



**RECORDATI
RARE DISEASES**

Pedido de incorporação

**PAMOATO DE PASIREOTIDA (SIGNIFOR®)
NO TRATAMENTO DA ACROMEGALIA**

Autores:

Atuaram como autores do documento, na condição de representantes da HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA, o Dr. Maicon Falavigna e as pesquisadoras Gabrielle Nunes Escher, Nayê Balzan Schneider e Suená Medeiros Parahiba.

Revisado por:

Atuaram como revisores do documento na condição de representantes da Recordati: Helder Paiva, Tais Fernanda de Almeida Galatro.

Declaração:

O documento foi desenvolvido pelo sócio-diretor Maicon Falavigna e pesquisadoras Gabrielle Nunes Escher, Nayê Balzan Schneider e Suená Medeiros Parahiba, representantes da empresa HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA. A empresa recebeu honorários para a realização do referido projeto, possuindo independência técnica para o desenvolvimento do mesmo a partir de questão de pesquisa e proposta de incorporação definida pela contratante. A contratante não interferiu no processo de identificação e seleção de parâmetros, programação do modelo ou síntese dos resultados. Todas as sugestões feitas pela área de farmacoeconomia da Recordati foram discutidas previamente, cabendo a HTAnalyze seu aceite ou não. Em relação às proposições da demandante, foram realizadas em específico, de relevante: definição do cenário base de análise, definição pelo uso de parâmetros de utilidade, e realização de adaptação de modelo genérico de pasireotida (desenvolvido pela consultoria Evidera, e disponibilizado pela Recordati Rare Disease global). A veracidade das informações apresentadas pode ser verificada em contato com o autor através do e-mail maicon@htanalyze.com ou contato@maicon.me.

SUMÁRIO EXECUTIVO

Tecnologia: Pamoato de pasireotida (Signifor®)

Indicação: Tratamento de pacientes com acromegalia

Demandante: Recordati Rare Diseases

Contexto: A acromegalia é uma doença endócrina rara (com prevalência estimada em 5,9 casos por 100.000 habitantes) de caráter progressivo, provocada pela hipersecreção crônica de hormônio do crescimento (GH), e consequentemente de fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-1), responsável pelo crescimento desproporcional de órgãos e tecidos e pelo desenvolvimento de comorbidades sistêmicas. Pacientes com acromegalia apresentam sintomas variados, como síndrome dismórfica de face e extremidades, dores de cabeça, acroparestesia (associada à síndrome do túnel do carpo), dores articulares, disfunção sexual, hipertensão arterial sistêmica e, mais raramente, defeitos no campo visual. O diagnóstico laboratorial baseia-se na constatação de níveis séricos elevados de GH e IGF-1, assim como o objetivo terapêutico é a sua normalização (resposta bioquímica). A primeira linha do tratamento envolve a cirurgia de ressecção do adenoma hipofisário, possuindo resposta terapêutica da ordem de 50% a 70%. Para pacientes que apresentaram resposta inadequada pós-tratamento, geralmente procede-se com farmacoterapia com análogos da somatostatina, estando disponíveis no SUS a octreotida e a lanreotida, fármacos que possuem cerca de 40 a 70% de efetividade. O tratamento de terceira linha hoje disponível no SUS consiste na associação de análogos da somatostatina à cabergolina. A cabergolina consiste em um agonista dopaminérgico, indicado para o tratamento de hiperprolactinemia, sendo utilizado em caráter off-label no tratamento da acromegalia, carecendo de evidências adequadas de efetividade e de segurança. A radioterapia é uma alternativa adicional, sendo pouco utilizada na prática clínica para esse propósito.

Caracterização da tecnologia: solução injetável nas dosagens 20 mg, 40 mg e 60 mg. É indicado no tratamento de acromegalia, em especial na falha do tratamento com os análogos da somatostatina (octreotida e lanreotida).

Comparadores: Análogos da somatostatina, cabergolina e ausência de tratamento.

Pergunta: O uso do pamoato de pasireotida é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de acromegalia em pacientes, em especial na falha do tratamento com os análogos da somatostatina (octreotida e lanreotida)?

Evidências de estudos clínicos: Revisão sistemática da literatura identificou oito estudos avaliando a eficácia e segurança de pasireotida em pacientes com acromegalia. Foram incluídos dois ECRs e suas extensões, além de quatro estudos clínicos não comparados.

A acromegalia possui a particularidade de possuir desfechos laboratoriais como desfecho de interesse. O objetivo terapêutico, conforme definição por diretrizes internacionais e pelo PCDT vigente de acromegalia, é a obtenção da resposta bioquímica, geralmente definida como concentração média de GH < 2,5 µg/L e normalização de IGF-1. A normalização dos níveis de GH e de IGF-1 resultam em normalização da função endócrina, assim modificando a história natural da doença. O estudo PAOLA avaliou a população de interesse para incorporação, consistindo em pacientes com acromegalia inadequadamente controlados, apesar do uso de octreotida ou lanreotida em altas doses. Nesse estudo, houve resposta bioquímica completa em 15,4% e 20% dos pacientes em uso de pasireotida 40mg e 60mg respectivamente, enquanto a resposta bioquímica foi 0% no grupo em uso de octreotida ou lanreotida. Normalização de IGF-1 ocorreu em 24,6% dos pacientes em uso de pasireotida 40mg, em 26,2% com o uso de pasireotida 60mg, e em 0% em pacientes em uso de octreotida ou lanreotida. Melhora absoluta semelhante foi observada em estudo com pacientes sem tratamento prévio com análogos, documentando resposta bioquímica atingida em 31,3% dos pacientes em uso de pasireotida frente a 19,2% em uso de octreotida. Considerando os resultados dos dois ECR comparados, o uso de pasireotida foi associado com aumento absoluto na resposta bioquímica em 15,58% (IC 95% 10,14 a 21,03; certeza da evidência alta). Em relação a segurança, o uso de pasireotida foi associado ao aumento da ocorrência de um episódio de hiperglicemia (RR 2,95; IC 95% 1,95 a 4,48) e não apresentou diferença para o risco de ocorrência de eventos adversos graves (RR 1,25; IC 95% 0,74 a 2,11). Estudos de extensão com período de seguimento superior a cinco anos mostram manutenção da sua eficácia e segurança.

Evidências de vida real no Brasil: identificamos estudo de vida real realizado em um centro universitário Brasileiro, vinculado ao SUS. Nesse estudo foram incluídos 50 pacientes, que inicialmente receberam a pasireotida por meio de estudo clínico. O tempo mediano de

seguimento foi de 58 meses (sendo de 109 meses entre aqueles com controle bioquímico em uso de pasireotida). No total, 88% dos pacientes haviam recebido previamente octreotida ou lanreotidas pacientes. Vinte e sete pacientes (54%) continuavam em tratamento com pasireotida, apresentando resposta bioquímica; das interrupções, nove foram por eventos adversos (sendo seis por hiperglicemia), 11 por falta de efetividade e 3 por retirada de termo de consentimento. Na análise do volume tumoral, verificou-se redução do volume em 63% dos pacientes avaliados ($n = 10/16$), sendo que seis pacientes tiveram redução maior que 50%. A proporção de pacientes recebendo medicação para hiperglicemia aumentou de 38% para 72% (incluindo pacientes diabéticos e pré-diabéticos), entre a primeira e última observação deste estudo, sendo metformina o tratamento mais utilizado. Em geral, os níveis glicêmicos foram controlados adequadamente ao longo do tratamento com pasireotida.

Avaliação econômica: Realizamos análise econômica com o objetivo de avaliar a custo-utilidade da do pamoato de pasireotida no tratamento de pacientes com acromegalia inelegíveis ou sem resposta à cirurgia, com controle inadequado da doença com análogos da somatostatina em doses altas (octreotida ou lanreotida), na perspectiva do SUS. O modelo consistiu de árvore de decisão (coorte, com período de seis meses), seguido por um modelo de Markov (ciclos a cada seis meses), em estrutura híbrida de modelagem. O modelo possui horizonte temporal de período de vida (censura aos 100 anos), com aplicação de taxa de desconto de 5% para custos e para efetividade. Os parâmetros de efetividade seguiram a resposta clínica observada no estudo PAOLA; no caso de progressão, o paciente passaria a receber tratamento de terceira linha, consistindo de radioterapia, associado a octreotida ou lanreotida, seguindo proporções de uso observadas no DATASUS. Os valores de utilidade foram obtidos a partir da literatura internacional. Os custos totais ao longo de todo o período do modelo, aplicando taxa de desconto de 5%, foram R\$ 1.140.832 com o uso de pasireotida e de R\$ 909.011 com os cuidados usuais. O custo incremental com o uso de pasireotida foi de R\$ 230.821 por paciente. O total de QALYs, considerando taxa de desconto de 5%, foi de 5,70 com o uso de pasireotida e de 4,98 com cuidados usuais, correspondendo a um ganho incremental de 0,72 QALY, resultando em um custo incremental de R\$ 319.571 por QALY ganho. Análises de sensibilidade probabilística e determinística apresentam resultados consistentes. Em análise de sensibilidade

considerando aquisição da pasireotida por meio de importação direta, a RCUI resultante é de R\$ 173.393/QALY.

Avaliação de impacto orçamentário: Na avaliação impacto orçamentário comparamos o cenário atual do SUS, no qual o paciente sem controle bioquímico adequado tem como alternativa terapêutica realizar radioterapia e seguir o tratamento com análogos da somatostatina, enquanto no cenário alternativo há a possibilidade de terapia com pasireotida. Em linha com análise das bases do DATASUS, assumimos proporção de 70,3% dos pacientes em uso de octreotida e de 29,7% em uso de lanreotida, com 17,4% a 25,4% dos pacientes realizando radioterapia anualmente. Em linha com o estudo PAOLA, assumimos que 63,9% dos pacientes irão utilizar dose de 60mg de pasireotida, com os demais utilizando dose de 40mg. Assumimos que o paciente não respondedor a pasireotida em seis meses irá interromper o tratamento, retornando aos cuidados usuais (octreotida ou lanreotida +/- radioterapia). A taxa de adoção da pasireotida foi assumida em 50% no primeiro ano, com incremento linear até atingir 90% em cinco anos. No total, estimamos em 493 pacientes tendo utilizado pasireotida no primeiro ano e 982 em cinco anos; desses, em nosso modelo, 196 mantiveram resposta sustentada. O impacto orçamentário com a incorporação da pasireotida é de aproximadamente R\$ 25,3 milhões no primeiro ano, e de R\$ 96,2 milhões em cinco anos. Em análise de sensibilidade considerando aquisição da pasireotida por meio de importação direta, o impacto orçamentário resultante seria de aproximadamente R\$ 47,6 milhões em cinco anos.

Experiência internacional: O uso de pasireotida foi incorporada na Austrália e na Escócia, em 2015, no tratamento farmacológico de segunda linha para acromegalia. O medicamento não foi avaliado pelo NICE ou pelo CADTH.

Considerações finais: os dados corroboram para a eficácia da pasireotida, em especial em pacientes refratários à cirurgia e sem resposta adequada com o tratamento farmacológico convencional. A hiperglicemia, é uma preocupação em especial nesses pacientes, contudo a relação de risco-benefício é favorável nessa população em especial, que carece de alternativas terapêuticas eficazes. Apesar de não haver limiar de disposição a pagar para condições ultrarraras, considerando como provável a aquisição por meio de importação direta, a RCUI de R\$ 173.393/QALY se aproxima do limiar de 3 vezes o PIB per capita brasileiro.

LISTA DE SIGLAS

AcroQoL	Acromegaly Quality of Life Questionnaire
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
ADM	medicação antidiabética
APACs	Autorização de Procedimentos Ambulatoriais
C	comparador
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
D2R	receptor de dopamina 2
DM	diferença de médias
DM2	diabetes melitus tipo 2
DMP	diferença de médias padronizadas
DP	desvio padrão
ECR	ensaio clínico randomizado
EP	erro padrão
FPG	glicose plasmática em jejum
FSH/LH	hormônio folículo estimulante/hormônio luteinizante
GH	hormônio de crescimento
GHIH	hormônio inibidor do hormônio de crescimento
GHR	receptor de hormônio de crescimento
GHRA	antagonistas do receptor de GH
GHRH	hormônio liberador de GH
GHS-Ria	receptor secretagogo do hormônio do crescimento tipo Ia
HbA1c	hemoglobina glicada
I	intervenção
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
IGF-1	fator de crescimento tipo insulina I
IGFBP	Proteína de ligação ao fator de crescimento do tipo insulina (do inglês, <i>insulin-like growth factor-binding protein</i>)
IMC	índice de massa corporal
ITR	infecção do trato respiratório
ITT	intenção de tratar

LOV	Última observação realizada (<i>last observed visit</i>)
LRS	ligantes do receptor da somatostatina
O	desfechos
OR	razão de chances (<i>odds ratio</i>)
P	população
POU1F1	(<i>POU class 1 homeobox 1</i>)
PROP1	(<i>Homeobox protein prophet of Pit-1</i>)
RCUI	razão de custo-efetividade incremental
RD	diferença de risco
RR	risco relativo
RT	radioterapia
SD	desvio padrão
sIGF-I	fator de crescimento tipo insulina I padronizado
SSTR	receptores de somatostatina
SUS	Sistema Único de Saúde
TNG	tolerância normal à glicose
TOTG	teste oral de tolerância à glicose
ULN	limite superior da normalidade
UOLA	última observação levada adiante

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Pacientes em uso de tratamentos farmacológicos para acromegalia no SUS (2017-2021).....	22
Figura 2: Fluxograma de inclusão de estudos.....	41
Figura 3: Pacientes que atingiram resposta bioquímica da acromegalia após o período de intervenção de até 52 semanas.	45
Figura 4: Mudança na pontuação do questionário de qualidade de vida para pacientes com acromegalia (AcroQol) a partir da linha de base até 52 semanas.	46
Figura 5: Pacientes que apresentaram pelo menos um episódio de hiperglicemia durante o período de intervenção de até 52 semanas.....	47
Figura 6: Incidência de eventos adversos sérios em até 52 semanas.	48
Figura 7: Fluxograma do estudo PAOLA.	54
Figura 8: Mudança das concentrações de IGF-1 (A) e hormônio do crescimento (B) ao longo de 24 semanas de tratamento (estudo PAOLA).	57
Figura 9: Mudança na concentração de hormônio do crescimento (A), concentração de IGF-1 (B) e volume do tumor (c) ao longo de 24 semanas de tratamento (estudo PAOLA).	58
Figura 10: Fluxograma do estudo de extensão PAOLA.....	64
Figura 11: Manutenção, melhora ou piora nos principais sintomas da acromegalia.	67
Figura 12: Proporção de pacientes na população geral, estrato pós-cirúrgico e estrato <i>de novo</i> com GH < 2,5 µg/L e IGF-1 normal após 12 meses de tratamento com pasireotida ou octreotida.....	75
Figura 13: Níveis médios ± erro padrão do nível de GH (A) e nível padronizado de IGF-1 (B) ao longo do tempo conforme o grupo de tratamento.....	77
Figura 14: Alteração percentual no volume do tumor da linha de base até o mês 12 em pacientes avaliados por ressonância magnética na linha de base e no mês 12.....	78
Figura 15: Fluxograma do estudo de extensão de Colao et al., 2014. ¹²¹	82
Figura 16: Nível médio de GH (a) e IGF-1 padronizados (b) na linha de base da extensão e após o cruzamento.....	85

Figura 17: Alteração percentual no volume do tumor da linha de base da extensão até 12 meses após o cruzamento. Alteração percentual no volume do tumor após a troca para pasireotida (a) e troca para octreotida (b).	86
Figura 18: Nível de GH e nível total de IGF-1 ao longo do tempo em pacientes com acromegalia no estudo Peterssen et al., 2014.....	92
Figura 19: Sintomas de acromegalia no final do estudo principal (dia 91) entre os pacientes que relataram sintomas no início do estudo de Peterseen et al., 2014.....	93
Figura 20: Níveis de glicose no sangue em jejum ao longo do tempo no estudo Peterseen et al., 2014.	96
Figura 21: Fluxograma do estudo ACCESS.	98
Figura 22: Frequência de pacientes com ≥ 1 ocorrência de parâmetros glicêmicos anormais após o início de pasireotida LAR.	101
Figura 23: Avaliação mensal da glicemia de jejum (a) e HbA1c (b) durante o tratamento com pasireotida LAR.	102
Figura 24: Proporção de todos os pacientes que alcançaram controle bioquímico, GH $< 2,5 \mu\text{g/L}$, ou IGF-1 normal nos meses 3, 6, 9 e 12 no estudo Tahara et al., 2017.....	108
Figura 25: Número de pacientes que alcançaram controle bioquímico, GH $< 2,5 \mu\text{g/L}$ e IGF-1 normal com dose real na linha de base e no mês 12 do estudo Tahara et al., 2017.....	109
Figura 26: Concentração média de GH e o IGF-1 padronizado correspondente no mês 12 da linha de base por paciente individual no estudo Tahara et al., 2017.....	110
Figura 27: Alteração nos valores médios da glicose plasmática de jejum e HbA1c do estudo de Tahara et al., 2017.	113
Figura 28: Fluxograma do estudo Gadelha et al., 2020.	117
Figura 29: Mudança na concentração média de GH e IGF-I durante o estudo principal de Gadelha et al., 2020.	119
Figura 30: Mudança na concentração média de GH e IGF-I durante o estudo principal de Gadelha et al., 2020.	120
Figura 31: Mudança na concentração média de GH e IGF-I durante o estudo de extensão de Gadelha et al., 2020.....	122

Figura 32: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.	126
Figura 33: Proporção de pacientes que obtiveram controle bioquímico no estudo de vida real de Gadelha e colaboradores.	130
Figura 34: Níveis médios de GH e de IGF-1 ao longo do tempo no estudo de vida real de Gadelha e colaboradores.	131
Figura 35: Controle glicêmico em pacientes em uso de pasireotida no estudo de vida real de Gadelha e colaboradores.	132
Figura 36: Variação dos níveis de IGF-1 e hemoglobina glicada (HbA) após redução de dose de pasireotida.	133
Figura 37: Fluxograma de inclusão de estudos.	138
Figura 38: Resultados das análises de comparação de múltiplos tratamentos do estudo Leonart et al., 2018.	140
Figura 39: Classificação de probabilidades pra a resposta bioquímica IGF-1 do estudo Leonart et al., 2017.	140
Figura 40: Efeito combinado para a proporção de respondedores apresentando redução tumoral no estudo Mondin et al., 2022.	142
Figura 41: Fluxograma terapêutico de acromegalia no SUS.	146
Figura 42: Fluxograma terapêutico de acromegalia, considerando a disponibilização da pasireotida.	147
Figura 43: Estrutura do modelo, correspondendo à árvore de decisão nos seis primeiros meses.	150
Figura 44: Estrutura do modelo, correspondendo ao modelo de Markov a partir do sexto mês.	151
Figura 45: Análise de sensibilidade determinística univariada: variação na razão de custo utilidade incremental.	168
Figura 46: Análise de sensibilidade probabilística – curva de aceitabilidade.	170
Figura 47: Plano de custo-efetividade	170
Figura 48: Estimativa da população em uso de octreotida ou lanreotida no SUS.	174
Figura 49: Adoção estimada da tecnologia no cenário alternativo.	175
Figura 50: Custo anual das intervenções.	178
Figura 51: Estimativa do impacto orçamentário no cenário base.	181

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Reações adversas ao medicamento nos estudos de fase III para acromegalia.	34
Tabela 2: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.	36
Tabela 3: Estratégias de busca completas.	37
Tabela 4: Protocolos de interesse identificados no portal ClinicalTrials.gov.	41
Tabela 5: Principais características dos estudos incluídos.	42
Tabela 6: Avaliação da certeza da evidência de acordo com a metodologia GRADE.	50
Tabela 7: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo PAOLA.	55
Tabela 8: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo PAOLA.	59
Tabela 9: Principais eventos adversos reportados durante o estudo PAOLA.	60
Tabela 10: Eventos adversos relacionados à hiperglicemia de acordo com o estado diabético inicial reportados durante o estudo PAOLA.	61
Tabela 11: Taxas de resposta (GH <1,0 µg/L e IGF-I normal) durante o estudo de extensão PAOLA.	65
Tabela 12: Características basais de respondedores precoces e tardios no estudo de extensão PAOLA.	66
Tabela 13: Eventos adversos estudo Colao et al., 2020.	68
Tabela 14: Valores médios de FPG e HbA1c no final do estudo de extensão e alteração nos valores reais de FPG e HbA1c da linha de base ao final da extensão no estudo Colao et al., 2020.	69
Tabela 15: Número de pacientes com última hemoglobina glicada disponível < 7% ^a no final do estudo Colao et al., 2020, de acordo com o estado diabético inicial. ...	70
Tabela 16: Número de pacientes que receberam medicação antidiabética no início ou após o início do estudo de Colao et al., 2020, de acordo com o diabetes basal.	71
Tabela 17: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo Colao et al., 2014.	74
Tabela 18: Proporção de pacientes no mês 12 com GH < 2,5 µg/L e IGF-1 normal, GH < 2,5 µg/L e IGF-1 normal, por estrato e tratamento ^a	76

Tabela 19: Eventos adversos independentemente da relação estudo-medicamento relatados em > 10% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento.....	80
Tabela 20: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo Bronstein et al., 2016.	83
Tabela 21: Taxa de resposta bioquímica no final do estudo principal e após o <i>crossover</i> conforme o grupo de tratamento.....	84
Tabela 22: Eventos adversos independentemente da relação estudo-medicamento relatados em > 10% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento.....	87
Tabela 23: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo de Peterseen et al., 2014.	90
Tabela 24: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo ACCESS.	99
Tabela 25: Eventos adversos mais comuns no estudo ACCESS (observados com frequência $\geq 7\%$).	100
Tabela 26: Medicamentos antidiabéticos iniciados após o início de pasireotida.	103
Tabela 27: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo Tahara et al., 2017.	107
Tabela 28: Proporção de pacientes que alcançaram controle bioquímico, GH <2,5 µg/L, ou IGF-1 normal no mês 3 do estudo Tahara et al., 2017.	108
Tabela 29: eventos adversos no mês 12 no estudo Tahara et al., 2017.	112
Tabela 30: Eventos adversos suspeitos de estarem relacionados ao medicamento no mês 12 (ocorrendo em >5% dos pacientes) do estudo Tahara et al., 2017.	112
Tabela 31: Variação da glicemia em jejum e hemoglobina glicada.	114
Tabela 32: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo Gadelha et al., 2020.	118
Tabela 33: Resumo das taxas de resposta bioquímica no estudo de extensão de Gadelha et al., 2020.	121
Tabela 34: Eventos adversos relacionados ao medicamento durante o período total do estudo de Gadelha et al., 2020.	124
Tabela 35: Mudança na FPH e HbA1c da linha de base para o último valor relatado durante o período geral do estudo.....	124

Tabela 36: Risco de viés de estudos não comparados, avaliado através da ferramenta JBI checklist for case series (non-randomized experimental studies).	127
Tabela 37: Estratégia de busca completa para a identificação de revisões sistemáticas sobre a eficácia e segurança de pasireotida.	135
Tabela 38: Avaliação do rigor metodológico das revisões sistemáticas incluídas, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.	143
Tabela 39: Componentes da questão de pesquisa.	144
Tabela 40: Principais características dos modelos.	152
Tabela 41: Probabilidades de transição em três meses (primeira avaliação: árvore de decisão).	153
Tabela 42: Frequência dos eventos adversos relacionados às intervenções.	154
Tabela 43: Probabilidades atribuídas às comorbidades decorrentes da acromegalia.	154
Tabela 44: Taxa padronizada de mortalidade, de acordo com o controle bioquímico da acromegalia.	155
Tabela 45: Valores de utilidade de acordo com o controle bioquímico da doença.	156
Tabela 46: Valores de utilidade de acordo com o controle bioquímico da doença.	156
Tabela 47: Desutilidade relacionada a eventos adversos.	157
Tabela 48: Pacientes únicos em uso de octreotida ou de lanreotida, de acordo com o ano, no SUS.	157
Tabela 49: Custo dos medicamentos.	158
Tabela 50: Custo mensal com as intervenções.	159
Tabela 51: Custos com monitoramento clínico.	159
Tabela 52: Custos dos eventos adversos.	161
Tabela 53: Custos da pasireotida considerando importação direta, sem incidência de impostos.	162
Tabela 54: Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística e determinística univariada.	164
Tabela 55: Avaliação da custo-utilidade incremental do pasireotida, comparada a cuidados usuais.	167
Tabela 56: Resultados da análise de sensibilidade determinística.	167
Tabela 57: Análise de sensibilidade determinística univariada.	169
Tabela 58: Resultados da análise de sensibilidade probabilística.	169

