al. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1187-93.
18. ANVISA. Bulário eletrônico. Somavert® (pegvisomanto). Pfizer Laboratórios Ltda. Acesso em 15/08/2017. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10586932015&pIdAnexo=2981641
19. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(1):75-82.
20. Tritos NA, Chanson P, Jimenez C, King D, Jönsson PJ, Klibanski A, et al. Effectiveness of first-line pegvisomant monotherapy in acromegaly: an ACROSTUDY analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):213-20.



21. Pfizer Laboratórios Ltda. Bula Somavert® (pegvisomanto). Acesso em 15/08/2017. Disponível em: <http://www.pfizer.com.br/bulas/S>
22. FDA. www.centerwatch.com/druginformation/fda.
23. Moore DJ, Adi Y, Connock MJ, Bayliss S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation. *BMC Endocr Disord*. 2009;9:20.
24. Higham CE, Chung TT, Lawrance J, Drake WM, Trainer PJ. Long-term experience of pegvisomant therapy as a treatment for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(1):86-91.
25. Brue T. ACROSTUDY: Status Update on 469 Patients. *Horm Res*. 2009;71 Suppl 1:34-8.
26. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1589-97.
27. van der Lely AJ, Jönsson P, Wilton P, Åkerblad AC, Cara J, Ghigo E. Treatment with high doses of pegvisomant in 56 patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(4):239-45.
28. Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD. Clomiphene citrate for treatment of acromegaly not controlled by conventional therapies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May;100(5):1863-9. doi: 10.1210/jc.2014-3913.
29. Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD. Estrogens and selective estrogen receptor modulators in acromegaly. *Endocrine*. 2016 Nov;54(2):306-314. Epub 2016 Oct 4. Review.
30. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, Jallad RS, Musolino NR, Naves LA, Ribeiro-Oliveira Júnior A, Vilar L, Faria Mdos S, Gadelha MR. [Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011 Dec;55(9):725-6
31. Boeving A1, Borba LA, Rodrigues AM, Orichowski EB, Paz Filho GJ, Santos CM, Boguszewski CL. [Outcome of surgical treatment for acromegaly performed by a single neurosurgeon and cumulative meta-analysis]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006 Oct;50(5):884-92.
32. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A 2009 Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1509 –1517.



Anexo 1



Tabela 1: Estudos selecionados

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<p><i>Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation.</i></p> <p>Moore, DJ. 2009 (20)</p>	<p>- Revisão Sistemática</p> <p>- Período da busca: de 1950 a 2007.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane, Medline, Embase, Cinahl, DARE, National Research Register and Clinical Trials, ZETOC, Endocrine Society's 88th annual meetings abstracts and bibliographies of included studies and relevant reviews.</p> <p>- Crítérios de elegibilidade: RS não foram encontradas; foram selecionados ECRs, estudos clínicos quasi-randomizados, estudos não randomizados</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 18</p> <p>- Número de participantes: 930 (variando de 10 a 177).</p> <p>1 ECR (n=112) com 3 grupos com doses de PEG-V de 10, 15 e 20 mg/dia x placebo.</p> <p>17 estudos não randomizados, sendo:</p> <p>- 1 extensão aberta do ECR acima descrito com inclusão de 160 pacientes adicionais;</p> <p>- 2 publicações com análises de</p>	<p>- Pacientes com acromegalia com resposta sub ótima aos outros tratamentos ou intolerantes aos mesmos.</p>	<p>- Intervenção: PEG-V dose de ataque de 40 a 80 mg SC no 1º dia. Após, doses de 10 mg/dia, ajustadas em intervalos determinados pelos níveis de IGF-I até normalização ou dose máxima atingida (geralmente 30 a 40 mg/dia).</p> <p>Houve variações dos esquemas posológicos entre os estudos.</p> <p>Se PEG-V associado com</p>	<p>- Desfechos de melhora clínica: quaisquer.</p> <p>- Desfechos laboratoriais: mudanças nos níveis de IGF-I e GH.</p> <p>- Desfechos para custo efetividade: qualidade de vida, custos ou incremento das taxas de custo efetividade.</p>	<p>- Melhora estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$) nos escores de edema de partes moles, de sudorese excessiva e na redução do tamanho do dedo do anel nos grupos com dose maior de PEG-V 15 e 20 mg/dia no ECR.</p> <p>- Melhora na fadiga, artralgia e cefaleia. Ou seja, há melhora nos 5 sintomas clínicos na 12ª semana de tratamento no ECR.</p> <p>- Há redução dos níveis de IGF-I e aumento do GH para todos os grupos tratados x placebo.</p> <p>- No ECR houve melhora nos 3 grupos tratados x placebo nos níveis de IGF-I, sendo que as doses maiores foram</p>	<p>- Não fica claro se as características basais das populações dos diferentes estudos refletem aquela da vida real.</p> <p>- É uma boa revisão, mas as conclusões são comprometidas pela falta de qualidade das evidências.</p> <p>- Dificuldade de recrutar participantes.</p> <p>- Estudos susceptíveis a vieses de seleção.</p> <p>- Seguimento incompleto.</p> <p>- N pequeno.</p> <p>- Seguimento curto.</p> <p>- Abandonos desconhecidos.</p>