Tabela 59: Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação de alfa-glicosidase.....	172
Tabela 60: Pacientes únicos em uso de octreotida ou de lanreotida, de acordo com o ano, no SUS.	173
Tabela 61: Pacientes população alvo para o uso da tecnologia.	174
Tabela 62: Taxa de adoção da pasireotida no cenário alternativo.....	174
Tabela 63: Estimativa de pacientes que iniciaram e interromperam pasireotida.	176
Tabela 64: Pacientes únicos em uso de octreotida ou de lanreotida, de acordo com o ano, no SUS.	176
Tabela 65: Pacientes únicos, conforme APAC, em tratamentos relacionados à acromegalia.....	177
Tabela 66: Projeção do uso de radioterapia.....	177
Tabela 67: Proporção de pacientes em uso, e custos mensais e anuais com cada tratamento.	178
Tabela 68: Custos de tratamento considerando a aquisição de pasireotida por meio de importação direta (sem imposto).	179
Tabela 69: Custos estimados no cenário atual, sem a incorporação da pasireotida.	180
Tabela 70: Custos estimados no cenário alternativo, com a incorporação da pasireotida.	180
Tabela 71: Estimativa do impacto orçamentário no cenário base.	180
Tabela 72: Estimativa do impacto orçamentário nos cenários avaliados na análise de sensibilidade.....	181
Tabela 73: Recomendações das agências internacionais.....	182

SUMÁRIO

1. Descrição da patologia	18
1.1. Caracterização da doença e fisiopatologia	18
1.2. Epidemiologia.....	21
1.3. Apresentação clínica	22
1.4. Diagnóstico.....	24
1.5. Tratamento de suporte específico.....	25
1.6. Necessidades não atendidas.....	28
2. Descrição da tecnologia.....	31
2.1. Ficha técnica.....	31
3. Revisão sistemática da literatura.....	36
3.1. Objetivo.....	36
3.2. Metodologia.....	36
3.2.1. Bases de dados e estratégia de busca	36
3.2.2. Seleção dos estudos.....	38
3.2.3. Extração dos dados, descrição dos artigos incluídos e análise dos dados.....	39
3.2.4. Avaliação da qualidade da evidência	39
3.3. Resultados.....	40
3.3.1. Seleção e inclusão de estudos	40
3.3.2. Sumário dos resultados	42
3.3.3. Evidência para eficácia e segurança de pasireotida em pacientes com acromegalia.....	44
3.3.4. Descrição dos estudos incluídos	52
3.3.5. Risco de viés dos estudos incluídos	125
3.4. Evidências adicionais	127
3.4.1. Lasolle et al., 2019	127
3.4.2. Stelmachowska-Banaś et al., 2022	128
3.4.3. Gadelha et al., 2023	129
3.4.4. Marques et al., 2023	132
3.4.5. Wolf et al., 2022.....	134
4. Revisão de revisões sistemáticas	135
4.1. Seleção e descrição dos estudos	136
4.2. Avaliação do risco de viés.....	137

4.3.	<i>Resultados</i>	137
4.3.1.	Seleção e inclusão dos estudos.....	137
4.3.2.	Descrição dos estudos incluídos e avaliação do risco de viés.....	138
5.	<i>Avaliação de custo-efetividade</i>	144
5.1.	<i>Questão de pesquisa</i>	144
5.1.1.	Racional clínico para o modelo	144
5.1.2.	População	147
5.1.3.	Estratégias terapêuticas.....	148
5.2.	<i>Estrutura do modelo</i>	148
5.3.	<i>Parâmetros clínicos do modelo</i>	152
5.3.1.	Controle bioquímico	152
5.3.2.	Descontinuação do tratamento.....	153
5.3.3.	Eventos adversos	153
5.3.4.	Comorbidades.....	154
5.3.5.	Mortalidade	155
5.4.	<i>Parâmetros de utilidade</i>	156
5.4.1.	Estados de saúde	156
5.4.2.	Comorbidades.....	156
5.4.3.	Eventos adversos	157
5.5.	<i>Participação de mercado dos comparadores</i>	157
5.6.	<i>Parâmetros de custos</i>	158
5.6.1.	Custos dos medicamentos	158
5.6.2.	Custos com a administração dos medicamentos.....	158
5.6.3.	Custo mensal das intervenções	159
5.6.4.	Custos com monitoramento clínico	159
5.6.5.	Custo com tratamento de terceira linha.....	160
5.6.6.	Custo com complicações e com eventos adversos	160
5.7.	<i>Análises de sensibilidade</i>	161
5.7.1.	Análise de sensibilidade determinística.....	161
5.7.2.	Análise de sensibilidade probabilística	162
5.8.	<i>Resultados</i>	167
5.8.1.	Cenário principal	167
5.8.2.	Análise de sensibilidade determinística.....	167
5.8.3.	Análise de sensibilidade probabilística	169
6.	<i>Avaliação do impacto orçamentário</i>	171

6.1.	<i>Objetivos</i>	171
6.2.	<i>Metodologia</i>	171
6.2.1.	Definição das intervenções	173
6.2.2.	População alvo	173
6.2.3.	Taxa de adoção da tecnologia	174
6.2.4.	Dose utilizada de pasireotida	175
6.2.5.	Taxa de resposta à pasireotida	175
6.2.6.	Uso de análogos da somatostatina	176
6.2.7.	Taxa de uso de radioterapia	176
6.2.8.	Custos das intervenções	177
6.2.9.	Análises de sensibilidade	179
6.3.	<i>Resultados</i>	179
6.3.1.	Cenário base	179
6.3.2.	Análise de sensibilidade	181
7.	<i>Decisões de outros órgãos e agências de ATS</i>	182
7.1.	<i>National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra)</i>	182
7.2.	<i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH (Canadá)</i>	182
7.3.	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS (Austrália)</i>	182
7.4.	<i>Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia)</i>	182
8.	<i>Considerações finais</i>	184
9.	<i>Referências</i>	187

1. Descrição da patologia



1.1. Caracterização da doença e fisiopatologia

A acromegalia é uma doença endócrina rara, de caráter progressivo, provocada pela hipersecreção crônica de hormônio do crescimento (GH), e consequentemente de fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-1), responsável pelo crescimento desproporcional de órgãos e tecidos e pelo desenvolvimento de comorbidades sistêmicas.^{1–3} A principal causa dessa secreção aumentada é a presença de adenoma hipofisário secretor de GH. É possível também decorrer da presença de tumor hipotalâmico secretor de hormônio liberador de GH (GHRH) ou da secreção ectópica de GHRH ou, mais raramente, de GH.^{2,4} A acromegalia possui apresentação clínica variável, como manifestações osteoarticulares, cutâneas, respiratórias, cardiovasculares, metabólicas e neoplásicas, e é responsável por inúmeras complicações, haja vista a diversidade dos sítios de ação do GH e do IGF-1.⁵ Seu diagnóstico é mais comumente realizado em pacientes entre 40 e 50 anos de idade^{1,6–11} e com um atraso estimado em cerca de 5 a 10 anos desde o aparecimento dos primeiros sintomas, podendo estender-se em até 25 anos.^{1,2,8,9,12–14} Esse atraso é determinante para o desenvolvimento a longo prazo das comorbidades, com redução da qualidade de vida, e para o aumento da mortalidade dos pacientes — atingindo taxas de 2 a 4 vezes maiores, quando comparadas à população geral de mesmo sexo e idade.^{15,16} Estima-se que a acromegalia seja responsável por provocar um encurtamento no tempo de vida dos pacientes acometidos de até 30%.⁴ Sendo assim, o diagnóstico precoce, aliado às terapias disponíveis, como o tratamento cirúrgico, farmacológico e a radioterapia, é de suma importância no manejo da doença.

O desenvolvimento de acromegalia compreende a produção e secreção excessiva de GH, na maioria dos casos, devido a adenoma hipofisário secretor de GH.³ O GH, também chamado de hormônio somatotrópico ou somatotropina, é um hormônio peptídico, formado por uma cadeia única de 191 aminoácidos. Codificado por uma família de genes localizados no braço longo do cromossomo 17,^{3,17,18} esse hormônio é secretado pelos somatotropos da adenohipófise, ou hipófise anterior, — essas células compreendem mais 50% das células secretoras da glândula^{3,19,20} —, a partir da regulação exercida pelos fatores de transcrição PROP1 (*Homeobox protein prophet of Pit-1*) e POU1F1 (*POU class 1*

homeobox 1).^{3,19,20} O GH atua na promoção do crescimento esquelético linear e na regulação metabólica de carboidratos, lipídeos e minerais.^{3,21} A liberação desse hormônio é caracterizada por pulsos secretórios esporádicos de concentração basal de GH durante cerca de 80% do dia, com picos observados no período da noite.^{3,22} A concentração basal mínima de GH liberada é determinada pela idade, sexo, estado nutricional, exercício e estresse do organismo, bem como pela ação de neurotransmissores.^{3,18,23} Dessa forma, indivíduos em jejum prolongado ou em desnutrição, com redução de glicose e ácidos graxos no sangue e deficiência proteica, apresentam um padrão de secreção de GH com pulsos de maior frequência e amplitude.^{3,22} Outras situações que também estimulam a liberação de GH são o exercício ou o estado de excitação, a ocorrência de trauma ou estresse, além das primeiras horas de sono profundo. Contudo, o volume líquido secretado de GH sofre redução gradual após a adolescência, atingindo, em indivíduos acima de 60 anos, níveis menores que 50% do volume secretado em indivíduos jovens.³ No sangue, o GH apresenta meia-vida curta de 6 a 20 minutos, parcialmente compensada pela ligação de cerca de metade do GH plasmático a proteínas produto da clivagem do receptor de GH (GHR).^{18,23} O GHR, codificado por genes expressos principalmente no fígado, tecido adiposo e músculos, é um homodímero composto por proteínas transmembranas que, quando interagem com o GH, ativam cascatas de segundos mensageiros responsáveis pela ativação da transcrição gênica e da produção de somatomedinas, sendo a principal a IGF-1.¹⁸ Já o controle da síntese e secreção de GH é exercido por hormônios hipofisários, pela grelina^{2,3,24} — hormônio gástrico característico da sinalização da fome — e pelo IGF-1.^{2,3,24} Dentre os hormônios hipofisários estão: o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), responsável pela ativação da via do receptor de GHRH acoplado à proteína G, promovendo estímulo à transcrição do gene de GH e sua consequente secreção;^{3,25} e o hormônio inibidor do hormônio do crescimento (GHIH) ou somatostatina, que age atenuando a frequência e a amplitude dos pulsos secretórios de GH, a partir da sua interação com os receptores de somatostatina (SSTR) subtipos 2 e 5, expressos nos somatotrofos.³ A grelina, por sua vez, induz a secreção sinérgica tanto de GH quanto de GHRH, por meio do receptor secretagogo do hormônio do crescimento tipo 1a (GHS-R1a).³ O GHRH pode atuar como coagonista alostérico do GHS-R1a, de forma que ambos os hormônios atuam coordenadamente estimulando a liberação de GH.^{3,26} Por fim, o IGF-1 exerce efeito inibitório direto, por via de

retroalimentação negativa, e indireto, por estímulo à produção de somatostatina, sobre os somatotropos.

O IGF-1, também chamada de somatomedina C,^{2,3,27} é uma proteína responsável por mediar as ações promotoras de crescimento do GH,^{3,28} sendo 80% de sua concentração plasmática originada no fígado e o restante em tecidos extra-hepático, principalmente ossos, músculos, rins e hipófise.^{3,29} No sangue, circula associada à proteína de ligação do IGF-1 (IGFBP-1 a IGFBP-6) e interage com seu receptor (IGF-1R), uma proteína heterotetramérica estruturalmente semelhante ao receptor de insulina, expressa ubiquamente.^{2,3,27} Sua ligação com o IGFBP, ao contrário daquela do GH com sua respectiva proteína plasmática, é de alta afinidade^{3,29} e, portanto, promove a liberação lenta do IGF-1 para os tecidos. Dessa forma, sua meia-vida é significativamente maior, sendo de cerca de 20 horas, o que representa um efeito prolongado das ações do GH, por meio do IGF-1. O IGF-1 é caracterizado por ser um potente mitógeno, atuando na proliferação e diferenciação celular de vários tecidos do organismo de maneira endócrina, parácrina e autócrina. Além disso, o IGF-1 atua também como forte inibidor da apoptose, a partir da indução de fatores antiapoptóticos, e na transformação de células normais em células malignas.^{8,30-32} Dessa forma, pacientes com acromegalia apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de câncer, em virtude dos elevados níveis plasmáticos de GH e IGF-1.³²⁻³⁴

O adenoma monoclonal hipofisário secretor de GH, ou somatotropo, responsável por mais de 95% dos casos de acromegalia,^{1,35} é um tumor benigno da hipófise que compreende aproximadamente 15% de todos os tumores intracranianos.³ Os adenomas hipofisários somatotropos podem ser classificados em: puros, cuja composição é de células ricas (adenoma densamente granulado, encontrado em 30-60% dos pacientes diagnosticados com acromegalia) ou pobres (adenoma esparsamente granulado, em 15-35% dos pacientes) em grânulos secretórios;³⁵⁻³⁷ ou mistos, sendo mais frequente os adenomas secretores de GH e prolactina — esses compreendem 25% dos adenomas mistos.³⁵

Embora raras, existem outras causas para o desenvolvimento de acromegalia, que incluem carcinomas hipofisários; síntese ectópica ou extra hipofisária de GH, devido a tumores neuroendócrinos pancreáticos ou linfomas; síntese excessiva de GHRH, devido a tumores neuroendócrinos pulmonares, pancreáticos ou tireoidianos, feocromocitomas ou gangliocitomas hipotalâmicos; dentre outros.

Por fim, a atividade de tumores hipersecretores está associada ao aparecimento de sinais clínicos característicos de doenças, como acromegalia, doença de Cushing, hiperprolactinemia e gigantismo.³ Por conta disso, é importante ressaltar a diferença entre a acromegalia e o gigantismo, visto que ambas são causadas pela liberação excessiva de GH: no gigantismo, a hipersecreção ocorre antes do fechamento das epífises ósseas e leva, portanto, a um intenso crescimento linear do indivíduo; na acromegalia, a hipersecreção ocorre após o fechamento epifisário, o que ocorre ao término da puberdade.¹

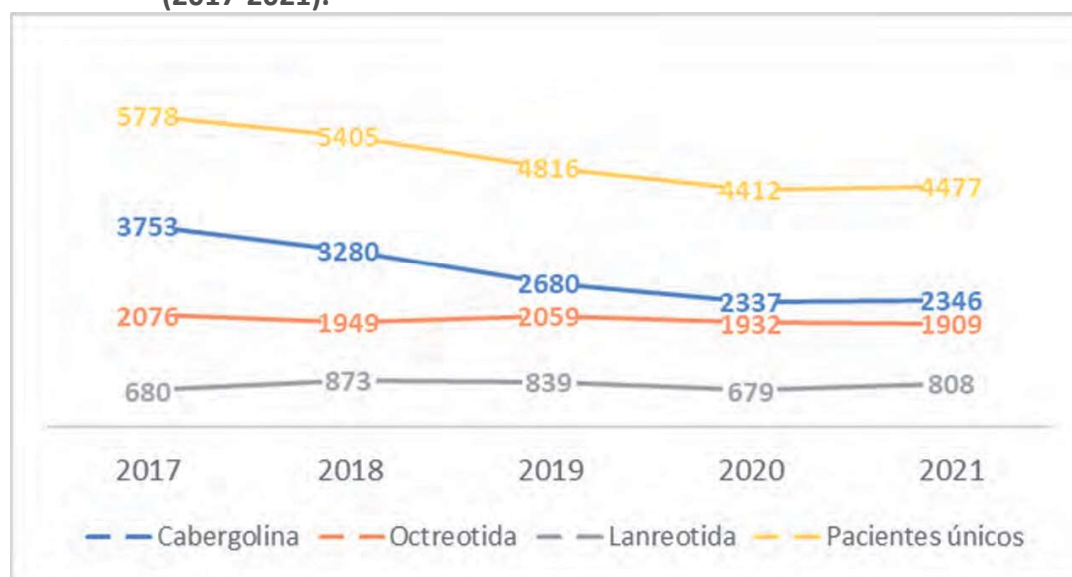
1.2. Epidemiologia

A acromegalia é uma doença rara com prevalência global de 40-70 casos por milhão que acomete principalmente indivíduos entre 40 e 50 anos de idade — estima-se que haja um atraso de no mínimo 5 anos para o diagnóstico.^{2,8,13,32–35,38–40} A prevalência internacional é de 5,9 (IC95% 4,4 a 7,9) casos por 100.000 habitantes; a incidência anual é de 0,38 (IC95% 0,32 a 0,44) casos por 100.000 pessoas ano.⁴¹ Na literatura, não foi observada diferença significativa na prevalência de acromegalia entre os sexos, embora alguns estudos apontem uma prevalência levemente mais acentuada em indivíduos do sexo masculino.^{1,8,35,42–44}

Ademais, a prevalência de acromegalia está fortemente atrelada à de adenomas, visto que o adenoma hipofisário é responsável por 95% dos casos da doença. A prevalência do tumor na população é estimada em 10%, porém, na grande maioria dos casos, é benigno, de forma que os indivíduos acometidos não manifestam sintomas ou desenvolvem doenças durante a vida — a manifestação de doença é dependente da ativação de mutações somáticas ou germinativas, responsáveis por comprometer a sinalização na hipófise e induzir proliferação celular.^{1,3,45–51}

No contexto brasileiro, o país carece de dados bem estabelecidos quanto ao cenário epidemiológico da acromegalia^{32,52} fazendo-se necessário mais estudos acerca do tema. Em análise de microdados de APACs do DATASUS, identificamos em 2021, 4477 pacientes únicos que receberam prescrição de tratamento farmacológico para acromegalia (Figura 1).

Figura 1: Pacientes em uso de tratamentos farmacológicos para acromegalia no SUS (2017-2021).



Fonte: DATASUS.

1.3. Apresentação clínica

Pacientes com acromegalia apresentam sintomas variados, como síndrome dismórfica de face e extremidades; hiperhidrose, principalmente à noite, associada a mau cheiro e alterações dermatológicas; dores de cabeça, independentes do tamanho do adenoma hipofisário; acroparestesia, associada à síndrome do túnel do carpo; dores articulares; disfunção sexual; hipertensão arterial sistêmica; bócio; alteração no tom de voz, assumindo progressivamente tom mais grave; e mais raramente defeitos no campo visual.^{3,27,35,44,53-55}

Dentre as manifestações clínicas da síndrome dismórfica observada na acromegalia estão alterações características na face, com nariz alargado, ossos zigomáticos proeminentes, protuberância frontal, lábios espessos, linhas faciais marcadas, prognatismo e alargamento dos maxilares — o que promove a separação e mal oclusão dos dentes —; no tronco, com desenvolvimento de cifose dorsal, hiperlordose lombar compensatória e deformação da caixa torácica nos casos crônicos mais severos; e nas extremidades, com alargamento de mãos, pés e dedos.^{27,35,44,53,54} Essa apresentação clínica é seguida de alterações dermatológicas, constatadas pela identificação de pele oleosa e com suor em 70% dos pacientes, bem como de espessamento da pele, devido ao aumento da produção de colágeno e da deposição de glicosaminoglicanos, e formação de pólipos cutâneos — cuja

presença pode servir como marcador do desenvolvimento de pólipos colônicos. Além disso, estima-se que a doença de Raynaud, caracterizada pela descoloração ou cianose das extremidades devido aos episódios de vasoespasmos, esteja presente em cerca de um terço dos casos de acromegalia.³⁵

Complicações em decorrência da exposição crônica ao GH e ao IGF-1 podem ser identificadas, como manifestações reumatológicas, com a apresentação de artralgia e mialgia em 30-70% dos pacientes, com surgimento geralmente em até 10 anos após o diagnóstico e com prognóstico de redução de mobilidade articular nos estágios mais avançados da doença; neuropáticas, visto que cerca de 20-50% dos pacientes — podendo chegar a 75% no momento do diagnóstico — apresentam síndrome do túnel do carpo, possivelmente em decorrência de anormalidades subclínicas na condução nervosa identificadas na acromegalia; cardiovasculares, considerando que 20-50% dos pacientes apresentam hipertensão arterial sistêmica, além de hipertrofia concêntrica do miocárdio, arritmias ventriculares e risco aumentado para o desenvolvimento de doença valvar; metabólicas,³⁵ estima-se que 20-56% dos pacientes com acromegalia apresentem diabetes melitus tipo 2 (DM2), devido ao efeito de resistência à insulina promovido pelo GH em excesso sobre o fígado e sobre tecidos periféricos,^{27,35} bem como disfunção tireoidiana e bócio^{32,56} — observado em 25-90% dos pacientes³⁵ —, desregulação menstrual e galactorrêia,^{32,56} e respiratórias, haja vista que a apneia do sono afeta 60-80% dos pacientes com a doença, em virtude da obstrução das vias aéreas resultante dos distúrbios anômicos promovidos pela hipersecreção de GH.³⁵

A acromegalia está associada também ao risco elevado de desenvolvimento de neoplasias, principalmente o câncer colorretal, visto que 45% dos pacientes apresentam pólipos colônicos, cuja degeneração está associada à ocorrência de câncer.^{35,57} Entretanto, essa relação permanece controversa e estudos avaliam uma possível superestimação desse risco.^{35,58-60}

Por fim, além de estar associada a uma redução da expectativa de vida da ordem de até 10 anos,^{3,46,47} a acromegalia afeta de forma importante a qualidade de vida. Os efeitos físicos visíveis, como o crescimento anormal das mãos, pés e traços faciais, podem causar constrangimento e isolamento social. Além disso, a acromegalia está associada a uma série de complicações graves, incluindo problemas cardíacos, dores articulares, distúrbios respiratórios e alterações na visão. Essas limitações físicas podem restringir as atividades

diárias, dificultando a realização de tarefas simples e afetando a independência. Além disso, os sintomas psicológicos, como a fadiga crônica, a ansiedade e a depressão, podem comprometer o bem-estar emocional e mental dos pacientes. De forma objetiva, os fatores que mais contribuem negativamente para a percepção de qualidade de vida são o histórico de radioterapia; a presença de osteoartrite e complicações articulares — presentes em 77% dos pacientes em remissão, mesmo após o tratamento —; as queixas de dor musculoesquelética, dormência nos dedos e disfunção sexual; os sintomas depressivos^{1,48} e a redução da autoestima, frente às alterações na aparência física dos indivíduos acometidos.^{1,49–51} Em suma, a acromegalia é uma condição que transcende o aspecto físico, permeando todos os aspectos da vida de uma pessoa e impondo desafios significativos à sua qualidade de vida.

1.4. Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial baseia-se na constatação de níveis séricos elevados de GH e IGF-1.^{3,61} Contudo, a mensuração dos níveis de GH requer cautela, haja vista seu padrão secretório pulsátil, responsável pela alteração dos valores dentro de uma faixa de normalidade. Essa faixa de valores basais de GH não foi estabelecida e, portanto, não permite diferenciar com exatidão indivíduos normais daqueles com acromegalia.^{40,62,63} Por conta disso, é recomendada a medição dos níveis séricos de IGF-1 — que não apresentam flutuação pulsátil ou circadiana — em pacientes com suspeita clínica de acromegalia.⁴⁰ Segundo o consenso realizado em Cortina e publicado em 2000, níveis de GH basal menores de 0,4 ng/mL e IGF-1 normal para idade excluem o diagnóstico de acromegalia, enquanto que níveis de GH basal maiores de 0,4 ng/mL e/ou IGF-1 elevado para idade reforçam a suspeita e devem ser seguidos de teste oral de tolerância à glicose (TOTG),^{40,64} exceto nos casos de GH basal e IGF-1 indubitavelmente elevados^{40,65} ou em pacientes com diagnóstico de DM2. O TOTG é realizado a partir da administração de 75g de glicose anidra e subsequentemente de doses de GH e glicose a cada 30 minutos por um período de 2 horas.⁴⁰ Esse teste pauta-se na característica típica de adenomas hipofisários secretores de GH de serem incapazes de responder ao sinal neuroendócrino inibitório induzido pela glicose.^{3,56} Dessa forma, a incapacidade de redução dos níveis de GH após ingestão oral de glicose, com valores superiores a 0,4 ng/mL,⁴⁰ é indicativo de acromegalia. Além disso, pode

ser necessária a dosagem de GHRH em casos raros de suspeita de acromegalia por produção ectópica de GHRH,⁴⁰ embora essa não seja uma opção disponível no Brasil.