	<p>comparativos e estudos de série se 10 pacientes incluídos. Para custo efetividade – estudos de custo efetividade, custo utilidade e custo-benefício.</p> <p>- Objetivo: RS sobre a evidência da eficácia do PEG-V e análise econômica para estimar custo efetividade do tratamento do PEG-V em relação ao tratamento padrão, com uma síntese narrativa da evidência encontrada.</p>	<p>subgrupos do ECR acima descrito;</p> <ul style="list-style-type: none">- 1 série de casos retrospectiva (n=142) para avaliar a segurança do PEG-V;- 13 estudos não controlados (n=558) com comparação de dados antes e depois de PEG-V, sendo um deles retrospectivo.		<p>SSA, a dose era de 25 mg/semana.</p> <p>- Controle: Qualquer outro ou nenhum</p> <p>- Tempo de uso/seguimento: de 12 semanas até 2 anos.</p>		<p>mais eficazes que a dose menor (em 12 semanas a proporção de pacientes que diminuíram os níveis de IGF-I em relação ao placebo e doses de PEG-V de 10, 15 e 20 mg/dia foram de 10%, 38%, 75% e 82% respectivamente,).</p> <ul style="list-style-type: none">- O GH aumenta no tratamento com PEG-V, como mostrado na 12ª semana do ECR, com as 3 doses do medicamento.- O tamanho do tumor parece não ser afetado pelo PEG-V, mas a vigilância contínua é necessária durante o tratamento.- Há aumento de efeitos adversos nos grupos com dose mais alta, sendo necessária a monitorização das provas hepáticas. Mas a	
--	---	---	--	--	--	---	--



						<p>gravidade é pequena e de baixa prevalência.</p> <ul style="list-style-type: none"> - A aderência ao tratamento é em torno de 80%. - PEG-V não é provavelmente custo efetivo em relação ao tratamento padrão. - Nenhum dos estudos avaliou qualidade de vida. 	
<p><i>Long-term experience of pegvisomant therapy as a treatment for acromegaly.</i></p> <p><i>Higham, CE. 2009 (21)</i></p>	<p>- Análise retrospectiva de dados clínicos e de ensaio clínico de todos os pacientes em tratamento com PEG-V de 2 centros ingleses, dos Departamentos de Endocrinologia do Hospital Christie e St. Bartholomew, Londres.</p> <p>- Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança do PEG-V ao longo prazo no tratamento</p>	<p>- Número de participantes: 57</p>	<p>- Pacientes com acromegalia.</p> <p>- Idade: média de 53 anos (27 a 78 anos).</p> <p>- 35 homens.</p> <p>- Todos com IGF-I acima dos valores normais de referência= média 1,8 x limite superior do normal (ULN), de 1,2 a 4,1 antes de iniciar</p>	<p>- Intervenção: PEG-V 10 mg em dias alternados até 60 mg/dia. Média de 15 mg/dia.</p> <p>- Sem diferença na dose por causa de gênero.</p> <p>- 6 pacientes tiveram terapia combinada com SSA ou cabergolina.</p>	<p>Desfechos de Eficácia:</p> <p>- Atingir níveis de IGF-I menores que os limites superiores da normalidade (ULN).</p> <p>Desfechos de Segurança:</p> <p>- Efeitos adversos: laboratório com enzimas hepáticas.</p> <p>- Tamanho do tumor avaliado</p>	<p>- Controle da doença ocorreu em 50 dos 57 pacientes (88%) com diminuição significativa dos níveis de IGF-I geral ($p < 0,0001$) no período do estudo.</p> <p>- Níveis de IGF-I normalizaram em 95% dos pacientes com a continuação da titulação das doses em 4 pacientes após dezembro de 2006.</p> <p>- A eficácia foi atingida em pacientes altamente resistentes a outras</p>	<p>- Houve mudanças das técnicas de avaliação do IGF-I ao longo do estudo e por isto os resultados foram expressos em % do limite superior do normal (ULN).</p> <p>- Perdas significativas, sem avaliação por intenção de tratar</p>



	da acromegalia.		<p>PEG-V e não haviam atingido controle da doença com medicamentos anteriormente.</p> <p>- Média de tempo entre o diagnóstico até o tratamento com PEG-V: 10 anos.</p> <p>- Em média tinham mais outros 2 defeitos na hipófise.</p> <p>- Maioria tinha feito cirurgia (74%); 86% tinham feito radioterapia; 72% tinham feito tratamento com as duas modalidades.</p> <p>- As razões para a falta de intervenção</p>	<p>- 2 pacientes inicialmente controlados com doses de 10 mg e 20 mg/dia necessitaram aumentos (20 + 40 mg) ao longo de 24 meses para baixar o IGF-I.</p> <p>-Tempo de uso: por até 91 meses (7,5 anos). Média de 18 meses.</p> <p>- De 1997 até Dezembro de 2006.</p>	<p>por ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) de 6/6 meses nos primeiros 2 anos de tratamento e anualmente após.</p>	<p>terapias.</p> <p>- A medicação foi bem tolerada. 69% dos pacientes sem queixa nenhuma.</p> <p>- 27 pacientes suspenderam PEG-V por efeitos adversos (alteração de enzimas hepáticas, aumento da cintura abdominal, dor de cabeça, piora da artralgia), escolha própria (falta de percepção de melhora), incapacidade de administração da medicação, perda de seguimento, financiamento indisponível.</p> <p>- 2 pacientes tiveram elevação de transaminases > 3x normal que voltaram ao normal com a suspensão do PEG-V.</p> <p>- RM foram realizadas aos 6 e 12 meses.</p>	
--	-----------------	--	---	--	---	---	--



		<p>cirúrgica em 12 pacientes foram: sela vazia na imagem, comorbidades com risco alto, anatomia anormal por displasia polioestótica fibrosa e recusa do paciente.</p> <p>- Tempo entre a cirurgia ou radioterapia e PEG-V variou em 7 anos.</p> <p>- 12% dos pacientes só receberam medicação.</p> <p>- Todos os pacientes estavam em doses máximas de SSA ou DA antes do PEG-V.</p>		<p>- Um paciente teve aumento significativo do volume do tumor durante o PEG-V. Tinha tumor grande e agressivo que vinha crescendo antes do tratamento e que já havia sofrido tratamentos cirúrgicos e radioterápicos prévios.</p> <p>- 3 pacientes morreram durante o estudo, mas nenhuma morte foi relacionada ao PEG-V.</p> <p>- PEG-V é seguro, bem tolerado e eficaz para o tratamento de pacientes com acromegalia. O aumento de transaminases ocorreu durante o primeiro mês do seu uso em 2 pacientes e aumento do tumor ocorreu em um paciente (cujo tumor vinha crescendo antes do tratamento). Em dois pacientes o aumento da</p>	
--	--	--	--	--	--



						dose do medicamento foi necessária para manter os níveis de IGF-I nos níveis normais.	
<p><i>A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. Trainer, P.J. 2009 (4)</i></p>	<p>- Estudo clínico randomizado, controlado, aberto, grupos paralelos, multicêntrico.</p> <p>- Objetivo: comparar monoterapia de PEG-V x combinação de PEG-V + octreotida de longa duração em pacientes com acromegalia não controlados com octreotida de longa duração.</p>	<p>- Número de participantes: 84</p> <p>Grupo 1: n= 27</p> <p>Grupo 2: n= 29</p> <p>Grupo 3: controle n= 28</p>	<p>- Pacientes com acromegalia não compensados com octreotida de longa duração.</p> <p>- Usaram octreotida por no mínimo 6 meses antes de serem arrolados para o estudo, para terem todas as chances de melhora dos seus níveis de IGF-I com SSA.</p> <p>- Todos os pacientes foram previamente tratados com cirurgia e/ou radioterapia.</p> <p>Grupo 1: 60%</p>	<p>- Intervenção: pacientes não controlados eram randomizados para:</p> <p>Grupo 1: PEG-V 10 mg/dia SC e suspensão de octreotida.</p> <p>Grupo 2: tratamento combinado. Dose de octreotida mantida + PEG-V 10 mg/dia SC.</p> <p>Grupo 3: controle de pacientes com níveis normais de IGF-I</p>	<p>Desfechos primários de segurança:</p> <p>- Efeitos adversos avaliados a cada 4 semanas com sinais vitais, laboratórios e relatos de eventos adversos (enzimas hepáticas, GH, IGF-I), RM basal e no final do estudo.</p> <p>Desfechos secundários de eficácia:</p> <p>- IGF-I, sinais e sintomas da acromegalia (cefaleia, sudoreses, artralgias, fadiga,</p>	<p>- A monoterapia com PEG-V e a terapia combinada de PEG-V + octreotida foram bem toleradas, sem diferença no número de efeitos adversos.</p> <p>- Os pacientes com tratamento combinado tenderam a ter alterações de enzimas hepáticas clinicamente mais significativas, principalmente aqueles com doses mais altas de octreotida.</p> <p>- Nenhuma morte ocorreu durante o estudo.</p> <p>- Houve aumento maior dos níveis de GH no grupo com PEG-V sozinho e 1 paciente neste grupo teve aumento do tamanho</p>	<p>- Técnica de radioimunoensaio inicialmente utilizada para dosar níveis de IGF-I foi trocada no meio do estudo pela técnica de quimioluminescência. Os níveis previamente avaliados foram reanalisados. Isto resultou em taxas menores de normalização de IGF-I do que o esperado.</p> <p>- Estudo de tamanho pequeno e curta duração para avaliar diferenças entre os grupos em relação a restrição ao tamanho do tumor. Independente da falta de efeito dos tratamentos apresentados, monitorização ao longo prazo do volume do</p>