Em seguida, deve ser realizado o diagnóstico por imagem, por meio de ressonância magnética ou tomografia computadorizada, para identificação e avaliação do adenoma hipofisário. Essa etapa fornece informações preditoras do prognóstico do paciente e das alternativas terapêuticas aplicáveis.⁴⁰ Em adição, é recomendado a realização de testes de avaliação do campo de visão nos casos de tumores adjacentes ao quiasma óptico.

1.5. Tratamento de suporte específico

O objetivo primário do tratamento da acromegalia é a estabilização dos níveis plasmáticos de GH e IGF-1, comumente referida como estabilização bioquímica. Essa estabilização não apenas forma a pedra angular para um tratamento efetivo, mas também permite o manejo adequado dos sintomas e complicações correlatas. Ao prevenir e administrar as comorbidades associadas à acromegalia, a importância do monitoramento dos níveis de GH e IGF-1 se torna ainda mais crucial, garantindo, assim, a qualidade de vida do paciente e mitigando as potenciais complicações decorrentes da doença. De acordo com o PCDT vigente, os pacientes com acromegalia devem manter acompanhamento por toda a vida (mesmo após a cirurgia), pela possibilidade de recidiva da doença, com avaliações clínica e laboratorial trimestrais no primeiro ano e, após, ao menos anualmente.⁵²

Também relevante, temos o como objetivo secundário o controle do crescimento e do tamanho do adenoma hipofisário, que podem levar a sintomas por compressão (por exemplo, quiasma óptico), com a ressonância magnética de sela túrcica exercendo papel importante no acompanhamento terapêutico.⁵²

As opções terapêuticas disponíveis atualmente são a ressecção cirúrgica hipofisária, a farmacoterapia e, em último recurso, a radioterapia e a radiocirurgia estereotáxica.

A primeira linha do tratamento envolve a cirurgia de ressecção do adenoma hipofisário, por via transesfenoidal, cujo objetivo é equilibrar a máxima ressecção do tumor com a preservação da atividade secretória fisiológica da glândula,³ sendo realizada em 54-80% dos pacientes como medida inicial de tratamento.⁶⁶⁻⁶⁹ O procedimento, tecnicamente desafiador devido à dificuldade de acesso à glândula em razão de sua localização anatômica, requer, portanto, a atuação de neurocirurgiões habilitados e experientes.³

O alcance do êxito terapêutico na acromegalia varia significativamente, com uma influência substancial das particularidades do tumor em questão. Para os microadenomas bem circunscritos, a taxa de sucesso é estimada em 75-95%. No entanto, mesmo após sucesso operatório, cerca de 30% dos pacientes não conseguem obter o controle bioquímico da secreção hormonal.^{3,70} Por outro lado, a taxa de sucesso cai para cerca de 40 a 68% em macroadenomas não invasivos. De forma preocupante, aproximadamente 65% dos adenomas secretores de GH são classificados como macroadenomas invasivos, o que representa um desfecho cirúrgico menos favorável, com taxa de sucesso estimada em apenas 50%.^{3,71} Estudos observacionais retrospectivos conduzidos na República Tcheca, Estados Unidos, Brasil, Japão e México encontraram que 39 a 77% desses casos não alcançam a normalização desejada dos níveis séricos de GH e IGF-1.^{32,68,72-74} Nesse sentido, a principal desvantagem do tratamento cirúrgico decorre da persistência de hipersecreção de GH pós-operatória³ em proporção relevante dos pacientes com acromegalia. Além disso, é importante mencionar que o procedimento é contraindicado para pacientes com DM2 não controlada ou cardiomiopatia severa e para indivíduos em idade avançada.⁷⁵

Para pacientes que apresentaram resposta inadequada pós-tratamento cirúrgico ou aos quais a cirurgia fora contraindicada, a farmacoterapia compreende uma opção de tratamento de segunda linha a longo prazo. Os fármacos disponíveis para o manejo da acromegalia são organizados em 3 classes: ligantes do receptor da somatostatina (LRS) de primeira geração ou análogos da somatostatina; agonistas dopaminérgicos; e antagonistas do receptor de GH (GHRA).

Os LRS de primeira geração clinicamente disponíveis atualmente são a octreotida e a lanreotida, análogos da somatostatina cujos mecanismos de ação são semelhantes e envolvem a interação com receptores SSTR, em especial os subtipos 2 e 5. A interação de ligantes com o SSTR promove inibição da via da adenilato-ciclase e de sua consequente cascata de sinalização intracelular, promovendo efeitos inibitórios³ sobre a indução de síntese e secreção de GH pelo GHRH,^{3,76} a replicação celular dos somatotropos,³ a afinidade do GHR ao GH, a síntese de IGF-1 no hepatócito^{3,77} e os hormônios insulina e glucagon. O SSTR₂ atua de forma cooperativa com o SSTR₅ na supressão da secreção de GH e ACTH e, por conta disso, é observada maior eficácia em fármacos capazes de ativar ambos os receptores.^{3,78-81} Tanto a octreotida quanto a lanreotida ligam-se com afinidade alta ao SSTR₂ e reduzida ao SSTR₅ e são administrados a partir de aplicações diárias ou semanais de

injeções intramusculares.^{3,82} Estudos demonstraram não haver discrepância quanto à segurança e efetividade entre os fármacos, sendo essa estimada em 40-70%.^{3,83} Quanto ao efeito sobre o crescimento tumoral hipofisário, a administração de LRS está associada à redução do seu volume: aproximadamente 75% dos pacientes apresentam redução de mais de 20% do volume tumoral.^{3,84} Entretanto, essa terapia pode apresentar efeitos colaterais, como o desenvolvimento de colelitíase assintomática e de distúrbios gastrointestinais passageiros, bradicardia sinusal³ e, segundo uma meta-análise de 31 estudos, redução dos níveis plasmáticos de insulina no jejum.^{3,85} Uma alternativa farmacológica em avaliação é o pasireotida, LRS de segunda geração capaz de ligar-se com alta afinidade ao SSTR₁, SSTR₂, SSTR₃ e SSTR₅ — apresentando afinidade 30 a 40 vezes maior ao SSTR₅, quando comparado aquela encontrada nos LRS de primeira geração —, em especial no manejo de adenomas secretores de GH resistentes a octreotida.³ Administrado a partir de injeções intramusculares mensais, o pasireotida apresenta potencial de inibir a secreção de GH e IGF-1, a partir da interação com o SSTR₂ e SSTR₅, a proliferação celular e a ativação de células imunes, além de promover a apoptose, responsável pela redução do volume tumoral hipofisário observada em estudos clínicos.^{86,87} Sua utilização pode ser realizada como terceira linha terapêutica, nos casos de pacientes não responsivos ou não candidatos ao tratamento cirúrgico e farmacológico com os LRS de primeira geração, ou quarta linha, em pacientes não responsivos à cirurgia e aos fármacos LRS de primeira geração e os agonistas dopaminérgicos.

Os agonistas dopaminérgicos, como o cabergolina e o bromocriptina, são utilizados *off-label* no tratamento de acromegalia e atuam inibindo a secreção de prolactina. A cabergolina atua ligando-se ao receptor de dopamina 2 (D2R), expresso em alguns somatotropos, e, quando combinados à LRS de primeira geração, promovem a estabilização bioquímica em 52% dos pacientes.⁸⁸ Contudo, esse fármaco é contraindicado para pacientes com hipertensão não controlada e/ou histórico de distúrbios valvares cardíacos ou fibróticos pulmonares, pericárdicos ou retroperitoneais⁸⁹ e pode apresentar efeitos associados, como náusea e cefaleia.^{88,89} Além disso, seu uso no manejo da acromegalia não está atualmente aprovado em bula, visto não haver evidência adequada de sua segurança e efetividade até o momento.

Outra alternativa de terapia de terceira geração é o pegvisomanto. Esse fármaco é um GHRA, e atua ligando-se ao receptor de GH, impedindo assim a sua interação com o GH

secretado e sua consequente sinalização celular.^{90,91} Esse mecanismo de ação resulta na redução dos níveis séricos de IGF-1. Todavia, estudos observacionais apontam que a estabilização dos níveis de IGF-1 identificada em estudos intervencionais não é constatada na prática clínica e, ao contrário do que ocorre com os agonistas dopaminérgicos, a administração combinada de pegvisomanto e LRS não é capaz de equilibrar os níveis de IGF-1 em mais de 30% dos pacientes.⁹² Ademais, o uso de pegvisomanto pode promover aumento do crescimento tumoral,^{90,91} apresentar efeitos associados, como cefaleia, infecção e dor,⁹³ e causar toxicidade hepática.^{90,91} Digno de nota, o pegvisomanto não está disponível no SUS, tendo sua incorporação avaliada e negada em três ocasiões distintas pela CONITEC.⁹⁴⁻⁹⁶

Por fim, a radioterapia (RT), conduzida nas modalidades convencional e radiocirurgia,¹⁵ é recomendada como terapia de segunda ou terceira linha no manejo da acromegalia. A RT convencional promove remissão bioquímica em cerca de 50% dos pacientes com acromegalia depois de 10 anos^{3,97-99} e, segundo um estudo, redução dos níveis de GH em 77% dos 884 pacientes em até 20 anos. Nessa perspectiva, a principal desvantagem dessa terapia é, portanto, o tempo relativamente longo de latência até a remissão do tumor e o retorno dos níveis de GH aos parâmetros fisiológicos, bem como os riscos envolvidos à exposição à radiação.³ Além disso, identificou-se em aproximadamente 50% dos pacientes danos hipofisários residuais em 10 anos, expressos na forma de deficiência de TSH (27% dos casos), de FSH/LH (18%) e de ACTH (15%).^{3,97} Já a radiocirurgia estereotáxica é uma possibilidade para o manejo apenas de pacientes com tumor de tamanho reduzido, menor que 3 cm de diâmetro, e que esteja situado distante do trato óptico. Essa terapia é efetiva na redução dos níveis plasmáticos de GH em 5 anos após o tratamento em cerca de 50% dos pacientes.³ Suas desvantagens são a limitação quanto à efetividade em tumores maiores, a possibilidade de remissão após 24-36 meses e o desenvolvimento subsequente de falência hipofisária.^{3,100} Por conta disso, a RT tem efeito comprometedor quanto a qualidade de vida dos pacientes com acromegalia.

1.6. Necessidades não atendidas

No que tange às alternativas de tratamento, o manejo da acromegalia ainda apresenta carências e limitações.

A principal medida terapêutica compreende o procedimento cirúrgico de ressecção do adenoma hipofisário, com vistas à promoção da normalização dos níveis de GH e de IGF-1. Contudo, esse controle bioquímico não é obtido em cerca de 30% dos pacientes submetidos à cirurgia.^{3,101}

Quanto à segunda linha terapêutica disponível, cerca de 40% dos pacientes que utilizam LRS de primeira geração também não atingem controle bioquímico. Uma alternativa de redução dos níveis séricos de GH e IGF-1 seria o uso *off-label* do cabergolina, agonista dopaminérgico, cuja eficácia no manejo da acromegalia não está comprovada.

A terceira linha terapêutica compreende a radioterapia ou a farmacoterapia com o uso de GHRA, como o pegvisomanto, ou de LRS de segunda geração, como o pasireotida, medicamentos que não estão disponibilizados, por protocolo, aos pacientes do SUS.

A radioterapia é marcada por representar riscos, devido à radiação, e por promover redução da qualidade de vida, por aumento de dor e desconforto e de sintomas de ansiedade severa e depressão.^{75,102–104} Essa terapia pode induzir controle bioquímico 10-15 anos após a sua realização⁷⁵ ou até mesmo causar remissão dos níveis patológicos de GH e IGF-1, como observado em 50% dos pacientes submetidos à RT convencional.^{3,97–99} Já o uso do pegvisomanto é limitado quanto a sua capacidade de redução dos níveis de GH, mesmo quando combinado com LRS,⁹² e representa potencialmente um risco de indução do crescimento tumoral, o que exige monitoramento desses pacientes — e, conseqüentemente, demanda mais recursos do sistema de saúde.^{90,91} Atualmente no Brasil, as alternativas terapêuticas para pacientes com acromegalia disponíveis no SUS são apenas os LRS de primeira geração (octreotida e lanreotida) e o agonista dopaminérgico cabergolina,^{32,52} o que torna as demais alternativas farmacológicas inacessíveis aos pacientes inteiramente dependentes do SUS.

Nesse cenário, a não obtenção de controle bioquímico a partir desses tratamentos revela seu insucesso e sua insuficiência no tratamento efetivo dos pacientes com acromegalia, haja vista a importância dessa normalização para redução das comorbidades e das taxas de mortalidade e para melhoria na qualidade de vida.^{69,105–107}

Dessa forma, faz-se necessária a avaliação de alternativas farmacológicas, como o pasireotida — LRS de segunda geração, indicado para pacientes não responsivos às terapias anteriores, que apresenta potencial de controle bioquímico, devido a sua alta afinidade aos receptores que promovem inibição à secreção de GH e IGF-1, e de redução do volume

tumoral hipofisário, fator etiológico da grande parte dos casos da doença — e da possibilidade de sua disponibilização no sistema de saúde para o tratamento adequado e eficaz da acromegalia.

2. Descrição da tecnologia



2.1. Ficha técnica

Condição: Acromegalia

Princípio ativo: Pamoato de pasireotida

Nome comercial: Signifor® LP

Apresentação: 10mg, 20 mg, 30mg, 40 mg e 60 mg em embalagens contendo 1 frasco-ampola com pó para suspensão injetável, 1 seringa preenchida com diluente, 1 agulha para injeção com dispositivo de segurança e 1 adaptador para o frasco. Estão em comercialização atualmente apenas as apresentações de 20mg, 40mg e 60mg.

Detentor do registro: Recordati Rare Diseases

Fabricante: Recordati AG Rare Diseases Branch, Basel – Suíça e Synergy Health Däniken AG, Däniken, Suíça

Indicação aprovada na ANVISA: Pasireotida é indicado 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 análogos da somatostatina. Pasireotida reduz os sintomas de acromegalia, que inclui dor de cabeça, transpiração excessiva, dormência das mãos e dos pés, cansaço, e dor nas articulações.

Pasireotida é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Cushing para os quais a cirurgia não é considerada uma opção ou não foi curativa.

Indicação proposta pelo demandante: Terceira linha de tratamento de acromegalia, sendo indicado para pacientes que não responderam ao tratamento cirúrgico (ou com contraindicação para o mesmo) e tratamento farmacológico otimizado, com análogos da somatostatina (octreotida ou lanreotida).

Posologia e forma de administração:

Posologia

A dose inicial recomendada de Pasireotida é de 40 mg administrada por injeção intramuscular profunda a cada quatro semanas. A dose pode ser aumentada até um

máximo de 60 mg em pacientes cujos níveis de hormônio de crescimento (GH) e/ou de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) não estiverem totalmente controlados depois de três meses de tratamento com Signifor® LP com 40 mg. O tratamento de suspeitas de reações adversas ou resposta excessiva ao tratamento (IGF-1 < limite inferior do normal) pode exigir a redução temporária da dose de Pasireotida. A dose pode ser reduzida, temporária ou permanentemente, em decréscimos de 20 mg.

Forma de administração

O pamoato de pasireotida deve ser administrado somente por injeção intramuscular profunda por um profissional da saúde treinado. Deve-se preparar a suspensão de pasireotida imediatamente antes da administração apenas. O local das injeções intramusculares repetidas deve ser alternado entre o músculo glúteo esquerdo e direito.

Contraindicações: Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C). Pasireotida também é contraindicado em caso de hipersensibilidade ao pamoato de pasireotida ou a qualquer um dos componentes da formulação.

Populações Especiais:

- Pacientes geriátrico (65 anos de idade ou mais)

A idade não é uma covariante significativa na análise farmacocinética da população de pacientes com acromegalia. Os dados referentes aos pacientes com acromegalia com mais de 65 anos de idade são limitados, mas não sugerem nenhuma diferença clinicamente importante de segurança e eficácia em relação aos pacientes mais jovens.

- Pacientes pediátricos

Não foram realizados estudos com pacientes pediátricos.

- Pacientes com insuficiência renal

O clearance (depuração) renal teve uma contribuição pequena na eliminação da pasireotida em humanos. Em um estudo clínico com administração de uma dose única de 900µg de pasireotida, como Pasireotida, em indivíduos com função renal deficiente, a insuficiência renal leve, moderada ou grave, ou falência renal terminal não tiveram um impacto significativo sobre a farmacocinética de pasireotida. A função renal (clearance (depuração)

de creatinina e taxa de filtração glomerular estimada) não é uma covariante na análise farmacocinética da população. Portanto, não se prevê que a função renal venha a afetar de maneira significativa os níveis circulantes de pasireotida.

- Pacientes com insuficiência hepática

Em um estudo clínico com administração de dose única de 600µg de diaspartato de pasireotida administrada na forma de subcutâneo (Upelior®) em indivíduos com insuficiência da função hepática, os indivíduos com insuficiência hepática moderada e grave (Child-Pugh B e C) apresentaram exposições significativamente mais elevadas do que os indivíduos com função hepática normal. Houve aumento de 60% e 79% na AUCinf, aumento de 67% e 69% na C_{máx} e diminuição de 37% e 44% no CL/F, respectivamente, nos grupos com insuficiência hepática moderada e grave em relação ao grupo de controle.

- Dados demográficos

As análises farmacocinéticas da população de pasireotida administrada na forma de pamoato de pasireotida sugerem que raça, sexo e peso corporal não exercem influência clinicamente relevante nos parâmetros farmacocinéticos. Não há necessidade de ajustes de dose em relação aos parâmetros demográficos.

Eventos adversos: O perfil de segurança do pamoato de pasireotida é consistente com a classe de análogos da somastatina, exceto pelo grau e frequência mais elevada de distúrbios do metabolismo da glicose. A avaliação de segurança baseou-se em 491 pacientes com acromegalia que receberam pasireotida (419 pacientes receberam pasireotida e 72 receberam Upelior® subcutâneo) em estudos de fase I, II e III. Na Tabela 1 estão listadas as reações adversas observadas em estudos clínicos de acromegalia.

Tabela 1: Reações adversas ao medicamento nos estudos de fase III para acromegalia.

Reações adversas	Fase central e de extensão do estudo C2305 (duração média de exposição de 75 semanas) Pacientes sem tratamento clínico prévio	Fase central do estudo C2402 (duração média de exposição de 24 semanas) Pacientes com controle inadequado		Categoria de frequência
	Pasireotida 40 mg ^a n = 178	Pasireotida 40 mg N = 63	Pasireotida 40 mg N = 62	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia	4 (2,2)	2 (3,2)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios endócrinos				
Insuficiência adrenal ^b	2 (1,1)	1 (1,6)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Hiperglicemia	50 (28,1)	21 (33,3)	18 (29,0)	Muito comum
Diabetes mellitus	35 (19,7)	12 (19,0)	16 (25,8)	Muito comum
Tolerância à glicose diminuída	3 (1,7)	1 (1,6)	3 (4,8)	Comum
Diminuição de apetite	6 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso				
Tontura	12 (6,7)	4 (6,3)	1 (1,6)	Comum
Cefaleia	9 (5,1)	1 (1,6)	1 (1,6)	Comum
Distúrbios cardíacos				
Bradicardia sinusal ^c	16 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Prolongamento do QT	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	59 (33,1)	7 (11,1)	12 (19,4)	Muito comum
Dor abdominal	23 (12,9)	4 (6,3)	3 (4,8)	Muito comum
Distensão abdominal	17 (9,6)	1 (1,6)	0 (0,0)	Comum
Náusea	15 (8,4)	1 (1,6)	2 (3,2)	Comum
Vômito	7 (3,9)	1 (1,6)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios hepatobiliares ^d				
Colelitíase	55 (30,9)	6 (9,5)	7 (11,3)	Muito comum
Colecistite ^e	5 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	Comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	28 (15,7)	1 (1,6)	4 (6,5)	Muito comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Reação no local da injeção	14 (7,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	Comum
Fadiga	8 (4,5)	1 (1,6)	2 (3,2)	Comum

Laboratoriais			
Aumento de creatinofosfoquinase sérica	17 (9,6)	0 (0,0)	1 (1,6) Comum
Aumento da glicemia	15 (8,4)	3 (4,8)	4 (6,5) Comum
Aumento da alanina aminotransferase ^f	10 (5,6)	0 (0,0)	1 (1,6) Comum
Aumento da aspartato aminotransferase ^f	7 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0) Comum
Aumento da gamaglutamiltransferase ^f	0	0 (0,0)	0 (0,0) Comum
Aumento da hemoglobina glicosilada	10 (5,6)	0 (0,0)	2 (3,2) Comum
Aumento da lipase	8 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0) Comum
Aumento da amilase sérica	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0) Comum

^a Foi permitido o aumento da dose até 60 mg de pasireotida após os primeiros três ou seis meses de tratamento (estado estável alcançado) se os parâmetros bioquímicos demonstraram um nível médio de GH $\geq$ 2,5 microgramas/L e/ou IGF-1 > LSN (relacionado a idade e ao sexo).

^b Insuficiência adrenal também inclui hipocortisolismo.

^c Bradicardia sinusal também inclui os seguintes bradicardia.

^d Colestase foi reportada na doença de Cushing, apesar de não reportada nestes estudos clínicos de acromegalia.

^e Colecistite também inclui Colecistite aguda.

^f Aumento das transaminases inclui: aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gamaglutamilaminotransferase e aumento de transaminases. Tempo de protrombina prolongado foi relatado em estudos clínicos.

Fonte: Novartis Pharma, 2021.¹⁰⁸

3. Revisão sistemática da literatura



3.1. Objetivo

O objetivo é apresentar, utilizando metodologia de revisão sistemática da literatura, revisão dos dados publicados de eficácia e segurança de pasireotida no tratamento de pacientes com acromegalia.

A pergunta de pesquisa, estruturada no formato PICO (população, intervenção, comparador, desfecho), é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.

P (população)	Pacientes com acromegalia, refratários ao tratamento convencional
I (intervenção)	Pasireotida
C (comparador)	Análogos da somatostatina, cabergolina e ausência de tratamento
O (desfecho)	Primário: Resposta bioquímica (níveis de GH e IGF-I) Secundários: qualidade de vida, tamanho tumoral e eventos adversos (ex. hiperglicemia)

GH: hormônio de crescimento; IGF-1: fator de crescimento tipo insulina I.

Fonte: Elaboração própria.

3.2. Metodologia

3.2.1. Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane CENTRAL e LILACS, no dia 17 de julho de 2023. A estratégia de busca foi ampla, incluindo apenas termos relacionados à doença e o tratamento de interesse. Não foram incluídos filtros de delineamento de estudo ou restrições de data e idioma de publicação. As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas na Tabela 3. Listas de referências de revisões sistemáticas de interesse, identificadas na busca na literatura, também foram revisadas.

Além disso, foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov, com estratégia de busca semelhante (Tabela 3), para identificar estudos não identificados na busca em bases de dados ou estudos em condução.

Tabela 3: Estratégias de busca completas.