		<p>homens. Idade média 49 anos. Peso médio de 93 kg. IGF-I basal 580 ng/ml. 10 pacientes com diabetes e 8 com intolerância à glicose.</p> <p>Grupo 2: 65% homens. Idade média 40 anos. Peso médio de 97 kg. IGF-I basal 629 ng/ml. 4 com diabetes e 3 com intolerância à glicose.</p> <p>Grupo 3: 44% homens. Idade média 45 anos. Peso médio de 85 kg. IGF-I basal 299 ng/ml. 4 com diabetes e 4 com intolerância à glicose.</p>	<p>e manutenção de octreotida.</p> <p>- Tempo de uso: 40 semanas.</p> <p>- Dose inicial de PEG-V 10 mg/dia SC por 8 semanas.</p> <p>Ajustes c/ incrementos de 5 mg a cada intervalo, conforme níveis de IGF-I (níveis > 0,8 x ULN ou dentro de 20% do ULN da última visita ou menores que o limite menor de normalidade).</p> <p>- Dose de octreotida intramuscular 1 x mês permaneceu a</p>	<p>edema de tecidos moles pela escala PASQ), medida do dedo do anel.</p> <p>- Qualidade de vida pelas escalas AcroQoL e pela EQ-5D (Qualidade Europeia-5 dimensões: mobilidade, autocuidados, atividades usuais, dor, desconforto, ansiedade e depressão, não específica para acromegalia) foram avaliadas no início, em 20 e 40 semanas.</p> <p>- Controle glicêmico: com teste de tolerância à glicose no início, 20ª e 40ª semana mais níveis de</p>	<p>do tumor.</p> <p>- A normalização de IGF-I foi igual nos dois grupos (56% X 62% para monoterapia x combinação).</p> <p>- A redução do tamanho do dedo do anel foi igual nos 2 grupos com PEG-V quando comparado o início ao fim do tratamento (2 vezes o tamanho do anel).</p> <p>- Melhora nos sintomas e sinais da acromegalia para os 2 grupos nos escores médios totais - valores basais (SD) eram 12,0 (7,49) e 14,9 (8,85) na monoterapia com PEG-V e no tratamento combinado, respectivamente, e o escore médio total melhorou 3,2 (6,78) pontos (95% IC -6,0 a -0,4) e 3,8 (7,92) pontos (95% IC -7,0 a -0,6), respectivamente. A</p>	<p>tumor é necessária.</p> <p>- Avaliação da adição da octreotida ao tratamento com pegvisomanto</p>
--	--	---	---	---	--	--



				mesma.	insulina e HbA1c na 12, 24 e 40 semanas.	diferença entre os grupos de tratamento nesta mesma ordem após 40 semanas no escore total foi de -0,7 (95% IC -4,5 a 3,1). - No final da 40ª semana de tratamento, a qualidade de vida medida pelo AcroQoL melhorou em ambos os grupos de monoterapia com PEG-V [SD médio 3,4 (10,12)] e combinação [2,7 (10,98)]. Combinando os 2 grupos com PEG-V a melhora média (SD) foi de 3,1 (10,47) (95% IC 0,13 a 6,02). No entanto, no início do tratamento os escores médios eram menores no grupo de tratamento combinado (45,4) do que no de PEG-V 58,9). Não houve diferença no escore do EQ-5D. - A glicose de jejum e a
--	--	--	--	--------	--	---



					<p>de 120 min no TTG foram significativamente menores apenas na monoterapia com PEG-V [-0,8 (0,63) mmol/l; IC95% -1,16 a 0,53 e -2,9 (2,94) mmol/l; IC95%-4,42 a -1,40, respectivamente].</p> <ul style="list-style-type: none">- A dose de PEG-V na monoterapia no final das 40 semanas tendeu a ser maior do que na terapia de combinação.- Nos pacientes não controlados com octreotida de longa duração, monoterapia com PEG-V ou a combinação de PEG-V mais octreotida são igualmente bem tolerados e eficazes em normalizar os níveis de IGF-I, além da melhora clínica geral observada com ambos os regimes. Ou seja, ambos os	
--	--	--	--	--	--	--