Identificador	Estratégia	Hits
	MEDLINE (via PubMed)	
#1 Acromegalia	"Acromegaly"[Mesh] OR "Acromegaly" OR "Somatotropin Hypersecretion Syndrome (Acromegaly)" OR "Hypersecretion Syndrome, Somatotropin (Acromegaly)" OR "Hypersecretion Syndromes, Somatotropin (Acromegaly)" OR "Somatotropin Hypersecretion Syndromes (Acromegaly)" OR "Syndrome, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly)" OR "Syndromes, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly)" OR "Inappropriate GH Secretion Syndrome (Acromegaly)" OR "Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome (Acromegaly)" OR "Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma"[Mesh] OR "Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma" OR "GH-Secreting Pituitary Adenoma" OR "GH Secreting Pituitary Adenoma" OR "GH-Secreting Pituitary Adenomas" OR "Pituitary Adenomas, GH-Secreting" OR "Pituitary Adenoma, GH-Secreting" OR "Pituitary Adenoma, GH Secreting" OR "Pituitary Growth Hormone-Secreting Adenoma" OR "Pituitary Growth Hormone Secreting Adenoma" OR "Somatotroph Adenoma" OR "Adenoma, Somatotroph" OR "Adenomas, Somatotroph" OR "Somatotroph Adenomas" OR "Acromegaly Due To Pituitary Adenoma" OR "Pituitary Adenoma, Growth Hormone-Secreting" OR "Pituitary Adenoma, Growth Hormone Secreting" OR "Somatotrophinoma, Familial" OR "Isolated Familial Somatotropinoma" OR "Somatotropinoma, Familial Isolated" OR "Growth hormone-releasing hormone" OR "Growth Hormone"	83.420
#2 Pasireotida	"pasireotide" [Supplementary Concept] OR "pasireotide" OR "cyclo((4R)-4-(2-aminoethylcarbamoxyloxy)-L-prolyl-L-phenylglycyl-d-tryptophyl-L-lysyl-4-o-benzyl-L-tyrosyl-L-phenylalanyl-)" OR "SOM-230" OR "SOM 230" OR "SOM230" OR "Signifor" OR "Signifor LAR" OR "Signifor long-acting repeatable"	731
#4	#1 AND #2	245
	Embase	
#1 Acromegalia	('acromegaly'/exp OR 'acromegalia' OR 'acromegalism' OR 'acromegaly' OR 'akromegalia' OR 'megalakria' OR 'growth hormone secreting adenoma'/exp OR 'gh producing adenoma' OR 'gh producing adenomas' OR 'gh producing pituitary adenoma' OR 'gh producing pituitary adenomas' OR 'gh producing pituitary tumor' OR 'gh producing pituitary tumors' OR 'gh producing pituitary tumour' OR 'gh producing pituitary tumours' OR 'gh producing tumor' OR 'gh producing tumors' OR 'gh producing tumour' OR 'gh producing tumours' OR 'gh secreting adenoma' OR 'gh secreting adenomas' OR 'gh secreting pituitary adenoma' OR 'gh secreting pituitary adenomas' OR 'gh secreting pituitary tumor' OR 'gh secreting pituitary tumors' OR 'gh secreting pituitary tumour' OR 'gh secreting pituitary tumours' OR 'gh secreting tumor' OR 'gh secreting tumors' OR 'gh secreting tumour' OR 'gh secreting tumours' OR 'growth hormone producing adenoma' OR 'growth hormone producing adenomas' OR 'growth hormone producing pituitary adenoma' OR 'growth hormone producing pituitary adenomas' OR 'growth hormone producing pituitary tumor' OR 'growth hormone producing pituitary tumors' OR 'growth hormone producing pituitary tumour' OR 'growth hormone producing pituitary tumours' OR 'growth hormone producing tumor' OR 'growth hormone producing tumors' OR 'growth hormone producing tumour' OR 'growth hormone producing tumours' OR 'growth hormone secreting adenoma' OR 'growth hormone secreting adenomas' OR 'growth hormone secreting pituitary adenoma' OR 'growth hormone secreting pituitary adenomas' OR 'growth hormone secreting pituitary tumor' OR 'growth hormone secreting pituitary tumors' OR 'growth hormone secreting pituitary tumour' OR 'growth hormone secreting pituitary tumours' OR 'growth hormone secreting tumor' OR 'growth hormone secreting tumors' OR 'growth hormone secreting tumour' OR 'growth hormone secreting tumours')	19.209

	hormone secreting tumours' OR 'growth hormone-secreting pituitary adenoma' OR 'somatotroph adenoma' OR 'somatotroph adenomas' OR 'somatotropinoma' OR 'somatotropinomas')	
#2 Pasireotida	('pasireotide'/exp OR 'cyclo [4 (2 aminoethylcarbamoxyloxy) prolylphenylglycyl dextro tryptophyllsyl 4 o benzyltyrosylphenylalanyl]' OR 'pasireotide' OR 'pasireotide diaspertate' OR 'pasireotide pamoate' OR 'signifor' OR 'signifor lar' OR 'signifor lar kit' OR 'som 230' OR 'som-230' OR 'som230')	2.181
#4	#1 AND #2	620
Cochrane CENTRAL		
#1	MeSH descriptor: [Acromegaly] explode all trees	303
#2	Acromegaly	524
#3	MeSH descriptor: [Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma] explode all trees	14
#4	Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma	24
#5 Pasireotida	(pasireotide) OR (SOM-230) OR (SOM 230) OR (SOM230) OR (Signifor) OR (Signifor LAR) OR (Signifor long-acting repeatable)	229
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4	530
#10	#8 AND #5	63
Lilacs		
#1	(Acromegalia OR Acromegaly OR "Adenoma Hipofisário Secretor de Hormônio do Crescimento") AND (Pasireotide OR Signifor)	1
ClinicalTrials		
#1	(Acromegaly) OR (Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma) AND (pasireotide) OR (SOM-230) OR (SOM 230) OR (SOM230) OR (Signifor)	11

Fonte: elaboração própria.

3.2.2. Seleção dos estudos

Após a remoção de duplicatas, os artigos identificados através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados através de leitura de títulos e resumos. Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. Aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão. O processo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes.

Os critérios de inclusão foram: estudos de intervenção, comparados ou não, avaliando a eficácia e/ou segurança de pasireotida em comparação aos análogos da somatostatina, cabergolina ou ausência de tratamento, em pacientes com acromegalia (sem controle bioquímico adequado), publicados no formato de texto completo ou resumo de congresso em inglês, português, espanhol ou italiano. Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação.

3.2.3. Extração dos dados, descrição dos artigos incluídos e análise dos dados

Primeiramente, os artigos incluídos foram descritos de maneira narrativa. Essa descrição foi realizada por um revisor e conferida por segundo revisor. Adicionalmente, foi realizada metanálise para os desfechos de maior relevância clínica: controle bioquímico, qualidade de vida, diabetes mellitus, episódios de hiperglicemia e eventos adversos graves. Para essas análises, foi utilizado o maior tempo de seguimento de cada estudo e incluídos apenas os braços de tratamento com posologias indicadas em bula. Os dados foram extraídos por dois revisores independentes e discrepâncias foram resolvidas por consenso ou por terceiro revisor. Os dados necessários para a metanálise (para desfechos binários, número de eventos e tamanho da amostra; para desfechos contínuos, média e medidas de dispersão, como desvio padrão [DP], erro padrão [EP] e IC 95%), foram extraídos em tabela de extração no Microsoft Excel construída especificamente para a presente revisão. Se necessário para as análises, os dados de dispersão foram convertidos entre si ou imputados a partir da média dos outros estudos. Além disso, quando necessário, dados de imagens foram extraídos com o software WebPlotDigitizer, versão 4.3.¹⁰⁹ A extração de dados para metanálise foi feita por dois revisores de maneira independente.

As metanálises foram realizadas utilizando o modelo de efeitos aleatórios, com o método de Mantel-Haenszel para desfechos categóricos e método do inverso da variância para desfechos contínuos. Para desfechos contínuos, a medida de efeito utilizada foi a diferença bruta entre as médias (diferença de médias [DM]) quando todos os estudos incluídos realizaram a avaliação do desfecho com o mesmo instrumento ou a diferença padronizada entre as médias (diferença de médias padronizadas [DMP]) quando os estudos incluídos realizaram a avaliação do desfecho com instrumentos distintos. Para desfechos binários, as medidas de efeito utilizadas foram o risco relativo (RR) e diferença de risco (RD). Os resultados das metanálises são apresentados em conjunto com seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e medidas de heterogeneidade, como o I-quadrado (I^2). As análises foram conduzidas no software R (versão 4.1.0), pacote meta (versão 4.18-1).^{110,111}

3.2.4. Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta apropriada para cada delineamento, como *Cochrane RoB 2.0* para ensaios clínicos

randomizados¹¹² e *Joanna Briggs Checklist for Case Series* para estudos clínicos de braço único,¹¹³ Além disso, foi realizada avaliação da certeza da evidência para os desfechos primários através da metodologia GRADE.¹¹⁴

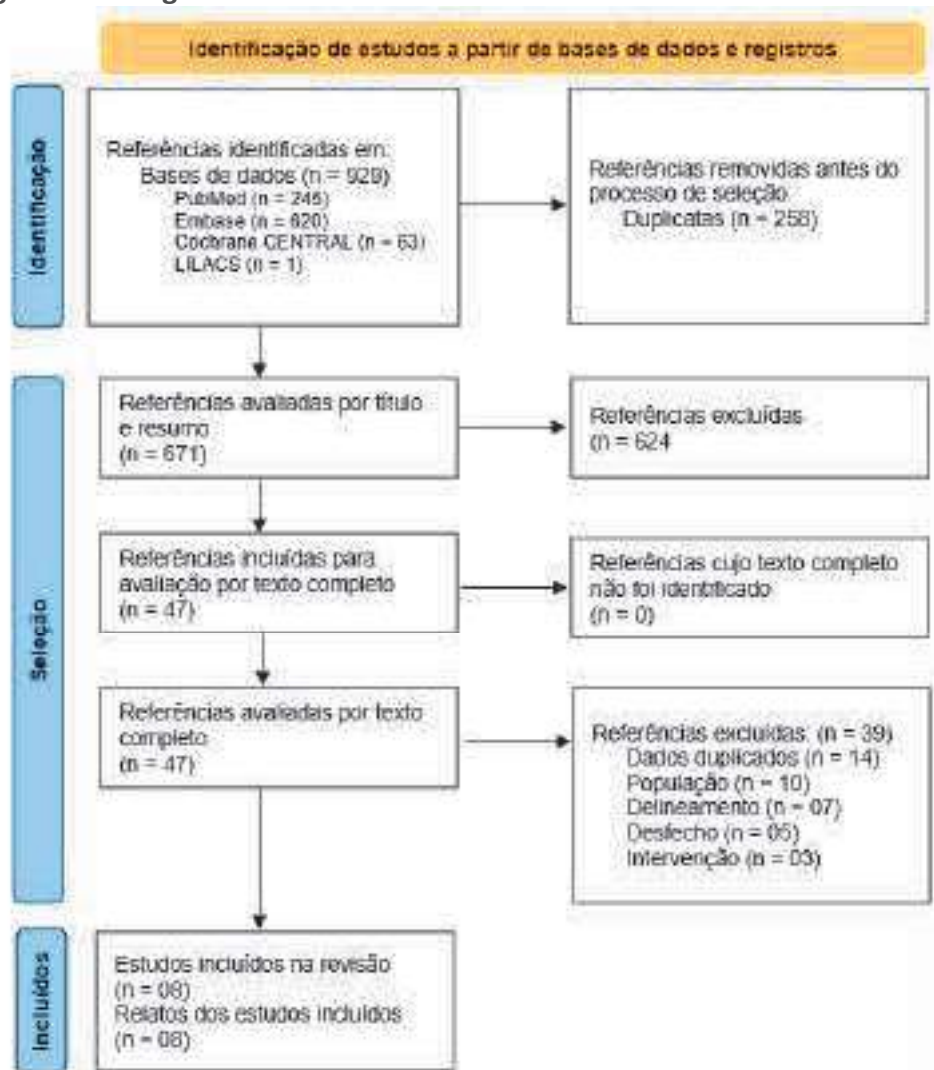
3.3. Resultados

3.3.1. Seleção e inclusão de estudos

A Figura 2 apresenta o fluxo de seleção dos estudos. Em busca na literatura, foram identificadas 929 referências únicas, das quais 47 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Ao final, oito estudos,^{115–122} foram incluídos na revisão: dois ECR controlado por placebo, dois estudos de extensão e quatro estudos não comparados (digno de nota, estudos que avaliam diferentes doses de pasireotida, sem grupo controle, foram classificados como estudos não comparados para o presente dossiê). A lista completa dos artigos excluídos, com motivo para exclusão, é apresentada no Apêndice 1.

A busca no portal ClinicalTrials.gov, resultou em 11 protocolos identificados, dos quais sete atenderiam aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática. Seis desses protocolos (NCT01995734, NCT02354508, NCT01137682, NCT00600886, NCT01673646, NCT00446082) são de estudos já incluídos nessa revisão, e o outro protocolo não possuía dados a serem incluídos e é apresentado na Tabela 4.

Figura 2: Fluxograma de inclusão de estudos.



Fonte: elaboração própria.

Tabela 4: Protocolos de interesse identificados no portal ClinicalTrials.gov.

Protocolo	Questão de pesquisa	Status atual Data prevista de finalização
NCT01794793	Delineamento: Ensaio clínico não randomizado P: Acromegalia I: Pasireotida (10mg, 20mg, 40mg e 60mg) C: sem comparador O: eventos adversos, porcentagem de pacientes com benefício clínico (cortisol urinário 24 horas)	Ativo, não recrutando

P: população; I: intervenção; C: comparador; O: desfechos;

Fonte: elaboração própria.

3.3.2. Sumário dos resultados

Na Tabela 5 estão apresentadas as características dos estudos incluídos.

Tabela 5: Principais características dos estudos incluídos.

Estudo	População	Delineamento	Intervenção (n)	Duração do estudo	Idade (anos)	Sexo masculino (n [%])	Cx prévia (n [%])
Bronstein et al., 2016 ¹¹⁵	Adultos com acromegalia que não alcançaram resposta bioquímica (GH ≥ 2,5 µg/L e/ou IGF-1 > acima do limite superior do normal) após 12 meses de tratamento com pasireotida ou octreotida.	Ensaio clínico não comparado - extensão (Colao et al., 2014) ¹²¹	Pasireotida 40 mg: 81	56 semanas	Pasireotida 40 mg: 45 (24 a 85)	Pasireotida 40 mg: 43 (53,1)	Pasireotida 40 mg: 35 (43,2)
			Octreotida 20 mg: 38		Octreotida 20 mg: 48,5 (25 a 64)	Octreotida 20 mg: 16 (42,1)	Octreotida 20 mg: 10 (26,3)
Colao et al., 2014 ¹²¹	Adultos com acromegalia (GH > 5 µg/L ou GH nadir ≥ 1 g/L após um teste oral de tolerância à glicose e IGF-1 acima do limite superior do normal) não controlada e que não receberam medicamento previamente.	ECR	Pasireotida 40 mg: 176	56 semanas	Pasireotida 40 mg: 46 (18 a 80)	Pasireotida 40 mg: 85 (48,3)	Pasireotida 40 mg: 71 (40,3)
			Octreotida 20 mg: 182		Octreotida 20 mg: 45 (19 a 85)	Octreotida 20 mg: 87 (47,8)	Octreotida 20 mg: 80 (44,0)
Colao et al., 2020 ¹¹⁶	Adultos com acromegalia que não alcançaram resposta bioquímica (GH ≥ 2,5 µg/L e/ou IGF-1 > acima do limite superior do normal) após 24 semanas de tratamento com pasireotida ou controle (lanreotida ou octreotida).	Ensaio clínico não comparado - extensão (PAOLA)	Pasireotida 60 mg: 54	24 semanas		-	-
			Pasireotida 40 mg: 57				
ACCESS ¹²⁰	Adultos com acromegalia (GH > 1 µg/mL e IGF-1 acima de 1,3 x o limite superior do normal) não controlada, que não foram submetidos à cirurgia, e pontuação de <i>status</i> de desempenho de Karnofsky > 60	Ensaio clínico não comparado	Pasireotida 40 mg: 44	Média: 37,6 semanas	Pasireotida 40 mg: 45,5 (14,5)	Pasireotida 40 mg: 19 (43,2)	Pasireotida 40 mg: 36 (81,8)
Gadelha et al., 2020 ¹¹⁸	Adultos com acromegalia (GH > 1 µg/mL e IGF-1 acima de 1,3 x o limite superior do normal) não controlada com o uso de octreotida (30 ou 40 mg/28 dias) ou lanreotida Autogel (120 mg/28 dias) por ≥ 3 meses de tratamento.	Ensaio clínico não comparado	Pasireotida 40 mg: 123	36 semanas (com fase de extensão por mais 36 semanas)	Pasireotida 40 mg: 46 (18 a 80)	Pasireotida 40 mg: 61 (49,6)	-

PAOLA¹¹⁹	Adultos com acromegalia (GH > 2,5 µg/L ou GH nadir ≥ 1 g/L após um teste oral de tolerância à glicose e IGF-1 acima de 1,3 x o limite superior do normal) não controlada.	ECR	24 semanas	Pasireotida 60 mg (65) Pasireotida 40 mg (65) Lanreotida ou octreotida (68)	Pasireotida 60 mg: 45 (20 a 83) Pasireotida 40 mg: 46 (18 a 80) Octreotida ou lanreotida: 46,5 (18 a 74)	Pasireotida 60 mg: 30 (46) Pasireotida 40 mg: 27 (42) Octreotida ou lanreotida: 30 (44)	Pasireotida 60 mg: 41 (63) Pasireotida 40 mg: 50 (77) Octreotida ou lanreotida: 41 (60)
Petersen et al., 2014¹¹⁷	Adultos com acromegalia (GH > 5 µg/L ou GH nadir ≥ 1 g/L após um teste oral de tolerância à glicose e IGF-1 acima do limite superior do normal).	ECR ¹	12 semanas	Pasireotida 60 mg (n=13) Pasireotida 40 mg (n=12) Pasireotida 20 mg (n=10) ²	Pasireotida 60 mg: 46,5 (27 a 65) Pasireotida 40 mg: 45,0 (25 a 62) Pasireotida 20 mg: 45,8 (28 a 62)	Pasireotida 60 mg: 7 (53,8) Pasireotida 40 mg: 9 (75,0) Pasireotida 20 mg: 7 (70,0)	Pasireotida 60 mg: 6 (46,1) Pasireotida 40 mg: 7 (58,3) Pasireotida 20 mg: 5 (50,0)
Tahara et al., 2017¹²²	Adultos com acromegalia (GH > 5 µg/L ou GH nadir ≥ 1 g/L após um teste oral de tolerância à glicose e IGF-1 acima do limite superior do normal) não controlada, que não foram tratados clinicamente com medicamento ou não controlados com uso de análogos da somatostatina ou agonistas da dopamina.	ECR ¹	56 semanas	Pasireotida 60 mg (n=11) Pasireotida 40 mg (n=11) Pasireotida 20 mg (n=11) ²	Pasireotida 60 mg: 46,0 (31,0 a 79,0) Pasireotida 40 mg: 50,0 (32,0 a 73,0) Pasireotida 20 mg: 64,0 (35,0 a 66,0)	Pasireotida 60 mg: 9 (81,8) Pasireotida 40 mg: 4 (36,4) Pasireotida 20 mg: 7 (63,6)	Pasireotida 60 mg: 10 (90,9) Pasireotida 40 mg: 10 (90,9) Pasireotida 20 mg: 9 (81,8)

¹: Apesar de ser ECR, comparava apenas diferentes doses de pasireotida, assim, o estudo foi considerado e descrito como uma série de casos (estudo de intervenção não comparado).

²: Grupo não considerado na descrição de resultados por consistir em posologia sem indicação em bula.

ECR: ensaio clínico randomizado.

GH: hormônio do crescimento.

IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1.

Mediana (intervalo interquartil).

Fonte: elaboração própria.

3.3.3. Evidência para eficácia e segurança de pasireotida em pacientes com acromegalia

Para avaliar a eficácia e a segurança do pasireotida em pacientes com acromegalia foi realizada metanálise considerando os desfechos de maior relevância clínica. Para essas análises, sempre que disponíveis, foram usados os dados dos estudos incluídos (apresentados na Tabela 5 e descritos na seção 3.3.4) considerando a posologia de pasireotida recomendada em bula e o maior tempo disponível para desfechos de eficácia e de segurança. Para metanálise, dois estudos incluídos^{119,121} apresentaram critérios de elegibilidade semelhantes entre si, exceto no que tange ao tratamento prévio com LRS. Nos dois estudos incluídos, pasireotida foi administrado em monoterapia e administrado a cada 28 dias.

3.3.3.1. Resposta bioquímica

A acromegalia possui a particularidade de possuir desfechos laboratoriais como desfecho de interesse. O objetivo terapêutico, conforme definição por diretrizes internacionais e pelo PCDT vigente de acromegalia, é a obtenção da resposta bioquímica, geralmente definida como concentração média de GH < 2,5 µg/L e normalização de IGF-1. A normalização dos níveis de GH e de IGF-1 resultam em normalização da função endócrina, assim modificando a história natural da doença.

Assim, para análise do desfecho resposta bioquímica, que contempla atingir GH de 2,5 µg/L e níveis normais de IGF-1 conforme valor de referência para sexo e idade, foi realizada metanálise incluindo dois estudos, totalizando 556 pacientes, sendo 306 no grupo pasireotida e 250 no grupo placebo. O tempo de seguimento do estudos de Colao et al., 2014¹²¹ foi de 52 semanas, e o estudo PAOLA¹¹⁹ apresentou resultados para 24 semanas de seguimento. Após o tratamento, o uso de pasireotida foi associado com aumento absoluto da probabilidade de o paciente atingir resposta bioquímica de 15,58% (IC 95% 10,14 a 21,03; $p < 0,0001$; qualidade da evidência alta; Figura 3), consistindo em um número necessário para tratar (NNT) de 6,4.

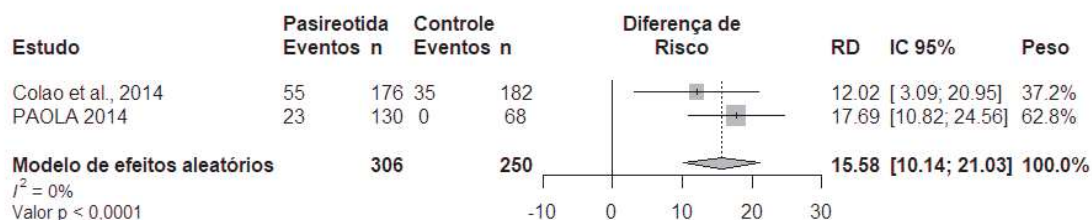
Digno de nota, nenhum paciente obteve resposta no estudo PAOLA com o tratamento controle (consistindo de lanreotida ou de octreotida). Esse fato é esperado uma vez que os pacientes recrutados no estudo estavam inadequadamente controlados em uso

de análogos da somatostatina. No caso do estudo de Colao et al., 2014, consistindo de pacientes sem tratamento clínico prévio, o benefício em termos absoluto foi semelhante ao estudo PAOLA.

A diferença na probabilidade de resposta do grupo controle nos dois estudos impede o uso do risco relativo como medida de síntese para a metanálise, sendo o uso de diferença de risco mais adequado. Os dois estudos indicam que, em termos absolutos, aproximadamente 15,5% obtêm resposta bioquímica com o uso de pasireotida em comparação com LRS (octreotida e lanreotida).

Reforçando esses achados, o estudo de Bronstein et al., 2016 consistiu em um estudo de extensão crossover do ECR publicado por Colao et al., 2014.^{115,121} Nesse estudo foram incluídos 81 pacientes que inicialmente foram randomizados para octreotida e passaram a utilizar pasireotida e 38 pacientes que migraram de pasireotida para octreotida. De forma similar ao estudo PAOLA, nenhum dos 38 pacientes não respondedores a pasireotida que migraram para octreotida obtiveram resposta bioquímica. Dos 81 pacientes não respondedores a octreotida, 14 (17,3%) obtiveram resposta com pasireotida após 12 meses de crossover.

Figura 3: Pacientes que atingiram resposta bioquímica da acromegalia após o período de intervenção de até 52 semanas.



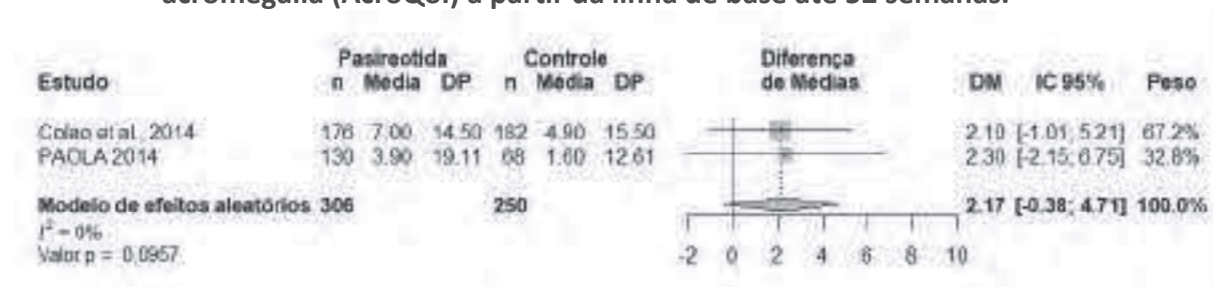
IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RD: diferença de risco.
Fonte: elaboração própria.