						esquemas são opções terapêuticas quando há resistência a octreotida.	
<p><i>Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly.</i></p> <p>Berg, C. 2009- (10)</p>	<p>- Estudo de coorte prospectivo para caracterizar a apneia do sono dos pacientes com acromegalia e o efeito do tratamento com pegvisomanto por 6 meses.</p> <p>- Objetivo: Investigar a influência da atividade da acromegalia no volume da língua e na apneia do sono tratada com PEG-V em pacientes mal controlados com octreotida.</p>	<p>- Número de participantes: 12</p>	<p>- Pacientes com acromegalia ativa, apesar do tratamento com octreotida.</p> <p>- 6 homens e 6 mulheres.</p> <p>- Idade média: 57±15 anos</p> <p>- IMC: 29,4 ±4,2 kg/m²</p> <p>- Recrutados do Departamento de Endocrinologia de uma Universidade alemã por um período de 36 meses entre 2005-2008.</p> <p>- Diagnóstico de acromegalia feito</p>	<p>- Intervenção: PEG-V dose inicial de 10 mg/dia. Dose média de 13,5±5,0 mg/dia.</p> <p>- Tempo de uso: 6 meses.</p> <p>- Controles antes e 6 meses depois do tratamento com PEG-V.</p>	<p>Desfechos após 6 meses com PEG-V:</p> <p>- Níveis sanguíneos de IGF-I.</p> <p>- Volume da língua medidos por RM.</p> <p>- Apneia do sono avaliado por polissonografia (PSG): apneia definida pela cessação do fluxo de ar ou redução do sinal no termistor para <10% do fluxo normal e durando pelo menos 10 s. Apneias com duração <10 s contadas se seguidas de despertares ou</p>	<p>- Níveis de IGF-I diminuíram após 6 meses em todos os pacientes: 408 ±114 para 199 ±80 ug/l; p<0,001).</p> <p>- Após o tratamento com PEG-V, os níveis de IGF-I normalizaram em todos os pacientes.</p> <p>- No início, 66% dos pacientes tinham apneia obstrutiva do sono de moderada a grave intensidade com IAH >15/h e nenhum tinha apneia central.</p> <p>- Volume da língua diminuiu de forma significativa: 105 ± 33 para 83 ± 20 ml após 6 meses; p= 0,007. Os níveis de IGF-I basais e após tratamento se correlacionam de forma significativa com o IMC-</p>	<p>- Há melhora dos sintomas de apneia obstrutiva do sono, mas não há cura, particularmente naqueles com doença grave.</p> <p>- Comorbidades como obesidade, hipertensão arterial, alterações hormonais, as próprias anormalidades craniofaciais, idade, conteúdo de gordura corporal têm influência relevante e irreversível na apneia, mesmo após controle da acromegalia.</p> <p>- N pequeno.</p>



		<p>pela clínica e níveis de IGF-I e GH.</p> <p>- 4 pacientes tinham microadenoma e 8 tinham macroadenoma.</p> <p>- Todos tinham sido submetidos a cirurgia de adenoma hipofisário numa média de 7,5 anos antes de iniciar PEG-V.</p> <p>- 8 pacientes tinham HAS.</p>	<p>dessaturação de 4% ou mais.</p> <p>Eventos classificados como obstrutivos ou centrais, conforme esforços nos canais respiratórios. O índice de apneia hipopneia (IAH) foi calculado pelo número de eventos/hora de sono, sendo <5/hora considerado normal. Leves quando de 5 a 15 eventos/hora; moderados se de 15-30/hora e graves se >30/hora.</p> <p>- O comprimento da mandíbula foi</p>	<p>ajustado para o volume da língua (r=0,40, p=0,05). Mais ainda, a duração da doença se correlaciona com o IMC-ajustado ao volume da língua (r=0,71, p=0,006). O comprimento médio da mandíbula foi 9,0 ± 1,0 cm e se correlaciona significativamente com o IMC-ajustado para o volume da língua (r=0,78, p=0,003).</p> <p>- IAH diminuiu de forma significativa de 24 ± 28% (23,4 ± 21,5 x 17,5 ± 17,8/h, p=0,007) após 6 meses de tratamento com PEG-V.</p> <p>- Embora uma diminuição dos níveis médios do IGF-I e uma melhora das médias dos IAH tenham ocorrido no grupo estudado, não houve correlação entre a diminuição absoluta do IGF-I e as alterações</p>
--	--	---	---	--



					calculado por Rx.	de IAH. IAH não se correlaciona com IMC (p=0,24), IMC-ajustado para volume da língua (p=0,52) ou para idade (p=0,24) mas sim com o comprimento da mandíbula (r= 0,62, p=0,03). Saturação de O ₂ não mudou do início para o fim do estudo. - Tratamento com PEG-V foi bem sucedido na acromegalia e pode diminuir o volume da língua, que por sua vez beneficia o distúrbio do sono coexistente em 83% dos pacientes e diminuir complicações cardiovasculares, causa de maior morbimortalidade dos mesmos.	
<i>Acrostudy: Status Update on 469 Patients.</i> <i>Brue, T. 2009-</i>	- ACROSTUDY: estudo global observacional aberto a todos os pacientes com acromegalia tratados	- Número de participantes: 469	- Pacientes adultos com acromegalia, igualmente distribuídos por gênero.	- Intervenção: PEG-V dose inicial de 10 mg/dia SC para 65% dos	Eficácia: - Normalização dos níveis de IGF-I com avaliações anuais.	- Níveis basais de IGF-I de 526 ng/ml normalizam em 62 a 78% dos pacientes ao longo de 1 a 4 anos do	- Estudo de vigilância internacional da Pfizer.