3.3.3.2. Qualidade de vida

O estudo de Bronstein et al., 2016, é um estudo de extensão crossover do ECR publicado por Colao et al., 2014. Considerando a população completa dos estudos, para o desfecho qualidade de vida a partir do questionário AcroQol, realizou-se metanálise com 556 pacientes, sendo 306 no grupo pasireotida e 250 no grupo placebo. O tempo de seguimento do estudo de Colao et al., 2014¹²¹ foi de 52 semanas, e o estudo PAOLA¹¹⁹

apresentou resultados para 24 semanas de seguimento. Após o tratamento, a pasireotida apresentou melhores resultados no questionário AcroQol em relação ao controle, contudo, sem apresentar diferença estatisticamente significativa (DM 2,17; IC 95% -0,38 a 4,71; $p = 0,0957$; Figura 4). A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa devido à presença de risco de viés decorrente da ausência de cegamento no estudo PAOLA, evidência indireta (um período de 6 a 12 meses de normalização bioquímica, conforme avaliado nos estudos, é insuficiente para repercutir em medidas clínicas do controle da doença);¹¹⁹ além da imprecisão pelo amplo intervalo de confiança.

Figura 4: Mudança na pontuação do questionário de qualidade de vida para pacientes com acromegalia (AcroQol) a partir da linha de base até 52 semanas.



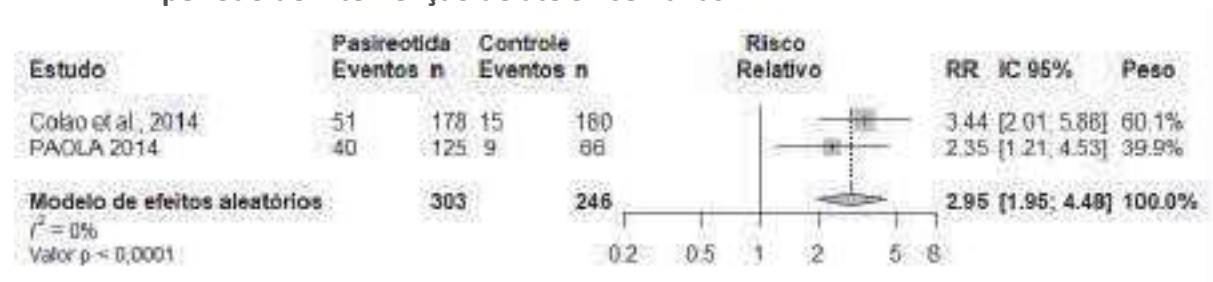
DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração própria.

3.3.3.3. Episódios de hiperglicemia

Para análise do desfecho incidência de hiperglicemia, que contempla o número de pacientes que apresentou pelo menos um episódio de elevação de glicemia durante o período de intervenção, foi realizada metanálise incluindo dois estudos, totalizando 549 pacientes, sendo 303 no grupo pasireotida e 246 no grupo placebo. O tempo de seguimento do estudo de Colao et al., 2014¹²¹ foi de 52 semanas, e o estudo PAOLA¹¹⁹ apresentou resultados para 24 semanas de seguimento. Após o tratamento, o uso de pasireotida foi associado ao aumento da ocorrência de um episódio de hiperglicemia (RR 2,95; IC 95% 1,95 a 4,48; $p < 0,0001$; Figura 5). A certeza da evidência foi classificada como baixa devido à presença de risco de viés decorrente da ausência de cegamento dos avaliadores e pacientes do estudo PAOLA;¹¹⁹ além da imprecisão pelo baixo número de eventos.

Figura 5: Pacientes que apresentaram pelo menos um episódio de hiperglicemia durante o período de intervenção de até 52 semanas.



RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração própria.

O uso de pasireotida esteve associado a um aumento no número de casos diagnosticados de DM2, contudo, a taxa descontinuação devido a eventos relacionados à glicemia foram baixos. No estudo Colao et al., 2014,¹²¹ 19% dos pacientes com o uso de pasireotida e 4% dos pacientes em uso de octreotida apresentaram DM2 como evento adverso ao longo dos 12 meses de estudo. Já no estudo PAOLA,¹¹⁹ os resultados mostram que há um aumento na prevalência de diabetes em 24 semanas de 16% no grupo pasireotida 40 mg e 24% no grupo de pasireotida 60 mg *versus* 8% no grupo controle. Quanto a descontinuação, no estudo Colao et. al, 2014 apenas 3% dos pacientes descontinuaram (6 pacientes; 3 por DM2, 2 por hiperglicemia e 1 por aumento na HbA1C), e no estudo PAOLA a descontinuação foi de 4% (5 pacientes; 1 por DM2 e 4 por hiperglicemia)

3.3.3.4. Eventos adversos

Em comparação ao controle ativo, o estudo PAOLA apresentou uma maior incidência de pelo menos um evento adverso no grupo pasireotida (58 [92%] pacientes com pasireotida 40 mg, 53 [85%] pacientes com pasireotida 60 mg e 49 [74%] pacientes com controle).¹¹⁹ Os eventos adversos mais comuns foram hiperglicemia (32,0% pacientes com pasireotida *versus* 14,0% com controle), diabetes (23,2% com pasireotida *versus* 8,0% com controle) e diarreia (17,6% com pasireotida *versus* 5,0% com controle).

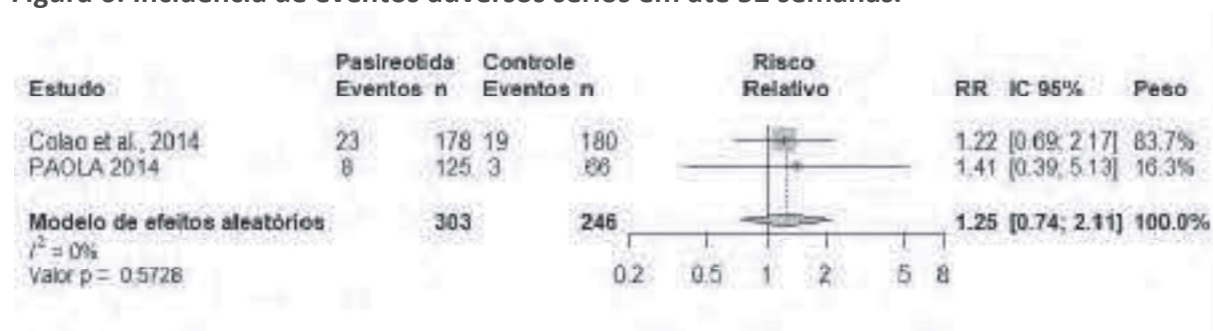
Já no estudo de Colao et al., 2014, os eventos adversos mais frequentes com pasireotida *versus* octreotida foram principalmente diarreia leve a moderada (39,3% *versus* 45,0%), coledolitíase (25,8% *versus* 35,6%), cefaleia (18,5% *versus* 25,6%) e hiperglicemia (28,7% *versus* 8,3%).¹²¹ A análise post hoc mostrou que a diferença na incidência de eventos adversos relacionados à hiperglicemia entre os braços de tratamento com pasireotida e

octreotida foi de 35,6% (IC 95%, 25,5% a 44,9%). A certeza da evidência foi classificada como moderada devido à presença de risco de viés decorrente da ausência de cegamento dos avaliadores e pacientes do estudo PAOLA.¹¹⁹

3.3.3.5. Eventos adversos graves

Considerando a população completa dos estudos, para o desfecho eventos adversos graves, foi realizada metanálise incluindo dois estudos, 549 pacientes, sendo 303 no grupo pasireotida e 246 no grupo placebo. O tempo de seguimento do estudo de Colao et al., 2014¹²¹ foi de 52 semanas, e o estudo PAOLA¹¹⁹ apresentou resultados para 24 semanas de seguimento. Em comparação ao controle, pasireotida não apresentou diferença para o risco de ocorrência de eventos adversos graves (RR 1,25; IC 95% 0,74 a 2,11; p = 0,57; Figura 6). A certeza da evidência foi classificada como baixa devido à presença de risco de viés decorrente da ausência de cegamento dos avaliadores e pacientes do estudo PAOLA;¹¹⁹ além da imprecisão pelo baixo número de eventos e amplo intervalo de confiança.

Figura 6: Incidência de eventos adversos sérios em até 52 semanas.



IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.
Fonte: elaboração própria.

3.3.3.6. Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE é apresentada na Tabela 6, considerando a população geral dos estudos, para os desfechos resposta bioquímica ($\text{GH} \geq 2,5 \mu\text{g/L}$ e/ou $\text{IGF-1} >$ acima do limite superior do normal), qualidade de vida (questionário AcroQol), diabetes mellitus, episódio de hiperglicemia, evento adverso geral, e evento adverso grave.

Em geral, a evidência apresentou limitações nos domínios risco de viés e imprecisão.

Na análise do risco de viés, os desfechos subjetivos foram penalizados por risco de viés devido ao estudo PAOLA não possuir cegamento dos avaliadores de desfechos e

pacientes, conforme apresentado na seção 3.3.5.¹¹⁹ Contudo, os desfechos de maior relevância (resposta bioquímica e diabetes mellitus) apresentaram baixo risco de viés, visto que o cegamento não indica interferência na medida dos mesmos.

Não foram observadas limitações referentes ao domínio inconsistência para a maioria dos desfechos avaliados, visto que os estudos incluídos apresentaram resultados semelhantes.

Nenhum desfecho foi penalizado quanto à evidência indireta, visto que a questão de pesquisa dos estudos se assemelha à questão de pesquisa da presente revisão. Digno de nota, dados consistentes foram observados no estudo PAOLA, que avaliou pacientes não respondedores aos análogos da somatostatina (população do presente pedido de incorporação), e no estudo de Colao et al., 2014, que avaliou pacientes sem tratamento clínico prévio.

Foram apresentadas limitações no domínio imprecisão para três desfechos avaliados: qualidade de vida, episódios de hiperglicemia e evento adverso grave. O desfecho qualidade de vida foi penalizado pelo amplo intervalo de confiança; o desfecho episódios de hiperglicemia foi penalizado devido ao baixo número de eventos; e o conjunto da evidência do desfecho evento adverso grave foi penalizado pelo baixo número de eventos e amplo intervalo de confiança.

Por fim, não foi observado risco de viés de publicação para nenhum dos desfechos avaliados. Em nossa avaliação, todos os ensaios clínicos com registro identificados no *clinicaltrials.gov* foram identificados e incluídos, assim como os desfechos de interesse neles reportados.

Tabela 6: Avaliação da certeza da evidência de acordo com a metodologia GRADE.

n de pacientes (n de estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade da evidência	Sumário da evidência
Resposta bioquímica							
556 (2 estudos)^{119,121}	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao controle, pasireotida aumentou em valor absoluto a probabilidade de o paciente atingir resposta bioquímica em 15,58% (IC 95% 10,14 a 21,03).
Qualidade de vida (AcroQoL)							
556 (2 estudos)^{119,121}	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Os escores de qualidade de vida foram melhores com o uso de pasireotida, contudo sem atingir significância estatística (DM: 2,17 pontos; IC 95% - 0,38 a 4,71).
Diabetes mellitus							
302 pacientes (2 estudos)^{119,121}	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Os resultados do estudo Colao et al., 2014, apresentaram um aumento na prevalência de diabetes mellitus no grupo pasireotida (19% vs. 4%) em 12 meses. PAOLA, a prevalência de diabetes em 24 semanas foi de 16% no grupo pasireotida 40 mg, 24% no grupo de pasireotida 60 mg e 8% no grupo controle. Descontinuação devido a DM ocorreu em 1,7% (n=3) no estudo Colao et al., 2014 e em 0.8% (n=1) no estudo PAOLA.
Episódios de hiperglicemia							
549 pacientes (2 estudos)^{119,121}	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Em comparação ao controle, pasireotida aumentou a taxa de ocorrência de episódios de hiperglicemia (RR: 2,95; IC 95% 1,95 a 4,48). Descontinuação devido a hiperglicemia ocorreu em 1,1% (n=2) no estudo Colao et al., 2014 e em 0.8% (n=3) e em 3,1% (n=4) no estudo PAOLA.
Evento adverso							
549 pacientes (2 estudos)^{119,121}	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	No estudo de Colao et al., 2014, os eventos adversos mais frequentes com pasireotida versus octreotida foram principalmente diarreia leve a moderada (39,3% versus 45,0%), colestíase (25,8% versus

35,6%), cefaleia (18,5% versus 25,6%) e hiperglicemia (28,7% versus 8,3%). A análise post hoc mostrou que a diferença na incidência de eventos adversos relacionados à hiperglicemia entre os braços de tratamento com pasireotida e octreotida foi de 35,6% (IC 95%, 25,5% a 44,9%). Já no estudo PAOLA, 58 (92%) pacientes que receberam pasireotida 40 mg, 53 (85%) pacientes que receberam pasireotida 60 mg e 49 (74%) pacientes que receberam controle ativo tiveram pelo menos um evento adverso. Os eventos adversos mais comuns foram hiperglicemia (32,0% pacientes com pasireotida versus 14,0% com controle), diabetes (23,2% com pasireotida versus 8,0% com controle) e diarreia (17,6% com pasireotida versus 5,0% com controle).					
Evento adverso grave					
549 pacientes (2 estudos) ^{119,121}	grave ^a	não grave	não grave	grave ^{b,c}	nenhum
				⊕⊕○○ BAIXA	
Não houve diferença entre pasireotida e o controle em relação a taxa de ocorrência de evento adverso grave (RR: 1,25 pontos; IC 95% 0,74 a 2,11).					

^a: O estudo PAOLA 2014 foi penalizado pela ausência de cegamento dos avaliadores e pacientes.

^b: O conjunto da evidência foi penalizado pelo amplo intervalo de confiança.

^c: O conjunto da evidência foi penalizado em um nível pelo baixo número de eventos.

DM: diferença de média; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Fonte: elaboração própria.

3.3.4. Descrição dos estudos incluídos

3.3.4.1. Estudo PAOLA (NCT01137682)

Ensaio clínico randomizado fase III, de alocação paralela, controlado por placebo, multicêntrico (51 centros) e internacional (18 países, incluindo Brasil). O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia e a segurança do pasireotida em comparação com a terapia continuada com octreotida repetível de ação prolongada e lanreotida em pacientes com acromegalia inadequadamente controlados, apesar do uso de octreotida ou lanreotida em altas doses.¹¹⁹

Foram incluídos pacientes do sexo masculino e feminino com idade ≥ 18 anos com acromegalia inadequadamente controlada definida por GH médio de $> 2,5 \mu\text{g/L}$ a partir de um perfil de cinco pontos ao longo de um período de 2 horas e concentração de IGF-1 $> 1,3$ vezes a ajustada ao sexo e limite superior normal ajustado para a idade. Foram excluídos pacientes com compressão do quiasma óptico, irradiação hipofisária nos 10 anos anteriores, morbidade cardiovascular, definida como insuficiência cardíaca congestiva, angina instável, taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular, bloqueio cardíaco avançado ou história de infarto agudo do miocárdio nas 24 semanas anteriores à triagem, doença hepática como cirrose, hepatite crônica ativa ou hepatite crônica persistente, ou pacientes com alanina aminotransferase e/ou aspartato aminotransferase > 2 vezes o limite superior normal, bilirrubina sérica $> 1,5$ vezes o limite superior normal, albumina sérica $< 0,67$ vezes o limite inferior normal, colestíase sintomática, diabetes mellitus mal controlada, definida como níveis de hemoglobina glicada $> 8\%$.

Os pacientes elegíveis receberam octreotida 30 mg repetível de ação prolongada ou lanreotida 120 mg como monoterapia (ou seja, as doses máximas aprovadas no momento do início do estudo em todos os países participantes, exceto os EUA) continuamente por seis meses ou mais tempo até a triagem. Além disso, eram elegíveis os pacientes que receberam terapia combinada com um antagonista do receptor do hormônio do crescimento ou agonista da dopamina, mas era necessário que esses medicamentos fossem descontinuados pelo menos oito semanas antes da triagem. Ademais, os pacientes poderiam ter realizado cirurgia de hipófise.

Os pacientes foram randomizados para receber uma das duas doses de pasireotida (40 mg ou 60 mg) ou um controle ativo (tratamento contínuo com octreotida ou lanreotida) em proporção 1:1:1 por um período de 24 semanas. A randomização foi estratificada de acordo com o tratamento anterior (octreotida ou lanreotida) e a concentração de hormônio do crescimento na triagem (2,5 a 10 µg/L ou > 10 µg/L). Após período de *run-in* de quatro semanas, os pacientes foram randomizados para receber 40 mg de pasireotida uma vez a cada 28 dias por 24 semanas, 60 mg de pasireotida uma vez a cada 28 dias por 24 semanas, ou continuaram o tratamento com octreotida 30 mg repetível de ação prolongada ou lanreotida 120 mg (grupo controle ativo). Foram permitidas reduções de dose de 20 mg por questões de tolerabilidade nos grupos de tratamento com pasireotida. Já no grupo controle, foram permitidas diminuições de dose para a dose mais baixa disponível, caso ocorressem eventos adversos graves relacionado ao medicamento. Após a resolução do problema de tolerabilidade, a dosagem anterior era retomada.

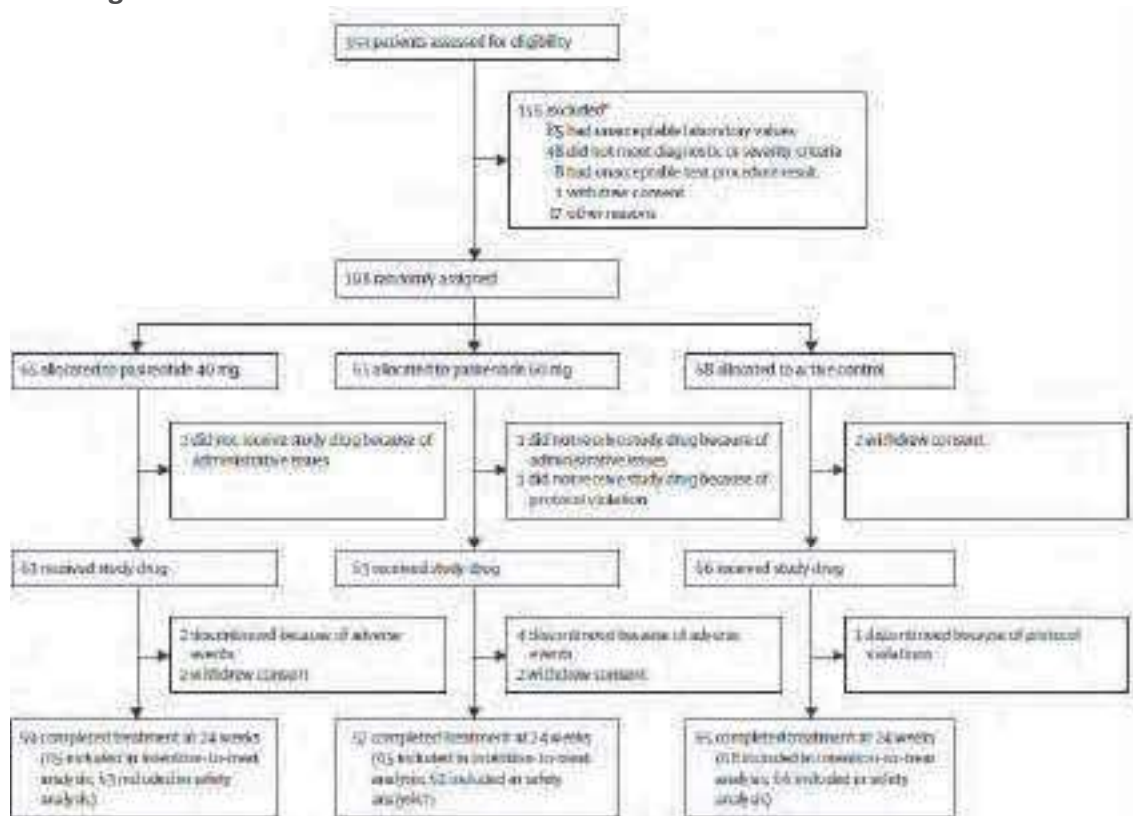
O desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiram a resposta bioquímica (concentração média de GH < 2,5 µg/L e concentração normalizada de IGF-1 [entre os limites superior e inferior do normal]) em 24 semanas. O desfecho secundário foi a proporção de pacientes que atingiram a concentração normalizada de IGF-1 em 24 semanas. Outros desfechos foram a proporção de pacientes que atingiram as concentrações médias de GH e IGF-1 nas semanas 12 e 24, concentração média de GH em 2 h inferior a 2,5 µg/L, redução do volume tumoral de mais de 25%, alteração nos sintomas de acromegalia e qualidade de vida (avaliada pelo questionário AcroQoL).¹²³ Por fim, os desfechos de segurança e tolerabilidade também foram avaliados em cada grupo de tratamento.

Foi realizada análise por intenção de tratar para os desfechos de eficácia, que incluiu todos os pacientes que foram randomizados para o estudo. Já a análise para o desfecho de segurança incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo e tiveram uma avaliação de segurança pós-basal válida. Os testes estatísticos foram realizados com o uso de testes bilaterais e alfa de 2,5%.

Entre dezembro de 2010 e agosto de 2012, 198 pacientes foram incluídos no estudo, e randomizados para pasireotida 40 mg (n=65) uma vez a cada 28 dias, pasireotida 60 mg (n=65) uma vez a cada 28 dias ou controle ativo (n=68). Dentre os 198 pacientes randomizados, sete pacientes descontinuaram o estudo (Figura 7).

As características dos pacientes na linha de base estavam equilibradas entre os grupos e eram consistentes com a população de interesse, ou seja, com acromegalia, refratários ao tratamento convencional (Tabela 7). Em geral, a média da idade foi 46 anos, 56% eram do sexo feminino e 81% eram caucasianos. O tempo desde o diagnóstico variou de 7,9 a 357 meses; dois terços dos pacientes (132 de 198) haviam realizado cirurgia anteriormente. Ainda, 27 pacientes haviam recebido anteriormente pegvisomanto e 64 pacientes cabergolina, isoladamente ou em combinação com um análogo da somatostatina. Por fim, 133 pacientes tinham diabetes no início do estudo, e 41 pacientes tinham pré-diabetes.

Figura 7: Fluxograma do estudo PAOLA.



Fonte: Gadelha e colaboradores, 2014.¹¹⁹

Tabela 7: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo PAOLA.

Característica	Pasireotida 40 mg (n = 65)	Pasireotida 60 mg (n = 65)	Controle ativo (n = 68)
Idade (anos)	46 (18 a 80)	45 (20 a 83)	46,5 (18 a 74)
≥ 65 anos	3 (5)	8 (12)	5 (7)
Mulheres	38 (58)	35 (54)	38 (56)
Cor / etnia			
Caucasianos	53 (82)	52 (80)	56 (82)
Negros	3 (5)	8 (12)	4 (6)
Asiáticos	3 (5)	1 (2)	0
Americanos	2 (3)	1 (2)	1 (1)
Outros	4 (6)	3 (5)	7 (10)
Tempo desde o diagnóstico (meses)	50 (10,1 a 336,9)	54,5 (7,9 a 356,6)	53,8 (8,1 a 357,4)
Cirurgia prévia	50 (77)	41 (63)	41 (60)
Tempo desde a cirurgia (meses)	32 (3,5 a 336,9)	66 (20,5 a 228,8)	43,7 (5,1 a 239,7)
Radiação prévia	2 (3)	3 (5)	5 (7)
Concentração do GH (µg/L)	17,6 ± 35,8	12,1 ± 21,8	9,5 ± 12
Concentração de IGF-1 (× limite superior do normal)	2,6 ± 1	2,8 ± 1,1	2,9 ± 1,1

Dados são apresentados como mediana (amplitude), média ± desvio padrão (DP) ou n de pacientes (%).

IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1; Gh: hormônio do crescimento.