<p>(25)</p>	<p>com pegvisomanto e lançado em 2004.</p> <p>- Período do estudo: de 2004 a maio de 2008.</p> <p>- Buscas em mais de 300 centros em 10 países.</p> <p>- Objetivo: Registro da web que contém dados que refletem o atendimento clínico real dos pacientes e vem sendo usado para monitorar a eficácia e a segurança do tratamento da acromegalia com pegvisomanto.</p>		<p>- Pico de idade entre a 4ª e 5ª décadas.</p> <p>- Dos 469 pacientes, a maioria já havia recebido um SSA - 63% já haviam recebido octreotida e 34% lanreotida; 20% relatavam nenhum tratamento medicamentoso prévio; 74% com cirurgia transesfenoidal prévia; 3% craniotomia; 35% receberam radioterapia.</p> <p>- 67% havia recebido PEG-V monoterapia no início do estudo.</p>	<p>pacientes.</p> <p>Doses médias de 18,7 após 1 ano de tratamento e 22 mg/dia após 4 anos.</p> <p>- Tempo de uso: até 4 anos.</p>	<p>Segurança (com seguimento de 1,3 anos no Acrostudy para dar avaliação atualizada):</p> <p>- Efeitos adversos;</p> <p>- Aumento do tamanho do tumor;</p> <p>- Alteração de enzimas hepáticas.</p>	<p>estudo.</p> <p>- Efeitos adversos relatados em 13% dos pacientes, sendo que 23% destes efeitos adversos foram graves. 6 dos graves foram considerados relacionados ao PEG-V (recorrência do macroadenoma, elevação das enzimas hepáticas, reação alérgica, lipo hipertrofia, tonturas, fadiga, formigamentos, ganho de peso, sudorese, insônia, aumento da pressão).</p> <p>- Aumento do tamanho do tumor em 5,1% dos pacientes.</p> <p>- Aumento de enzimas hepáticas em mais de 2x o limite normal em 7,7%.</p> <p>- A mais baixa normalização dos níveis de IGF-I em relação aos</p>	
-------------	---	--	--	--	--	--	--



			<p>4% PEG-V+DA e 26%+SSA. 3% PEG-V + ambos os análogos.</p> <p>As comorbidades mais frequentes eram hipertensão (31%), apneia do sono (18%) e diabetes melito (7%).</p>			<p>outros estudos da literatura pode ser o resultado de titulação inadequada de doses ou de aderência pobre ao tratamento.</p>	
<p><i>Experience from the Argentine Pegvisomant Observational Study: Preliminary Data.</i></p> <p><i>García-Basavilbaso, 2010 (14)</i></p>	<p>- Estudo observacional multicêntrico.</p> <p>- Bases consultadas: Clínicas argentinas.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: revisão de dados médicos de pacientes na prática diária.</p> <p>- Objetivo: monitorar eficácia e segurança ao longo prazo.</p>	<p>- Número de participantes: 28</p>	<p>- Pacientes com acromegalia tratados com PEG-V refratário ao tratamento com SSA ou intolerantes.</p> <p>- 28 pacientes. (23 mulheres).</p> <p>- Tempo médio de diagnóstico: 7,15 anos.</p> <p>- Idade média no diagnóstico: 42</p>	<p>- Intervenção: PEG-V dose média de 9,6 ±1,1 mg/dia.</p> <p>- Tempo de uso: 6 meses.</p> <p>- Controles dos pacientes em: 0, 3 e 6 meses.</p>	<p>Eficácia:</p> <p>- Níveis de IGF-I aos 3 e 6 meses.</p> <p>Segurança:</p> <p>- Efeitos adversos: reação no local da injeção, elevação das enzimas hepáticas, aumento do volume do tumor.</p>	<p>- Níveis de IGF-I normalizaram em 45% e 58%, em 3 e 6 meses do tratamento, respectivamente:</p> <p>812,67±341,64 ug/l basal para 492±220,97 ug/l no 3º mês e 367,8±190,19 ug /l no 6º mês. Ou (2,64±1,1 x ULN para 1,58±0,8 x ULN no 3º mês e 1,29±0,67 x ULN no 6º mês).</p> <p>- Efeitos adversos em 21,4% dos pacientes. Os mais frequentes foram</p>	<p>- Dados preliminares de um pequeno estudo observacional argentino.</p> <p>- Estudo não controlado</p>



			<p>anos.</p> <ul style="list-style-type: none">- Todos menos 2 com acromegalia por adenoma pituitário secretor de GH.- 22 c/ macroadenomas e 4 c/ microadenomas.- 2 pacientes com hipersecreção autônoma de GH, sem evidência morfológica de tumor hipofisário. Doença ectópica não encontrada.- 82% com cirurgia prévia.- 53,6% com radioterapia.- 96,4% c/		<p>reação no local da injeção e elevação das enzimas hepáticas.</p> <ul style="list-style-type: none">- Não houve aumento do tamanho do tumor na população avaliada (15 pacientes) durante o período do estudo.	
--	--	--	---	--	---	--