Fonte: adaptada de Gadelha e colaboradores, 2014.¹¹⁹

Em relação a resposta bioquímica, 10 pacientes (15%) alcançaram no grupo pasireotida 40 mg e 13 (20%) pacientes do grupo pasireotida 60 mg, porém nenhum paciente do grupo controle ativo obteve resposta bioquímica, onde a diferença absoluta entre o grupo pasireotida 40 mg em comparação com o grupo controle ativo foi de 15,4% (IC 95% 7,6 a 26,5; p = 0,0006) e a diferença absoluta entre o grupo pasireotida 60 mg e grupo controle ativo foi de 20,0% (IC 95% 11,1 a 31,8; p < 0,0001). Um paciente adicional no grupo pasireotida 60 mg teve concentração média de GH inferior a 2,5 µg/L, mas concentração de IGF-1 abaixo do limite inferior do normal, portanto, não foi registrado como respondedor para o desfecho primário de eficácia.

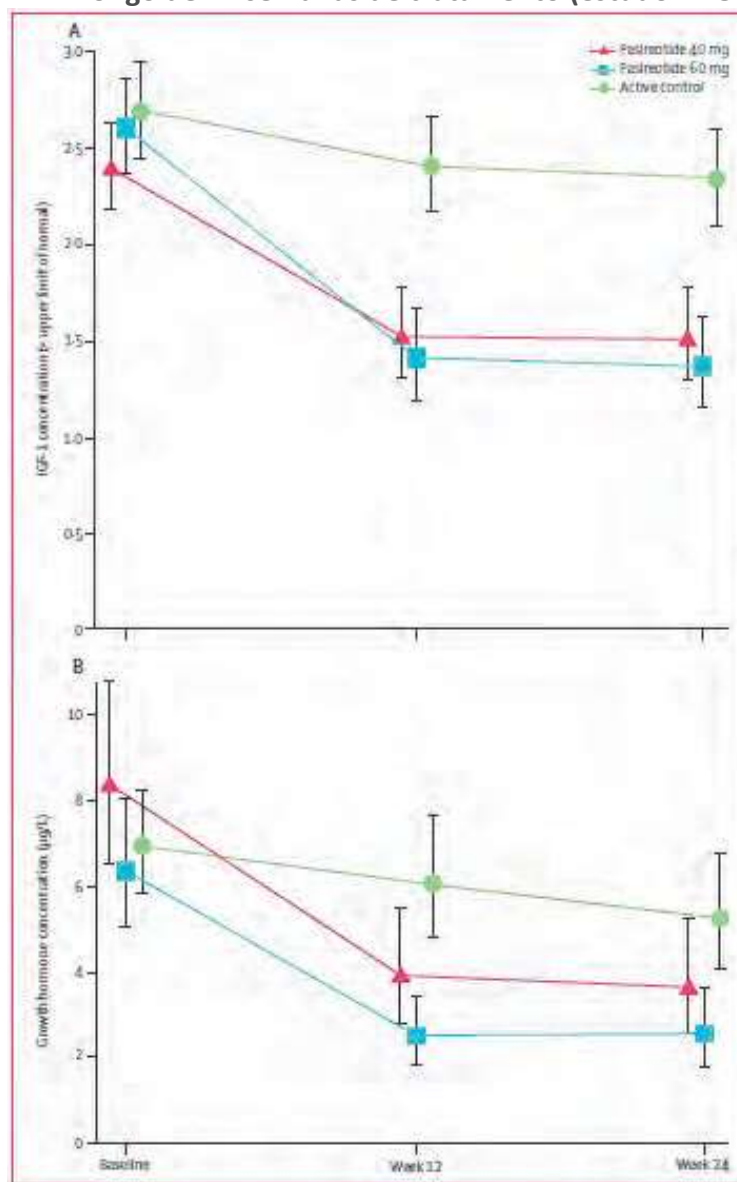
A normalização do IGF-1 foi alcançada por 16 (25%) pacientes que receberam pasireotida 40 mg e 17 (26%) pacientes que receberam pasireotida 60 mg em 24 semanas, e nenhum paciente que recebeu controle ativo atingiu concentrações normais de IGF-1. A diferença absoluta do grupo pasireotida 40 mg em comparação com o grupo controle ativo foi de 24,6% (IC 95% 14,8 a 36,9; p = 0,0006) e a diferença absoluta do grupo pasireotida 60 mg em comparação com o grupo controle ativo foi de 26,2% (IC 95% 16,0 a 38,5; p < 0,0001). Os valores médios de IGF-1 diminuíram na linha de base até a semana 12 e permaneceram estáveis até a semana 24 em ambos os grupos de tratamento com pasireotida. Já no grupo controle ativo, os valores permaneceram próximos da linha de base

(Figura 8). A alteração percentual média nos valores de IGF-1 na semana 24 foi de -28,0% (IC 95% -37,1 a -18,9) no grupo pasireotida 40 mg, -38,6% (IC 95% -47,3 a -29,9) no grupo pasireotida 60 mg e -7,2% (IC 95% -14,2 a -0,2) no grupo controle ativo.

Em relação as concentrações médias de GH, 23 (35%) pacientes no grupo pasireotida 40 mg, 28 (43%) pacientes no grupo pasireotida 60 mg, e nove (13%) pacientes do grupo controle ativo tiveram concentrações médias de GH inferiores a 2,5 µg/L na semana 24, onde a diferença absoluta entre o grupo de 40 mg e o grupo de controle ativo foi de 22,1% (IC 95% 6,3 a 36,6; p = 0,0024) e a diferença absoluta entre o grupo pasireotida 60 mg e o grupo controle ativo foi de 29,8% (IC 95% 12,9 a 44,2; p = 0,0001; Figura 9). As concentrações médias de GH diminuíram desde o início até a semana 12 e permaneceram estáveis até a semana 24 em ambos os grupos pasireotida e diminuíram ligeiramente no grupo controle ativo (Figura 8). A alteração percentual média nas concentrações de GH entre a linha de base e a semana 24 foi -23,1% (IC 95% -47,7 a 1,5) no grupo pasireotida 40 mg, -50,9% (IC 95% -61,8 a -39,9) no grupo pasireotida 60 mg e -3,2% (IC 95 % -22,5 a 16,2) no grupo controle ativo.

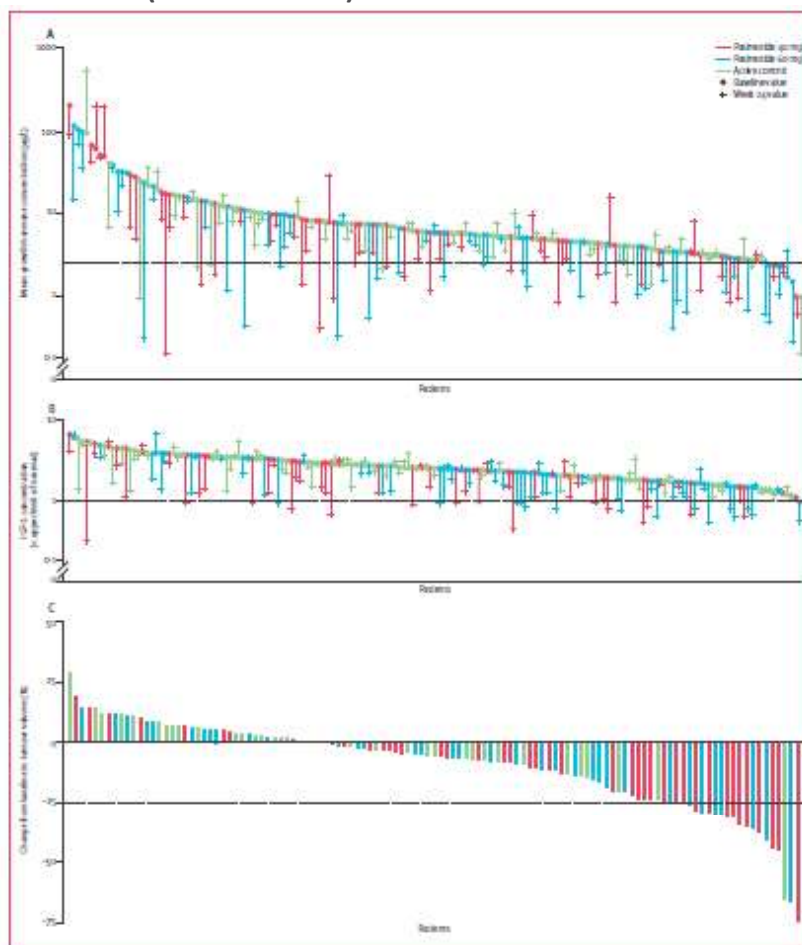
Em relação ao volume tumoral, um maior número de pacientes que receberam de pasireotida 40 mg (12 pacientes [18,5%]) e pasireotida 60 mg (sete pacientes [10,8%]) obtiveram redução do volume tumoral em mais de 25% em relação ao grupo controle ativo grupo (um paciente [1,5%]; Figura 9).

Figura 8: Mudança das concentrações de IGF-1 (A) e hormônio do crescimento (B) ao longo de 24 semanas de tratamento (estudo PAOLA).



Dados são apresentados como média geométrica e IC 95%
 IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1; IC: intervalo de confiança.
 Fonte: Gadelha e colaboradores, 2014.¹¹⁹

Figura 9: Mudança na concentração de hormônio do crescimento (A), concentração de IGF-1 (B) e volume do tumor (c) ao longo de 24 semanas de tratamento (estudo PAOLA).



Os dados são mostrados individualmente para pacientes com dados disponíveis na linha de base e na semana 24. A linha tracejada representa 2,5 µg/L para a concentração de hormônio do crescimento, o limite superior do normal para a concentração de IGF-1 e 25% de redução para o volume do tumor.

IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1.

Fonte: Gadelha e colaboradores, 2014.¹¹⁹

Foi observada melhora nos escores de sintomas de acromegalia (aferido por escala de cinco pontos) em pacientes que receberam pasireotida em comparação aos pacientes que receberam controle ativo. Na semana 24, ambos os grupos de pasireotida 40 mg e 60 mg melhoraram os escores de gravidade para cefaléia (−0,7 [IC 95% −1,0 a −0,4] e −0,5 [IC 95% −0,8 a −0,2], respectivamente), fadiga (−0,4 [IC 95% −0,7 a −0,1] e −0,3 [IC 95% −0,6 a 0], respectivamente), transpiração (−0,4 [IC 95% −0,7 a −0,1] e −0,6 [IC 95% −0,9 a −0,3], respectivamente) e osteoartralgia (−0,3 [IC 95% −0,5 a 0] e −0,4 [IC 95% −0,7 a −0,1]) em comparação com a linha de base. Já os escores de gravidade dos sintomas foram relativamente inalterados desde a linha de base no grupo de controle ativo (0 [IC 95% −0,4 a 0,3], −0,2 [IC 95% −0,5 a 0,1], −0,2 [IC 95% 0,6 a 0,1] e −0,1 [IC 95% −0,4 a 0,1] para cefaléia,

fadiga, transpiração e osteoartralgia, respectivamente). A melhora nos escores de gravidade para parestesia foi semelhante entre os grupos ($-0,1$ [IC 95% $-0,3$ a $0,2$], $-0,3$ [IC 95% $-0,6$ a 0] e $-0,2$ [IC 95% $-0,5$ a 0], para pasireotida 40mg, pasireotida 60mg e controle ativo, respectivamente).

Em relação a qualidade de vida, todos os grupos apresentaram melhora no escore AcroQoL. Na linha de base, os escores médios ($\pm$ DP) na qualidade de vida foram $59,9 \pm 18$, $57,2 \pm 20,2$ e $55,5 \pm 21,1$ nos grupos de pasireotida 40 mg, pasireotida 60 mg e grupo de controle ativo, respectivamente. Após 24 semanas de tratamento, a qualidade de vida melhorou em 2,6 (IC 95% $-2,0$ a $7,2$), 5,2 (IC 95% $0,5$ a $9,9$) e 1,6 (IC 95% $-1,4$ a $4,6$) pontos nos grupos de pasireotida 40 mg, pasireotida 60 mg e grupo de controle ativo, respectivamente (Tabela 8).

Tabela 8: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo PAOLA.

Característica	Pasireotida 40 mg (n = 65)	Pasireotida 60 mg (n = 65)	Controle ativo (n = 68)
Gravidade dos sintomas			
Cefaléia	$-0,7$ ($-1,0$ a $-0,4$)	$-0,5$ ($-0,8$ a $-0,2$)	0 ($-0,4$ a $0,3$)
Fadiga	$-0,4$ ($-0,7$ a $-0,1$)	$-0,3$ ($-0,6$ a 0)	$-0,2$ ($-0,5$ a $0,1$)
Transpiração	$-0,4$ ($-0,7$ a $-0,1$)	$-0,6$ ($-0,9$ a $-0,3$)	$-0,2$ ($-0,6$ a $0,1$)
Osteoartralgia	$-0,3$ ($-0,5$ a 0)	$-0,4$ ($-0,7$ a $-0,1$)	$-0,1$ ($-0,4$ a $0,1$)
Parestesia	$-0,1$ ($-0,3$ a $0,2$)	$-0,3$ ($-0,6$ a 0)	$-0,2$ ($-0,5$ a 0)
Qualidade de vida (AcroQoL)	$2,6$ ($-2,0$ a $7,2$)	$5,2$ ($0,5$ a $9,9$)	$1,6$ ($-1,4$ a $4,6$)

Fonte: adaptada de Gadelha e colaboradores, 2014.¹¹⁹

Em relação à segurança, 58 (92%) pacientes que receberam pasireotida 40 mg, 53 (85%) pacientes que receberam pasireotida 60 mg e 49 (74%) pacientes que receberam controle ativo tiveram pelo menos um evento adverso. Os eventos adversos mais comuns foram hiperglicemia, diabetes e diarreia, com a maioria tendo gravidade leve a moderada (Tabela 9). Eventos adversos graves foram relatados em seis pacientes (10%) no grupo pasireotida 40 mg, dois pacientes (3%) no grupo pasireotida 60 mg e três pacientes (5%) no grupo controle ativo. Dois pacientes recebendo pasireotida 40 mg (anemia e hiperglicemia em um paciente, aumento da glicemia no outro) e um paciente recebendo pasireotida 60 mg (hiperglicemia) tiveram eventos adversos graves suspeitos de estarem relacionados ao medicamento. Seis pacientes descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso: quatro no grupo pasireotida 60 mg (um caso de diabetes e três casos de hiperglicemia) e

dois no grupo pasireotida 40 mg (um caso de hiperglicemia e um caso de câncer de cólon); os eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo foram suspeitos de estarem relacionados ao tratamento, exceto o caso de câncer de cólon. Um evento adverso (lesão hepática no grupo pasireotida 40 mg) exigiu interrupção / redução da dose. Nenhuma morte ocorreu durante o estudo.

Tabela 9: Principais eventos adversos reportados durante o estudo PAOLA.

Eventos	Pasireotida 40 mg (n = 63)		Pasireotida 60 mg (n = 62)		Controle ativo (n = 66)	
	Todos	Grau 3 ou 4	Todos	Grau 3 ou 4	Todos	Grau 3 ou 4
Hiperglicemia	21 (33)	7 (11)	19 (31)	5 (8)	9 (14)	0
Diabetes mellitus	13 (21)	0	16 (26)	2 (3)	5 (8)	0
Diarreia	10 (16)	0	12 (19)	0	3 (5)	1 (2)
Colelitíase	6 (10)	0	8 (13)	0	9 (14)	0
Cefaleia	9 (14)	0	2 (3)	0	3 (5)	0
Nasofaringite	4 (6)	0	7 (11)	0	2 (3)	0
Dor abdominal	5 (8)	2 (3)	5 (8)	0	2 (3)	0
Tolerância à glicose diminuída ^a	2 (3)	0	3 (5)	0	4 (6)	0
Náusea	2 (3)	0	4 (6)	0	2 (3)	0
Anemia	4 (6)	0	2 (3)	0	2 (3)	0
Tontura	5 (8)	0	1 (2)	0	2 (3)	0
Aumento da glicose no sangue	3 (5)	0	4 (6)	0	0	0
Hipoglicemia	2 (3)	0	4 (6)	1 (2)	0	0
Alopecia	1 (2)	0	4 (6)	0	0	0
Bloqueio atrioventricular de primeiro grau	4 (6)	0	0	0	0	0

^a Conforme avaliado durante um teste oral de tolerância à glicose.

Dados são apresentados como n de pacientes (%).

Fonte: adaptada de Gadelha e colaboradores, 2014.¹¹⁹

Foram observados eventos adversos relacionados à hiperglicemia em 42 (67%) pacientes no grupo pasireotida 40 mg, 38 (61%) pacientes no grupo pasireotida 60 mg e 20 (30%) pacientes no grupo controle ativo. Em análise *post-hoc*, a diferença relativa na incidência de eventos adversos relacionados à hiperglicemia entre os grupos de pasireotida 40 mg e controle ativo foi de 36,4% (IC 95% 19,2 a 51,8) e entre os grupos pasireotida 60 mg e controle ativo foi de 31,0% (13,6 a 46,8). A Tabela 10 mostra os eventos adversos relacionados à hiperglicemia de acordo com o estado diabético inicial.

Tabela 10: Eventos adversos relacionados à hiperglicemia de acordo com o estado diabético inicial reportados durante o estudo PAOLA.

Estado	Pasireotida 40 mg (n = 63)	Pasireotida 60 mg (n = 62)	Controle ativo (n = 66)
Diabético	32/45 (71)	26/37 (70)	10/46 (22)
Pré-diabético	7/10 (70)	6/12 (50)	10/18 (56)
Tolerância normal à glicose	3/8 (38)	6/13 (46)	0/2

Dados são apresentados como n de pacientes (%).

Fonte: adaptada de Gadelha e colaboradores, 2014.¹¹⁹

As concentrações médias de glicose plasmática em jejum e hemoglobina glicada (HbA1c) aumentaram inicialmente em ambos os grupos de tratamento com pasireotida e permaneceram estáveis até 24 semanas. Já os níveis no grupo de controle ativo permaneceram semelhantes à linha de base durante todo o estudo. A medicação antidiabética foi iniciada em 24 (38%) pacientes no grupo pasireotida 40 mg, 24 (39%) pacientes no grupo pasireotida 60 mg e quatro (6%) pacientes no grupo controle ativo após o início do estudo. Os medicamentos mais comuns foram metformina (administrada em dez pacientes recebendo pasireotida 40 mg, 12 recebendo pasireotida 60 mg e dois recebendo controle ativo), insulina (quatro, quatro e nenhum paciente, respectivamente) e glimepirida (cinco, três, e nenhum paciente, respectivamente).

3.3.4.2. Colao et al. 2020 (NCT01137682)

Estudo de extensão do estudo principal PAOLA.¹¹⁹ O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança de pasireotida por até 5,8 anos de seguimento. Os pacientes dos grupos pasireotida 40 ou 60 mg que completaram o estudo principal foram elegíveis para participar do estudo de extensão por seis meses.¹¹⁶ A última visita do estudo principal foi considerada a primeira visita da fase de extensão. A fase entre o final do estudo principal e a segunda visita da fase de extensão foi definida como a "fase de ponte", durante a qual os pacientes continuaram a receber seu tratamento randomizado. Após esse período, os pacientes que estavam recebendo pasireotida 40 ou 60 mg e que apresentavam GH < 2,5 µg/L e IGF-I normalizado no final do estudo principal continuaram a receber a mesma dose de pasireotida duplo-cego durante a extensão. Os pacientes que não estavam controlados na semana 24 do estudo principal com pasireotida 40 ou 60 mg passaram a receber pasireotida 60 mg de forma aberta. Os pacientes do grupo de controle ativo que não estavam controlados na semana 24 do estudo principal receberam de forma aberta

pasireotida 40 mg (referido a seguir como grupo *crossover*). Ainda, um aumento da dose para 60 mg de pasireotida foi permitido na semana 16 da fase de extensão se GH < 2,5 µg/L e IGF-I normalizado não fossem alcançados. Foram permitidas reduções de dose de 20 mg por questões de tolerabilidade em pacientes randomizados para receber pasireotida. Se algum paciente do grupo *crossover* apresentasse evento adverso grave relacionado ao medicamento, foram permitidas reduções de dose para a próxima dose mais baixa disponível. A dosagem anterior foi retomada assim que o problema de tolerabilidade foi resolvido.

O investigador foi responsável por educar o paciente sobre os sinais e sintomas de hiperglicemia. Foi recomendado que as diretrizes estabelecidas por associações internacionais de especialistas em diabetes, como a *American Diabetes Association* e a *European Association for the Study of Diabetes*, fossem seguidas para o manejo de quaisquer casos de hiperglicemia durante o estudo. Quaisquer pacientes em que os níveis de glicose plasmática em jejum (FPG) estivessem > 130 mg/dL, ou 2 h de glicose capilar pós-prandial ≥ 180 mg/dL em duas medições consecutivas com intervalo de ~ 14 dias e/ou HbA1c > 7% deveriam ser avaliados por um especialista em diabetes para tratamento adequado.

Os desfechos avaliados no estudo de extensão foram: proporção de pacientes com resposta bioquímica (GH <1,0 µg/L e IGF-I normalizado), níveis médios de GH e IGF-I ao longo do tempo, número de pacientes que tiveram aumento/diminuição da dose na fase de extensão, alterações nos sinais e sintomas, características basais de respondedores precoces e tardios durante a fase de extensão e segurança. Além disso, os dados demográficos de linha de base de acordo com o grupo de comorbidade foram determinados. Os pacientes foram classificados em cinco grupos de comorbidades comumente associadas à acromegalia: relacionadas à glicose, endócrinas, lipídicas, vasculares e todos os outros distúrbios relacionados à acromegalia.

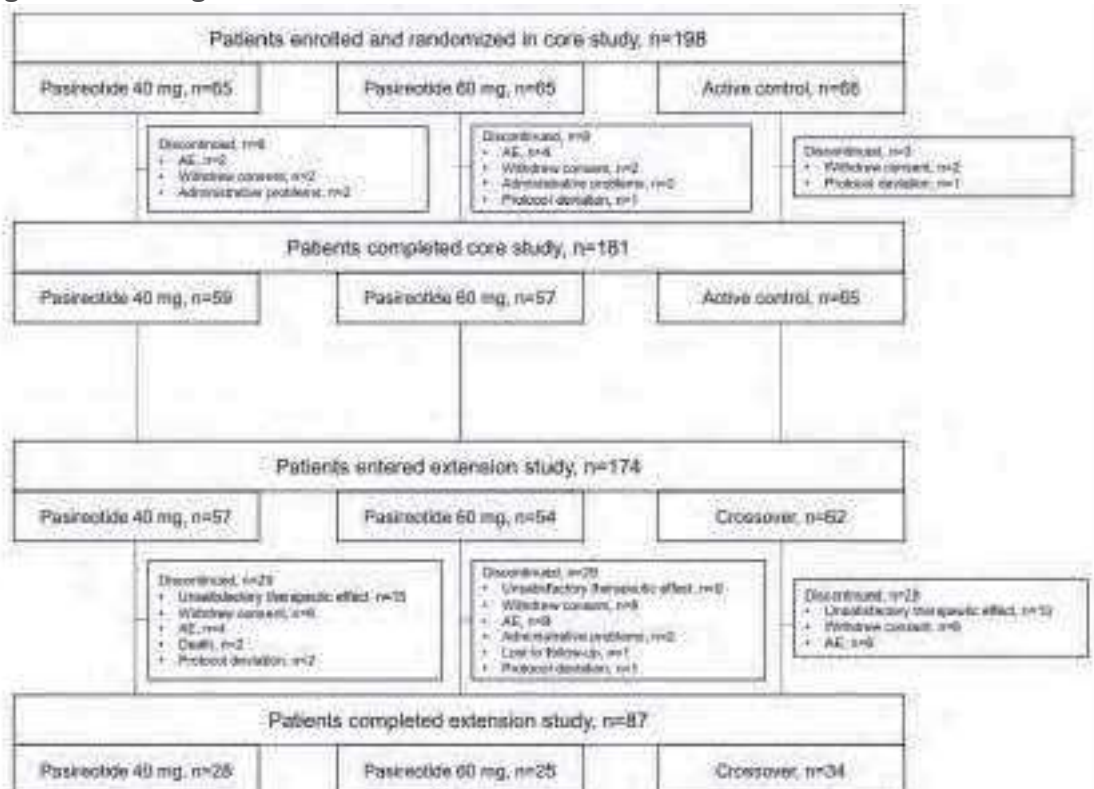
A eficácia e a segurança são relatadas até o final do estudo em 303,9 semanas (~5,8 anos) após o início do tratamento (estudo principal + extensão) para pacientes randomizados para receber pasireotida e 268,0 semanas para o grupo *crossover* (somente extensão). As condições basais e os dados demográficos do paciente, bem como os dados de eficácia e segurança, são resumidos de forma descritiva.

Nos grupos pasireotida 40 mg, pasireotida 60 mg e *crossover*, respectivamente, 59 (90,8%), 57 (87,7%) e 65 (95,6%) pacientes completaram o estudo principal de 24 semanas (Figura 10); motivos para descontinuação incluíram eventos adversos (n = 2, 4 e 0), retirada de consentimento (n = 2, 2 e 2), problemas administrativos (n = 2, 1 e 0) e desvios de protocolo (n = 0, 1 e 1). Dos 174 pacientes que entraram na fase de extensão, 173 foram tratados: pasireotida 40 mg, n = 57; pasireotida 60 mg, n = 54; *crossover*, n = 62. No geral, 65,9% (114/173) foram definidos como diabéticos, 23,7% (41/173) como pré-diabéticos e 10,4% (18/173) como tendo tolerância normal à glicose no início do estudo. No total, 28 (49,1%), 25 (46,3%) e 34 (54,8%) pacientes nos grupos pasireotida 40 mg, 60 mg e *crossover*, respectivamente, completaram a fase de extensão do estudo (Figura 10).

As descontinuações durante a fase de extensão foram pelos seguintes motivos: 29 pacientes do grupo pasireotida 40 mg (efeito insatisfatório, n = 15; retirada do consentimento, n = 6; eventos adversos, n = 4; óbito, n = 2; desvio de protocolo, n = 2), 29 pacientes do grupo pasireotida 60 mg (efeito insatisfatório, n = 9; retirada do consentimento, n = 8; eventos adversos, n = 8; questões administrativas, n = 2; perda de seguimento, n = 1; desvio de protocolo, n = 1), e 28 pacientes do grupo *crossover* (efeito insatisfatório, n = 13; retirada do consentimento, n = 8; eventos adversos, n = 7).

A duração mediana (intervalo) da exposição à pasireotida desde o início do tratamento até o final do estudo foi de 152,1 (11,9 a 303,9) semanas no grupo pasireotida 40 mg, 149,6 (4,0 a 295,4) semanas no grupo pasireotida 60 mg, e 201,6 (16,0 a 268,0) semanas no grupo *crossover*.

Figura 10: Fluxograma do estudo de extensão PAOLA.



Fonte: Colao e colaboradores, 2020.¹¹⁶

Em relação a resposta bioquímica, em todos os três grupos de tratamento, os níveis médios de GH e IGF-I foram suprimidos consistentemente ao longo da duração da fase de extensão até o final do estudo. As taxas de resposta bioquímica (GH <1,0 µg/L e IGF-I normal) variaram ao longo da extensão: 1,8 a 10,5% e 3,7 a 20,4% para pacientes randomizados para pasireotida 40 mg e 60 mg, respectivamente, e 1,6 a 11,3% para pacientes no grupo *crossover*, considerando a análise por intenção de tratamento (Tabela 11). Considerando apenas os pacientes efetivamente em uso da pasireotida, os números observados foram semelhantes àqueles obtidos no grupo intervenção ao final do ensaio clínico.

Sessenta e quatro pacientes (37,0%) atingiram GH <1,0 µg/L e IGF-I normal em algum momento durante o estudo principal ou extensão. Desses pacientes, 13 (20,3%) obtiveram uma primeira resposta dentro de 3 meses do início do tratamento, nove (14,1%) após 3 a 6 meses de tratamento e 42 (65,6%) após pelo menos 6 meses de tratamento (Tabela 12). Para pacientes com uma primeira resposta após 6 meses, o tempo médio de resposta nos grupos pasireotida 40 mg, 60 mg e *crossover*, respectivamente, foi de 20,3 (n = 15), 18,4 (n = 15) e 26,8 (n = 12) meses (intervalo: 9,2 a 58,9 meses). As características dos pacientes no

início do estudo foram semelhantes, independentemente do tempo da primeira resposta (Tabela 12).

Tabela 11: Taxas de resposta (GH <1,0 µg/L e IGF-I normal) durante o estudo de extensão PAOLA.

Visitas de estudo ^a	Pasireotida 40 mg (n =57)			Pasireotida 60 mg (n = 54)			Grupo <i>crossover</i> (n = 62)		
	Taxa de resposta ^c	GH, µg/L	sIGF-I	Taxa de resposta ^c	GH, µg/L	sIGF-I	Taxa de resposta ^c	GH, µg/L	sIGF-I
Linha de base ^b	-	13,5 ± 28,2	2,5 (1,0)	-	11,8 (20,7)	2,7 (1,0)	-	15,4 (67,0)	2,6 (1,0)
Semana 52	5 (8,8) (10,4)	4,0 ± 6,7	1,6 (1,2)	9 (16,7) (19,6)	3,6 (6,2)	1,3 (0,9)	5 (8,1) (8,5)	3,6 (3,5)	1,5 (0,7)
Semana 112	4 (7,0) (11,4)	2,3 ± 1,8	1,1 (0,6)	11 (20,4) (30,6)	5,0 (12,8)	1,2 (1,0)	3 (4,8) (7,0)	2,7 (3,3)	1,1 (0,5)
Semana 160	2 (3,5) (6,7)	2,2 ± 2,1	1,1 (0,6)	11 (20,4) (36,7)	3,2 (5,1)	1,1 (0,8)	7 (11,3) (17,5)	2,1 (1,8)	1,0 (0,5)
Semana 208	4 (7,0) (14,3)	1,5 ± 1,2	1,1 (0,6)	7 (13,0) (25,9)	3,1 (5,9)	1,3 (0,9)	2 (3,2) (5,7)	2,1 (1,5)	1,0 (0,5)
Semana 256	6 (10,5) (30,0)	1,4 ± 1,4	0,9 (0,4)	2 (3,7) (12,5)	4,0 (7,5)	1,4 (1,0)	3 (4,8) (16,7)	1,6 (1,3)	0,8 (0,3)
Semana 292	1 (1,8) (16,7)	1,1 ± 0,6	1,0 (0,5)	2 (3,7) (50,0)	0,6 (0,6)	0,6 (0,1)	1 (1,6) (20,0)	1,6 (0,9)	1,1 (0,1)

^a A duração da exposição à pasireotida no grupo *crossover* foi 24 semanas mais curta do que a 'visita do estudo', pois esses pacientes não receberam pasireotida durante o estudo principal de 24 semanas;

^b Os valores basais são mostrados na linha de base do estudo principal para os grupos de pasireotida 40 mg e 60 mg, e na linha de base da extensão para o grupo *crossover*; ^c A taxa de resposta foi calculada (i) usando o princípio ITT para todos os pacientes que receberam pasireotida e (ii) para pacientes que chegaram à consulta agendada.

^c Para o desfecho taxa de resposta os dados são apresentados como n de pacientes (% ITT) e (% pacientes em andamento), respectivamente. Para os desfechos GH e sIGF-I os dados são apresentados como média ± desvio padrão (DP).

ITT: intenção de tratar; sIGF-I: IGF-I padronizado (IGF-I/ULN).

Fonte: adaptada de Colao e colaboradores, 2020.¹¹⁶

Tabela 12: Características basais de respondedores precoces e tardios no estudo de extensão PAOLA.

	Pasireotida 40 mg (n = 57)			Pasireotida 60 mg (n = 54)			Grupo <i>crossover</i> (n = 62)		
Primeira resposta	≤3 meses	>3 a 6 meses	>6 meses	≤3 meses	>3 a 6 meses	>6 meses	≤3 meses	>3 a 6 meses	>6 meses
n	3	2	15	7	4	15	3	3	12
Idade (anos)	50,3 ± 4,9	50,5 ± 2,1	45,9 ± 14,74	55,0 ± 17,0	39,3 ± 11,3	45,9 ± 9,15	53,3 ± 8,39	43,7 ± 18,0	42,2 ± 14,3
GH basal (µg/L)	9,2 ± 7,0	5,2 ± 3,4	5,0 ± 2,9	6,8 ± 3,6	5,1 ± 2,7	4,1 ± 2,0	4,6 ± 1,0	4,8 ± 2,3	4,9 ± 1,7
IGF-I basal	390,1 ± 45,8	442,2 ± 228,0	592,8 ± 133,6	658,8 ± 233,5	477,8 ± 108,1	626,7 ± 155,4	645,3 ± 72,8	633,7 ± 174,0	592,4 ± 161,4
Sexo									
Masculino	2 (66,7)	1 (50,0)	7 (46,7)	3 (42,9)	2 (50,0)	6 (40,0)	3 (100,0)	2 (66,7)	6 (50,0)
Feminino	1 (33,3)	1 (50,0)	8 (53,3)	4 (57,1)	2 (50,0)	9 (60,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	6 (50,0)
Categoria de volume do tumor na linha de base									
Microadenoma ^a	2 (66,7)	2 (100,0)	11 (73,3)	4 (57,1)	4 (100,0)	7 (46,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	11 (91,7)
Macroadenoma ^b	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Perdas	1 (33,3)	0 (0,0)	3 (20,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	7 (46,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (8,3)

^a correspondendo a um diâmetro tumoral ≤10 mm;

^b correspondendo a um diâmetro do tumor >10 mm.

Resposta definida como a primeira ocorrência de uma redução da média de GH para <1,0 µg/L e normalização de IGF-I após o início de pasireotida na estudo principal ou de extensão.

Dados são apresentados média ± desvio padrão (DP) ou n de pacientes (%).

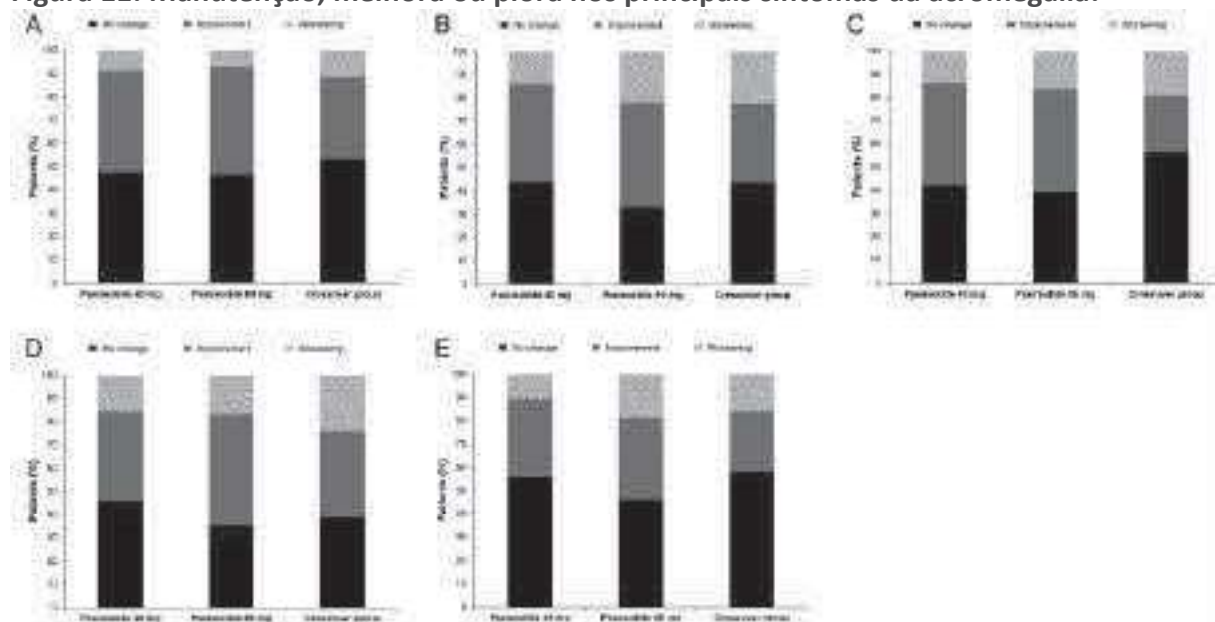
IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1; GH: hormônio de crescimento.

Fonte: adaptada de Colao e colaboradores, 2020.¹¹⁶

Em relação a titulação da dose, nos pacientes randomizados para pasireotida 40 mg e para aqueles do grupo *crossover* que iniciaram com pasireotida 40 mg na extensão, 68,4% (39/57) e 59,7% (37/62), respectivamente, receberam um aumento da dose para 60 mg durante a fase de extensão; 28,2% (11/39) e 21,6% (8/37) desses pacientes, respectivamente, atingiram GH < 1,0 µg/L e IGF-I normal. Para os pacientes randomizados para 60 mg de pasireotida, 9,3% (5/54) tiveram uma redução da dose para 40 mg devido a eventos adversos.

Melhoras nos principais sintomas de acromegalia (cefaléia, fadiga, sudorese, parestesia e osteoartralgia) foram observadas em todos os grupos de tratamento (Figura 11). Os sintomas surgiram em uma minoria de pacientes nos quais nenhum sintoma estava presente no início do estudo (cefaléia, n = 9/68; fadiga, n = 14/48; sudorese, n = 17/75; osteoartralgia, n = 16/56; parestesia, n = 13/94), mas estes foram geralmente de gravidade leve a moderada (Figura 11).

Figura 11: Manutenção, melhora ou piora nos principais sintomas da acromegalia.



(A) cefaleia; (B) fadiga; (C) transpiração; (D) osteoartralgia; (E) parestesia.
Fonte: Colao e colaboradores, 2020.¹¹⁶

Em relação a segurança e tolerabilidade de pasireotida, os eventos adversos mais comuns foram hiperglicemia (39,7%, 40,3% e 25,8%, para pasireotida 40 mg, pasireotida 60 mg e *crossover*, respectivamente), diabetes mellitus (31,7%, 40,3% e 29,0%, respectivamente) e colelitíase (34,9%, 33,9% e 30,6%, respectivamente; Tabela 6). Os eventos adversos também foram a causa de descontinuação de 18,5% (32/173) dos pacientes (nove pacientes do grupo *crossover*, nove pacientes no grupo pasireotida 40 mg, e 14 no grupo pasireotida 60 mg). Ainda, dos pacientes nos grupos pasireotida 40 mg e 60 mg de, respectivamente, que interromperam o tratamento devido a eventos adversos, quatro e cinco descontinuaram durante o estudo principal.

Quanto aos eventos adversos graves relacionados ao medicamento foram relatados em 5 (7,9%) pacientes randomizados para pasireotide 40 mg (anemia (n = 1), dor abdominal (n = 1), colecistite (n = 1), colelitíase (n = 2), aumento glicemia (n = 1), hiperglicemia (n = 1), descompensação metabólica diabética (n = 1), trombose venosa profunda (n = 1)), 6 (9,7%) pacientes randomizados para 60 mg de pasireotide (cálculo do ducto biliar (n = 1), colecistite (n = 1), colelitíase (n = 1), hiperglicemia (n = 1), desconhecimento da hipoglicemia (n = 1), tumor hipofisário benigno (n = 1), tentativa de suicídio (n = 1) e 8 (12,9%) pacientes no grupo *crossover* (vertigem (n = 1), náuseas (n = 1), colecistite aguda (n = 1), colecistite (n = 1),

= 1), coletitíase (n = 1), abscesso hepático (n = 1), diabetes mellitus (n = 2), hiperglicemia (n = 1), tontura (n = 1)).

No total, cinco pacientes foram hospitalizados por eventos relacionados à hiperglicemia: três por eventos de piora do diabetes mellitus, dois levando à descontinuação do tratamento; dois para hiperglicemia, ambos resolvidos sem necessidade de interrupção do tratamento. Não houve casos de cetoacidose diabética ou estado hiperosmolar hiperglicêmico. As alterações nos valores de FPG e HbA1c da linha de base até o final da fase de extensão nos três braços de tratamento são mostradas na Tabela 14.

Em relação a mortalidade, houve duas mortes durante a fase de extensão, ambas no grupo pasireotida 40 mg: um paciente morreu devido a um edema cerebral edema que não estava relacionado ao tratamento, e um paciente descontinuou o tratamento do estudo devido a um evento adverso de câncer de pulmão que acabou levando à morte.

Tabela 13: Eventos adversos estudo Colao et al., 2020.

Eventos adversos	Pasireotida 40 mg (n = 63) ^a		Pasireotida 60 mg (n = 62) ^a		Grupo <i>crossover</i> (n = 62) ^b	
	Todos os graus	Grau 3 ou 4	Todos os graus	Grau 3 ou 4	Todos os graus	Grau 3 ou 4
Total	61 (96,8)	32 (50,8)	60 (96,8)	33 (53,2)	61 (98,4)	31 (50,0)
Hiperglycemia	25 (39,7)	7 (11,1)	25 (40,3)	6 (9,7)	16 (25,8)	2 (3,2)
Colelitíase	22 (34,9)	3 (4,8)	21 (33,9)	1 (1,6)	19 (30,6)	3 (4,8)
Diabetes Mellitus	20 (31,7)	1 (1,6)	25 (40,3)	6 (9,7)	18 (29,0)	2 (3,2)
Cefaleia	18 (28,6)	0	6 (9,7)	3 (4,8)	8 (12,9)	0
Diarreia	14 (22,2)	0	17 (27,4)	1 (1,6)	11 (17,7)	1 (1,6)
Dor lombar	13 (20,6)	1 (1,6)	7 (11,3)	1 (1,6)	3 (4,8)	1 (1,6)
Dor abdominal	10 (15,9)	1 (1,6)	10 (16,1)	0	6 (9,7)	0
Anemia	10 (15,9)	1 (1,6)	10 (16,1)	2 (3,2)	16 (25,8)	0
Hipoglicemia	7 (11,1)	0	7 (11,3)	2 (3,2)	4 (6,5)	0
Tontura	8 (12,7)	0	3 (4,8)	0	3 (4,8)	1 (1,6)
Pirexia	8 (12,7)	0	1 (1,6)	0	2 (3,2)	0
Influenza	9 (14,3)	0	9 (14,5)	0	5 (8,1)	0
RTI superior viral	7 (11,1)	0	9 (14,5)	0	5 (8,1)	0
Hipertensão	7 (11,1)	1 (1,6)	4 (6,5)	1 (1,6)	5 (8,1)	2 (3,2)
Hematúria	7 (11,1)	0	2 (3,2)	0	0	0
Vômito	8 (12,7)	0	1 (1,6)	0	0	0
Náusea	7 (11,1)	0	7 (11,3)	0	3 (4,8)	1 (1,6)
Artralgia	7 (11,1)	0	9 (14,5)	3 (4,8)	3 (4,8)	0
Infecção do trato urinário	6 (9,5)	0	5 (8,1)	0	9 (14,5)	0
Hipercolesterolemia	5 (7,9)	0	6 (9,7)	0	8 (12,9)	0
Alopecia	3 (4,8)	0	8 (12,9)	0	0	0

A hiperglicemia foi definida como uma medição de FPG pós-basal de ≥ 126 mg/dL.

ITR: infecção do trato respiratório.

Fonte: adaptada de Colao e colaboradores, 2020.¹¹⁶

Tabela 14: Valores médios de FPG e HbA1c no final do estudo de extensão e alteração nos valores reais de FPG e HbA1c da linha de base ao final da extensão no estudo Colao et al., 2020.

Estado diabético inicial	Pasireotida 40 mg		Pasireotida 60 mg		Grupo <i>crossover</i>	
	Atual	Mudança da linha de base	Atual	Mudança da linha de base	Atual	Mudança da linha de base
FPG, mg/dL						
Diabético (n)	24	24	21	21	26	26
Média ± DP	136 ± 32	22 ± 32	168 ± 80	52 ± 84	152 ± 50	37 ± 43
Mediana (intervalo)	137 (85 a 189)	22 (-43 a 79)	148 (99 a 364)	20 (-40 a 238)	135 (97 a 303)	25 (-9 a 168)
Pré-diabético (n)	9	9	11	11	10	10
Média ± DP	117 ± 30	17 ± 34	133 ± 38	28 ± 38	116 ± 18	15 ± 16
Mediana (intervalo)	115 (74 a 159)	12 (-36 a 74)	121 (96 a 227)	20 (-2 a 131)	112 (92 a 142)	8 (-4 a 44)
Tolerância normal à glicose (n)	2	2	2	2	1	1
Média ± DP	125 ± 1	28 ± 4	158 ± 6	71 ± 5	96	10
Mediana (intervalo)	125 (124 a 126)	28 (25 a 30)	158 (153 a 162)	71 (67 a 74)	96 (-)	10 (-)
% HbA1c						
Diabético (n)	23	23	20	20	29	29
Média ± DP	7,0 ± 1,1	0,8 ± 0,9	7,9 ± 1,9	1,8 ± 1,9	7,3 ± 1,1	1,3 ± 1,0
Mediana (intervalo)	6,8 (5,6 a 9,5)	1,0 (-1,5 a 2,3)	7,2 (5,8 a 12,2)	1,0 (-0,3a 6,1)	7,4 (5,3 a 10,1)	1,3 (-0,1 a 4,0)
Pré-diabético (n)	9	9	11	11	10	10
Média ± DP	6,1 ± 0,6	0,5 ± 0,5	6,7 ± 2,1	1,0 ± 2,1	6,1 ± 0,5	0,4 ± 0,4
Mediana (intervalo)	6,1 (5,1 a 7,0)	0,4 (-0,1 a 1,3)	6,0 (5,6 a 13,0)	0,3 (-0,2 a 7,1)	6,2 (5,4 a 6,9)	0,4 (-0,3a 0,9)
Tolerância normal à glicose (n)	2	2	3	3	1	1
Média ± DP	5,9 ± 0,1	0,3 ± 0,1	6,8 ± 1,0	1,4 ± 0,9	6,2	0,6
Mediana (intervalo)	5,8 (5,8 a 5,9)	0,3 (0,2 a 0,3)	6,5 (6,0 a 7,9)	1,2 (0,6 a 2,4)	6,2 (-)	0,6 (-)

Dados são apresentados como mediana (amplitude), média ± desvio padrão (DP) ou n de pacientes (%).

FPG: glicose plasmática em jejum; HbA1c: hemoglobina glicada.

Fonte: adaptada de Colao e colaboradores, 2020.¹¹⁶

Quanto ao manejo da hiperglicemia, nos três grupos de tratamento, 75,0 a 100,0% dos pacientes que eram pré-diabéticos ou tinham tolerância normal à glicose no início do estudo e 31,3 a 55,3% dos pacientes que eram diabéticos no início do estudo possuíam um último valor de HbA1c disponível de < 7% (<53,0 mmol/mol) no final do estudo (Tabela 15).

Durante o estudo principal e de extensão, o uso concomitante de medicação antidiabética foi semelhante nos três braços de tratamento (pasireotida 40 mg, n = 42 (66,7%); pasireotida 60 mg, n = 37 (59,7%); *crossover* (somente extensão), n = 41 (66,1%)). Nos grupos pasireotide 40 mg, pasireotide 60 mg e *crossover*, respectivamente, 47,6%,

46,8% e 50,0% receberam metformina, 23,8%, 19,4% e 25,8% receberam um inibidor de dipeptidil peptidase 4, 27%, 24,2% e 25,8% receberam uma sulfonilureia, e 9,5%, 8,1% e 8,1% receberam insulina e análogos.

Entre os pacientes diabéticos randomizados para qualquer dose de pasireotida ou que receberam pasireotida no grupo *crossover*, o uso de medicação antidiabética foi menos frequente após o início do estudo em relação à linha de base (Tabela 16). No entanto, foi observado um aumento no uso de medicação antidiabética após o início do estudo em comparação a linha de base para pacientes randomizados para qualquer dose de pasireotida e que eram pré-diabéticos ou tinham normoglicemia na linha de base. Os pacientes pré-diabéticos do grupo *crossover* também tiveram maior uso de medicação antidiabética após o início da fase de extensão em relação à linha de base da extensão.

Tabela 15: Número de pacientes com última hemoglobina glicada disponível < 7%^a no final do estudo Colao et al., 2020, de acordo com o estado diabético inicial.

Estado diabético inicial	Pasireotida 40 mg	Pasireotida 60 mg	Grupo <i>crossover</i>
Diabéticos	38	32	44
HbA1c <7%	21 (55,3)	10 (31,3)	22 (50,0)
Pré-diabéticos	12	12	17
HbA1c <7%	11 (91,7)	9 (75)	16 (94,1)
TNG	7	10	1
HbA1c <7%	6 (85,7)	9 (90)	1 (100)

^a Nível alvo de HbA1c definido pela American Diabetes Association e European Association for the Study of Diabetes.^{124,125}

Dados baseados em 173 pacientes que receberam pelo menos uma dose de pasireotida durante a fase de extensão. Dados são apresentados em n de pacientes (%).