			<p>tratamento medicamentoso.</p> <p>- Apenas 19,2% com tumor residual maior que 1 cm. Os demais com microadenoma ou tumor não visível.</p>				
<p><i>Effective Combination Treatment with Cabergoline and Low-Dose Pegvisomant in Active Acromegaly: A Prospective Clinical Trial.</i></p> <p><i>Higham, CE. 2012 (17)</i></p>	<p>- Estudo clínico prospectivo, aberto, multicêntrico.</p> <p>- Objetivo: avaliar a eficácia da monoterapia da cabergolina x combinação da cabergolina + PEG-V para controlar os níveis de IGF-I em pacientes com acromegalia ativa.</p>	<p>- Número de participantes: 24</p>	<p>- Pacientes com acromegalia identificados prospectivamente em 5 centros ambulatoriais ingleses.</p> <p>- Idade > 18 anos.</p> <p>- IGF-I elevada sem tratamento ou após suspensão de agonista da dopamina (6 semanas) ou SSA (12 semanas).</p>	<p>- Intervenção: Pacientes iniciam fase de 18 semanas de titulação de dose com cabergolina 0,5 mg 2x/semana, aumentada para 1 mg 2x/semana na 6ª semana se o IGF-I permanece elevado, até 0,5 mg 1x/dia se IGF-I elevado na 12ª semana.</p>	<p>Desfecho primário de Eficácia:</p> <p>- Mudança nos níveis de IGF-I entre o início e a 42ª semana.</p> <p>- Avaliação de IGF-I, GH, glicose, HbA1c, prolactina e lipídios nas semanas 0, 4, 10, 18, 30 e 42.</p> <p>- Avaliação de sinais vitais, glicose e enzimas</p>	<p>- Cabergolina não reduziu de forma significativa os níveis de IGF-I na 18ª semana: 454±219 ng/ml basal x 389 ±192 ng/ml, ou 1,8±0,7 x unidades limite do normal (ULN) x 1,6±0,4 x ULN.</p> <p>Entretanto, 2 pacientes (11%) alcançaram os níveis de referência de IGF-I, com a dose de 0,5 mg/dia.</p> <p>- Na 30ª semana, após 12 semanas de tratamento combinado o IGF-I caiu de forma</p>	<p>Pequeno número de pacientes avaliados. O PEG-V isolado não foi eficaz na normalização dos níveis de IGF-I e não alterou os níveis de GH, mesmo quando combinado à cabergolina.</p>



				<p>- Na 18ª semana, adiciona-se 10 mg/dia de PEG-V à cabergolina.</p> <p>Na 30ª semana, suspende a Cabergolina e segue com monoterapia com PEG-V por 12 semanas.</p>	<p>hepáticas a cada 4 semanas.</p>	<p>significativa (229 ± 101 ng/ml ou $0,95 \pm 0,4$ x ULN; $p < 0,001$), com 13 pacientes (68%) alcançando o valor de referência.</p> <p>- Após a suspensão da cabergolina, na 42ª semana, após 12 semanas de monoterapia com PEG-V, houve um aumento nos níveis de IGF-I = 305 ± 177 ng/ml ou $1,2 \pm 0,5$ x ULN ($p = 0,002$), com apenas 5 pacientes (26%) mantendo o IGF-I nos níveis de referência.</p> <p>- Níveis de GH após monoterapia com cabergolina ou combinação não mudaram quando comparados com níveis basais ($6,7 \pm 12,5$ ng/ml x $2,6 \pm 2,3$ ng/ml na 18ª semana e $7,1 \pm 8,6$ ng/ml na 30ª semana).</p> <p>- A retirada da</p>	
--	--	--	--	--	------------------------------------	---	--



						<p>cabergolina levou a um aumento do GH (11,9±18,5 ng/ml), com aumento significativo em relação ao basal (p=0,006) ou com cabergolina monoterapia (p=0,002).</p> <p>- O estudo sugere que o tratamento combinado com cabergolina e PEG-V é mais eficaz em reduzir os níveis de IGF-I do que os tratamentos em monoterapia de qualquer um deles.</p>	
<p><i>Long-Term Safety of Pegvisomant in Patients with Acromegaly: Comprehensive Review of 1288 Subjects in Acrostudy.</i></p> <p><i>Van der Lely, AJ. 2012</i></p>	<p>- Relato temporário da análise de dados de 1.288 pacientes pertencentes ao ACROSTUDY (estudo global observacional aberto a todos os pacientes com acromegalia tratados com pegvisomanto e lançado em 2004).</p>	<p>- Número de participantes: 1.288</p>	<p>- Pacientes adultos com acromegalia.</p> <p>- 93,4% brancos e 51% homens.</p> <p>- Idade média no diagnóstico: 42,1 anos.</p> <p>- Diagnóstico de</p>	<p>- Intervenção: PEG-V</p> <p>- Tempo de uso: 3,7 anos</p> <p>- Tempo de seguimento no ACROSTUDY: por mais 2,1 anos.</p>	<p>Segurança:</p> <p>- Efeitos adversos (tamanho do tumor, reação local injeção, provas de função hepática), morte.</p> <p>Eficácia:</p> <p>- Níveis de IGF-I.</p>	<p>- Efeitos adversos ocorreram em 37% dos pacientes, entre os quais 9,6% relacionados ao PEG-V.</p> <p>- Efeitos adversos graves ocorreram em 12,3% dos pacientes, sendo que 2% relacionados ao PEG-V.</p> <p>Nenhuma morte foi</p>	<p>- RM realizadas nos pacientes não foram enviadas para central para padronização da avaliação.</p> <p>- Maioria dos pacientes já usavam PEG-V antes do ACROSTUDY e eventos anteriores ao estudo não foram relatados.</p> <p>- Não foram relatados</p>



(26)	<p>- Bases consultadas: Acrostudy</p> <p>- Critérios de elegibilidade: todos os pacientes tratados com pegvisomanto até 31 de dezembro de 2009</p> <p>.</p> <p>- Objetivo: monitorar a segurança e os desfechos do tratamento ao longo prazo.</p>		<p>acromegalia em 33 pacientes com menos de 18 anos e 25 pacientes com mais de 70 anos.</p> <p>- No início do ACROSTUDY, havia 5 pacientes entre 0-18 anos e 127 com >70 anos.</p> <p>- Idade média do início do PEG-V: 49,8 anos.</p> <p>- IMC médio: 30 para homens e 29 para mulheres.</p> <p>- 954 pacientes submetidos a cirurgia da hipófise; dos quais 54 apenas cirurgia; em 1 foi o único tratamento. 362 receberam</p>		<p>relacionada ao PEG-V.</p> <p>- A incidência de aumento do tamanho do tumor pituitário foi de 3,2 % no segmento confirmado com pelo menos 2 RM realizadas.</p> <p>- A incidência de reação no local da injeção foi de 2,2%.</p> <p>- Houve aumento das transaminases de mais de 3 x o limite do normal em 2,5% dos pacientes. Não houve relato de insuficiência hepática.</p> <p>- Após 5 anos de tratamento com PEG-V, 63,2% dos pacientes tinham níveis de IGF-I normais com dose média de 18 mg/dia.</p> <p>- O PEG-V é eficaz e seguro como tratamento medicamentoso nos pacientes com acromegalia. Há baixa</p>	<p>detalhes da rotação dos locais da injeção.</p>
------	--	--	---	--	--	---



		<p>radioterapia; 26 receberam ambos os tratamentos.</p> <p>- Um total de 1.131 já haviam recebido outro tratamento medicamentoso antes do PEG-V.</p> <p>- 81,2% receberam PEG-V antes de entrar no ACROSTUDY.</p> <p>- Em 79,4% dos pacientes, pelo menos uma comorbidade era relatada antes do PEG-V ser iniciado: hipertensão, diabetes, osteoartrite, apneia do sono tumor da tireoide. Novas comorbidades surgiram após</p>		<p>incidência de aumento do tamanho do tumor, aumento de enzimas hepáticas e lipodistrofia no local da injeção.</p>	
--	--	---	--	---	--



			iniciar o medicamento.				
<p><i>Effectiveness of First Line Pegvisomant Monotherapy in Acromegaly – An Acrostudy Analysis.</i></p> <p>Tritos, NA. 2017 (23)</p>	<p>- Análise retrospectiva de dados extraídos do ACROSTUDY que é um estudo global observacional de pacientes com acromegalia tratados com pegvisomanto, lançado em 2004.</p> <p>- Bases consultadas: Acrostudy</p> <p>- Objetivo: examinar a eficácia e segurança do tratamento primário da monoterapia com pegvisomanto.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 1</p> <p>- Número de participantes: 204</p>	<p>- Pacientes adultos com acromegalia tratados com pegvisomanto.</p>	<p>- Intervenção: 28 pacientes com terapia primária com PEG-V (PT)</p> <p>- Controles: 43 pacientes com terapia combinada pós-operatória; com PEG-V virgens de tratamento medicamentoso (NMT) x 133 pacientes previamente tratados com medicação e que sofrem <i>wash out</i> (WASH).</p>	<p>- Desfecho de eficácia:</p> <p>- Momento da normalização dos níveis de IGF-I durante tratamento com PEG-V e a proporção de pacientes que alcançam a normalização.</p>	<p>- Normalização de IGF-I ocorre em 76,9% do grupo PT, 85,2% do grupo NMT e 78,3% do grupo WASH (p- NS).</p> <p>- Tempo médio para a normalização é 0,5 ano – PT, 0,7 ano para NMT e 0,6 ano para o WASH (p=NS).</p> <p>- Na análise da sobrevida a fração de pacientes controlados com monoterapia com PEG-V não foi diferente dos outros grupos.</p> <p>- Altos níveis basais de IGF-I predizem baixa probabilidade de normalização com monoterapia com PEG-V.</p> <p>- Dados de segurança mostram baixa prevalência de <i>rash</i> cutâneos, reações no local da injeção e</p>	<p>- Desenho retrospectivo.</p> <p>- Falta de disponibilidade de alguns dados no ACROSTUDY. Nem todos os estudos tinham disponíveis os níveis basais do GH.</p> <p>- Não foram disponibilizadas as razões pelas quais os pacientes foram <i>wash outs</i> de outras medicações, nem das decisões terapêuticas específicas.</p> <p>- Este não é um estudo clínico, mas um relato de experiência clínica. Estudos prospectivos necessários.</p>



					<p>aumento reversível de transaminases. Apenas 1 paciente teve aumento do tamanho do tumor no grupo NMT (1/204).</p> <p>- Concluíram que a monoterapia com PEG-V, tanto primária como adjunta, leva a normalização dos níveis de IGF-I em >75% dos pacientes e tem perfil favorável de segurança.</p>	
--	--	--	--	--	--	--