HbA1c: hemoglobina glicada; TNG: tolerância normal à glicose.

Fonte: adaptada de Colao e colaboradores, 2020.¹¹⁶

Tabela 16: Número de pacientes que receberam medicação antidiabética no início ou após o início do estudo de Colao et al., 2020, de acordo com o diabetes basal.

Estado diabético inicial	Pasireotida 40 mg		Pasireotida 60 mg		Grupo <i>crossover</i>	
	Dados basais	Depois do início do estudo	Dados basais	Depois do início do estudo	Dados basais	Depois do início do estudo
Diabéticos	43	43	37	37	44	44
ADM	19 (44,2)	16 (37,2)	17 (45,9)	14 (37,8)	22 (50,0)	15 (34,1)
Pré-diabéticos	12	12	13	13	17	17
ADM	0 (0,0)	4 (33,3)	0 (0,0)	4 (30,8)	2 (11,8)	6 (35,3)
TNG	8	8	12	12	1	1
ADM	0 (0,0)	4 (50,0)	0 (0,0)	3 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Dados baseados em 173 pacientes que receberam pelo menos uma dose de pasireotida durante a fase de extensão. Dados são apresentados como n de pacientes (%).

ADM: medicação antidiabética; TNG: tolerância normal à glicose.

Fonte: adaptada de Colao e colaboradores, 2020.¹¹⁶

3.3.4.3. Colao et al. 2014 (NCT00600886)

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico que envolveu 28 países, incluindo o Brasil.¹²¹ O objetivo do presente estudo foi avaliar a superioridade do pasireotida sobre octreotida em 12 meses de intervenção em pacientes com acromegalia ativa. O desfecho primário foi a resposta bioquímica, que contempla atingir GH de 2,5 µg/L e níveis normais de IGF-1 conforme níveis de referência para sexo e idade. Também, buscou-se determinar, como desfechos secundários: a proporção de pacientes que atingiram GH de 2,5 µg/L; a proporção de pacientes que atingiram IGF-1 normal para idade e sexo; os níveis médios de GH e IGF-1 ao longo do tempo; a diminuição do volume tumoral; a mudança nos sinais, sintomas e qualidade de vida relacionada à saúde; e a segurança.

Os pacientes elegíveis foram adultos com acromegalia ativa confirmada por GH > 5 µg/L ou GH *nadir* 1 µg/L após um teste oral de tolerância à glicose e IGF-1 acima do limite superior do normal para idade e sexo, que nunca haviam recebido tratamento clínico para a condição clínica. Os pacientes incluídos poderiam apresentar história de uma ou mais cirurgias hipofisárias, desde que sem a presença de tratamento clínico; ou acromegalia *de novo* (entende-se como a recidiva da doença) com adenoma hipofisário visível na ressonância magnética e que recusaram a cirurgia hipofisária ou para os quais a mesma é contraindicada.

Foram excluídos os pacientes que receberam tratamento prévio com octreotida, lanreotida, agonistas da dopamina ou antagonista do receptor de GH; com exceção de uma

dose única de octreotida de ação curta ou agonistas dopaminérgicos de ação curta, administrada há mais de três dias antes da randomização. Além disso, considerou-se como critério de exclusão: a presença de compressão do quiasma óptico causando qualquer defeito de campo visual; necessidade de intervenção cirúrgica para alívio de qualquer sinal ou sintoma associado à compressão tumoral; irradiação hipofisária nos últimos dez anos; morbidade cardiovascular significativa e/ou doença hepática; colelitíase sintomática; e hemoglobina glicada > 8%. A morbidade cardiovascular significativa foi definida como insuficiência cardíaca congestiva (classe III ou IV conforme a *New York Heart Association*), angina instável, taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular, bradicardia clinicamente significativa, bloqueio cardíaco avançado ou história de infarto agudo do miocárdio nos 6 meses anteriores.

Após a triagem, os pacientes foram randomizados (1:1) para receber o tratamento com pasireotida 40 mg ou octreotida 20 mg a cada 28 dias durante 12 meses. A randomização foi estratificada conforme a presença de cirurgia hipofisária e acromegalia *de novo*. No mês 3 ou 7 após o início da intervenção, foi permitido, mas não obrigatório, um aumento da dose para pasireotida 60 mg ou octreotida 30 mg, baseado na resposta bioquímica (média de GH 2,5 µg/L e/ou IGF-1 acima do limite considerado normal). A diminuição da dose foi permitida para tolerabilidade, sendo que a dose pode ser aumentada após a resolução. Devido à aparência distinta da apresentação dos dois tratamentos, as injeções foram administradas por uma enfermeira não cega e independente ao estudo, para garantir que o paciente e o investigador estivessem cegos para o tratamento.

Amostras de sangue para os exames laboratoriais foram coletadas em cada visita, pela manhã, com o paciente em jejum e antes da medicação. No início e nos meses 3, 6, 9 e 12 foram analisados os níveis de GH e os níveis de IGF-1, usando ensaios imunométricos quimioluminescentes validados. O limite inferior de detecção para GH foi de 0,1 µg/L, com coeficientes de variação intra e interensaio de 6,6%, e para IGF-1 foi de 20 µg/L, com coeficientes de variação intra e interensaio de 6,7%. Os valores de IGF-1 foram comparados com valores normais padronizados para idade e sexo.

A cada mês, os cinco sintomas de acromegalia (cefaleia, fadiga, sudorese, parestesia e osteoartralgia) pontuados de 0 (sem sintoma) a 4 (muito grave); a qualidade de vida relacionada à saúde a partir do questionário AcroQoL;¹²³ no início e nos meses 6 e 12, o volume do tumor hipofisário avaliado por ressonância magnética com gadolínio. Para esse

desfecho, foi considerada significativa uma alteração de 20% no volume. A avaliação de segurança consistiu no: registro de eventos adversos;¹²⁶ monitoramento e registro de todos os eventos adversos; monitoramento regular da hematologia, química do sangue e parâmetros de urinálise; realização de exames físicos; e medidas de peso corporal. Durante o período da intervenção, as mudanças na classificação do diabetes mellitus foram determinadas usando as definições da *American Diabetes Association*.¹²⁷

As análises de eficácia, por intenção de tratar, foi baseada no teste de Cochran-Mantel-Haenszel ajustando para estrato de randomização. Nesta análise, para os pacientes que descontinuaram antes do mês 12, mas depois do mês 6, o valor utilizado foi o último dado computado para o desfecho. Na ausência de valores disponíveis entre os meses 6 e 12, os pacientes foram considerados como não respondedores.

No total, 546 pacientes foram triados e 358 pacientes foram randomizados, sendo 176 no grupo pasireotida e 182 no grupo octreotida. Dois pacientes randomizados para octreotida receberam por engano pasireotida. Na linha de base, os 2 grupos de tratamento apresentaram características clínicas e demográficas semelhantes; a maioria (58%) dos pacientes eram acromegalia *de novo* (Tabela 17). Além disso, no momento basal a média do GH foi de 21,9 e 18,8 µg/L, o IGF-1 foi de 3,1 e 3,1 vezes do limite superior normal, e o volume tumoral foi 2421 e 2259 mm³ nos grupos pasireotida e octreotida, respectivamente.

Ao final, 141 (80,1%) dos pacientes com pasireotida e 156 (85,7%) dos pacientes com octreotida completaram os 12 meses de tratamento; e a mediana da exposição à intervenção foi de 336 dias em ambos os grupos. Os principais motivos para descontinuação entre os pacientes com pasireotida e octreotida foram 8,0% e 3,3% para a presença de eventos adversos, e 4,0% e 4,4% para desvio de protocolo, respectivamente.

Tabela 17: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo Colao et al., 2014.

Característica	Pasireotida (n = 176)	Octreotida (n = 182)	Total (n = 358)
Idade			
Anos	46 (18 a 80)	45 (19 a 85)	46 (18 a 85)
≥65 anos	8 (4,5)	15 (8,2)	23 (6,4)
Homens	85 (48,3)	87 (47,8)	172 (48)
Raça			
Caucasianos	105 (59,7)	111 (61,0)	216 (60,3)
Negros	3 (1,7)	4 (2,2)	7 (2,0)
Asiáticos	39 (22,2)	43 (23,6)	82 (22,9)
Americanos nativos	6 (3,4)	5 (2,7)	11 (3,1)
Outros	23 (13,1)	19 (10,4)	42 (11,7)
Tempo de diagnóstico (meses)	5,6 (0,4 a 357,5)	6,4 (0,4 a 377,1)	6,0 (0,4 a 377,1)
Cirurgia prévia	71 (40,3)	80 (44,0)	151 (42,2)
Tempo desde a cirurgia (meses)	9,5 (1,6 a 328,8)	6,2 (1,2 a 377,1)	7,0 (1,2 a 377,1)
Radioterapia prévia	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,3)

Dados são apresentados como mediana (amplitude), média (desvio padrão) ou n de pacientes (%).

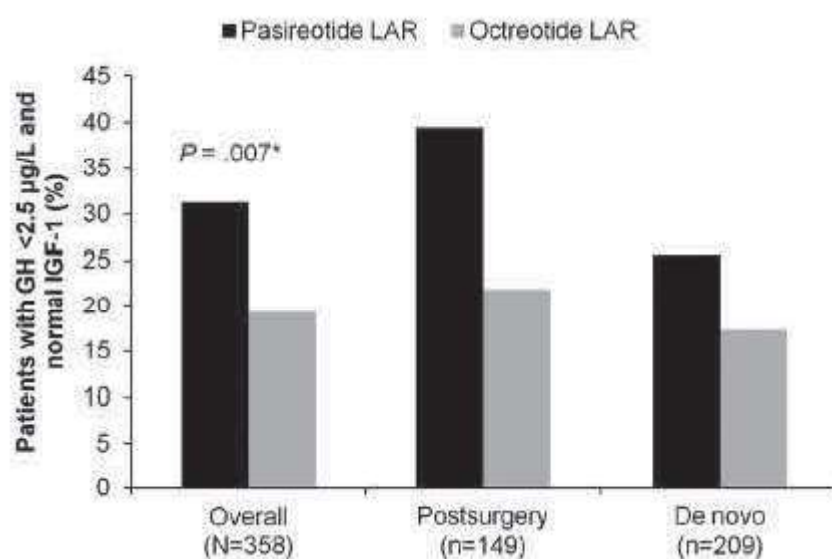
Fonte: adaptada de Colao e colaboradores, 2014.¹²¹

Após os 12 meses de seguimento, a pasireotida foi superior ao octreotida para atingir a resposta bioquímica: GH e IGF-1, simultaneamente. Este desfecho foi alcançado por 31,3% e 19,2% dos pacientes com pasireotida e octreotida, respectivamente, e o OR foi de 1,94 (IC 95% 1,19 a 3,17; p = 0,007) favorecendo a intervenção com pasireotida (ajustado para os estratos de randomização).

Adicionalmente, uma análise incluindo 8 pacientes do grupo pasireotida (4 no estrato pós-cirúrgico) e 3 pacientes octreotida (todos no estrato pós-cirúrgico) que tinham IGF-1 abaixo do limite inferior normal e GH < 2,5 µg/L, observou-se que 35,8% de pacientes com pasireotida e 20,9% (38 de 182) dos pacientes com octreotida atingiram níveis de GH < 2,5 µg/L e IGF-1 iguais ou abaixo do limite superior normal (Tabela 18; Figura 12).

As análises dos desfechos de resposta bioquímica, contemplaram o último valor de GH e IGF-1 obtido entre os meses 6 e 12 (incluindo o mês 6) para os pacientes que não apresentavam valores de GH e IGF-1 no mês 12. Dos 39 pacientes com pasireotida e 31 pacientes com octreotida que não apresentaram valores de GH e IGF-1 no mês 12, 20 e 21 tiveram seu último valor considerado na análise, e 4 e 3, respectivamente, foram considerados como respondedores. Se esses 7 pacientes fossem considerados como não respondedores, o controle bioquímico seria então alcançado por 29,0% dos pacientes com pasireotida e 17,6% dos pacientes com octreotida (p = 0,009).

Figura 12: Proporção de pacientes na população geral, estrato pós-cirúrgico e estrato *de novo* com GH < 2,5 µg/L e IGF-1 normal após 12 meses de tratamento com pasireotida ou octreotida.



*: $p = 0,007$ pasireotida versus octreotida na população geral.

Fonte: Colao e colaboradores, 2014.¹²¹

Após os 12 meses de seguimento, para o desfecho GH, um nível inferior a 2,5 µg/L foi alcançado por 48,3% e 51,6% dos pacientes do grupo pasireotida e octreotida, respectivamente (OR 0,88; IC 95% 0,58 a 1,33; $p = 0,54$); para o desfecho IGF-1, o nível normal conforme parâmetros de sexo e idade foi alcançado por 38,6% e 23,6% dos pacientes, respectivamente (OR 2,09; IC 95% 1,32 a 3,31; $p = 0,002$).

Colao e colaboradores realizaram análises da resposta bioquímica pelos estratos utilizados na randomização: pós-cirúrgico e *de novo*, onde a resposta bioquímica foi alcançado por 39,4% dos pacientes com pasireotida versus 21,8% dos pacientes com octreotida (OR 2,34; IC 95% 1,14 a 4,79) nos pacientes pós-cirúrgicos; e por 25,7% dos pacientes com pasireotida versus 17,3% dos pacientes com octreotida (OR 1,65; IC 95% 0,85 a 3,23) nos pacientes *de novo*. Um nível normal de IGF-1 foi alcançado por 50,7% e 26,9% do pós-operatório (OR 2,79; IC 95% 1,41 a 5,53), e 30,5% e 21,2% dos pacientes *de novo* (OR 1,63; IC 95% 0,87 a 3,06), no grupo pasireotida e octreotida, respectivamente. Um nível de GH < 2,5 µg/L foi observado em uma proporção semelhante de pacientes pós-cirúrgicos (OR 1,03; IC 95% 0,54 a 1,97) e *de novo* (OR 0,78; IC 95% 0,45 a 1,34) em ambos os tratamentos.

Tabela 18: Proporção de pacientes no mês 12 com GH < 2,5 µg/L e IGF-1 normal, GH < 2,5 µg/L e IGF-1 normal, por estrato e tratamento^a.

	Pasireotida, % (n/N) (IC 95%) ^b	Octreotida, % (n/N) (IC 95%) ^b	Entre tratamentos	
			OR (IC 95%)	p
n	176	182		
GH < 2,5 µg/L e IGF-1 normal no mês 12 (UOLA)				
Total	31,3 (55/176) (24,5 a 38,7)	19,2 (35/182) (13,8 a 25,7)	1,94 (1,19 a 3,17)	0,007
Pós-cirúrgico	39,4 (28/71) (28,0 a 51,7)	21,8 (17/78) (13,2 a 32,6)	2,34 (1,14 a 4,79)	
<i>De novo</i>	25,7 (27/105) (17,7 a 35,2)	17,3 (18/104) (10,6 a 26,0)	1,65 (0,85 a 3,23)	
GH < 2,5 µg/L no mês 12 (UOLA)				
Total	48,3 (85/176) (40,7 a 55,9)	51,6 (94/182) (44,1 a 59,1)	0,88 (0,58 a 1,33)	0,54
Pós-cirúrgico	52,1 (37/71) (39,9 a 64,1)	51,3 (40/78) (39,7 a 62,8)	1,03 (0,54 a 1,97)	
<i>De novo</i>	45,7 (48/105) (36,0 a 55,7)	51,9 (54/104) (41,9 a 61,8)	0,78 (0,45 a 1,34)	
IGF-1 normal no mês 12 (UOLA)				
Total	38,6 (68/176) (31,4 a 46,3)	23,6 (43/182) (17,7 a 30,5)	2,09 (1,32 a 3,31)	0,002
Pós-cirúrgico	50,7 (36/71) (38,6 a 62,8)	26,9 (21/78) (17,5 a 38,2)	2,79 (1,41 a 5,53)	
<i>De novo</i>	30,5 (32/105) (21,9 a 40,2)	21,2 (22/104) (13,8 a 30,3)	1,63 (0,87 a 3,06)	
GH < 2,5 µg/L e IGF-1 abaixo do limite superior normal no mês 12 (UOLA)				
Total	35,8 (63/176)	20,9 (38/182)		
Pós-cirúrgico	45,1 (32/71)	25,6 (20/78)		
<i>De novo</i>	29,5 (31/105)	17,3 (18/104)		

^a Após a cirurgia indica pacientes sem tratamento médico após a cirurgia; de novo indica tratamento ingênuo. Os valores de p são baseados em um teste de Cochran-Mantel-Haenszel bilateral, ajustando para fator de estratificação de randomização.

^b A titulação da dose foi recomendada, mas realizada a critério do investigador.

Dados são apresentados como n de pacientes (%).

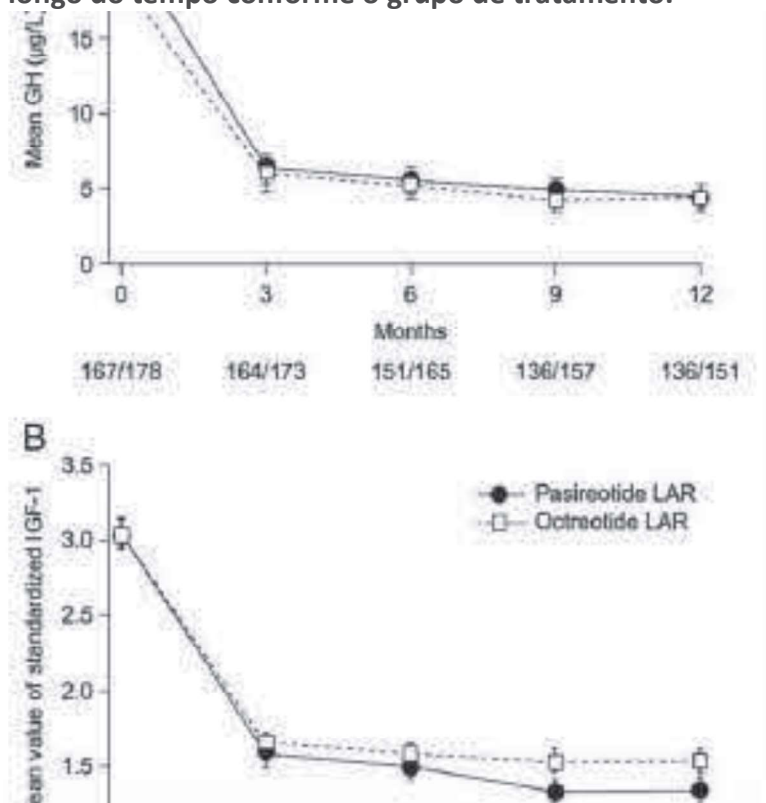
GH: hormônio do crescimento; IC: Intervalo de confiança; IGF-1: fator de crescimento 1 semelhante à insulina; n: número de pacientes com o desfecho no grupo em análise; N: número total de pacientes no grupo em análise; OR: odds ratio (razão de chances); UOLA: última observação levada adiante.

Fonte: adaptada de Colao e colaboradores, 2014.¹²¹

Durante os 12 meses de tratamento, 50,6% dos pacientes com pasireotida e 67,6% dos pacientes com octreotida passaram por titulação da dose. Dos pacientes com pasireotida e octreotida que não atingiram GH < 2,5 µg/L ou IGF-1 1 igual ou menor ao normal para idade e sexo, 35 de 113 pacientes (31,0%) e 32 de 144 pacientes (22,2%) não receberam aumento de dose. Onze dos 63 (17,5%) pacientes com pasireotida LAR e 11 dos 38 (28,9%) pacientes com octreotida LAR que atingiram GH 2,5 g/L ou IGF-1 igual ou menor ao normal para idade e sexo receberam um aumento de dose durante os 12 meses.

Na análise de desfechos de eficácia, considerando os níveis de GH e IGF-1, observou-se que nos primeiros 3 meses os níveis médios diminuíram rapidamente e permaneceram baixos em ambos os grupos de tratamento. No mês 3, 30,1% e 21,4% dos pacientes com pasireotida e octreotida alcançaram a resposta bioquímica (Figura 13).

Figura 13: Níveis médios $\pm$ erro padrão do nível de GH (A) e nível padronizado de IGF-1 (B) ao longo do tempo conforme o grupo de tratamento.

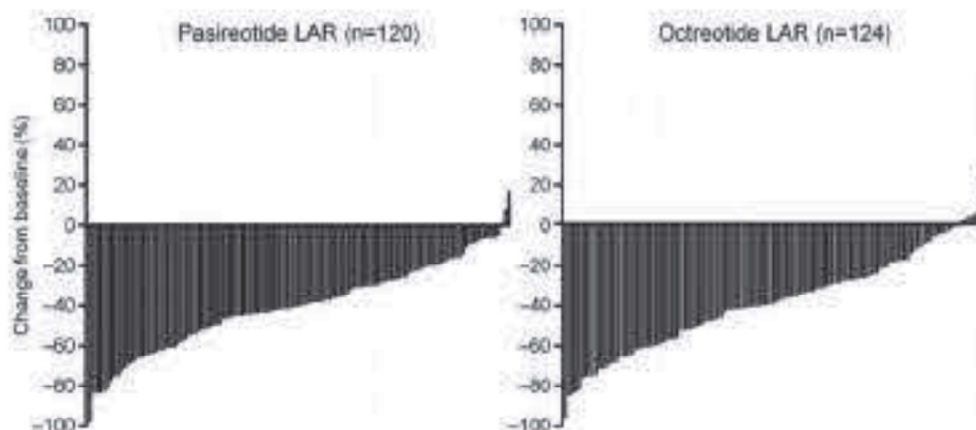


Os números na parte inferior de cada gráfico são os números de pacientes nos grupos de tratamento com pasireotida/octreotida. IGF-1 padronizado é o valor de IGF-1 dividido pelo intervalo do limite superior do normal.

Fonte: adaptada de Colao e colaboradores, 2014.¹²¹

Após os 12 meses de seguimento, o volume do tumor diminuiu em 40% e 38% nos grupos pasireotida e octreotida, respectivamente ($p = 0,838$), sendo que uma redução importante do volume do tumor (20%) foi alcançada por 80,8% e 77,4% dos pacientes. No grupo octreotida, 1 paciente apresentou um aumento de 20% no volume do tumor, conforme observado na Figura 14. Uma magnitude semelhante de redução do volume tumoral foi observada nos grupos pós-operatório e de novo.

Figura 14: Alteração percentual no volume do tumor da linha de base até o mês 12 em pacientes avaliados por ressonância magnética na linha de base e no mês 12.



Fonte: adaptada de Colao e colaboradores, 2014.¹²¹

Ambos os agentes foram eficazes na melhora dos sintomas de acromegalia e qualidade de vida relacionada à doença. Na linha de base do estudo, a média (DP) do escore AcroQoL foi 58,4 (20) e 55,6 (19,8) em pacientes que receberam pasireotida e octreotida, respectivamente. No final do seguimento, a melhora na qualidade de vida foi observada em ambos os grupos de tratamento: aumento da média (DP) de 7,0 (14,5) pontos no grupo pasireotida e 4,9 (15,5) pontos no grupo octreotida.

A gravidade dos sintomas na linha de base foi semelhante para ambos os braços de tratamento, com pontuações de sintomas entre 0,7 e 1,4. No mês 12, uma melhora foi observada todos os 5 sintomas avaliados. A maior melhora foi na transpiração, com média (DP) de -0,6 (1,14) e -0,8 (1,20) para pasireotida e octreotida, respectivamente; resultados semelhantes de melhora em média (DP) foram observados para fadiga (-0,4 [1,18] e -0,6 [0,96]), osteoartralgia (-0,4 [1,07] e -0,6 [1,20]), parestesia (-0,4 [0,90] e -0,4 [1,11]) e cefaleia (-0,3 [1,17] e -0,4 [0,94]).

Os eventos adversos com maior frequência para os grupos que receberam pasireotida e octreotida foram diarreia leve a moderada (39,3% e 45,0%), colelitíase (25,8% e 35,6%), cefaleia (18,5% e 25,6%) e hiperglicemia (28,7% e 8,3%), conforme a Tabela 19. Quando os eventos adversos foram agrupados conforme suas características (termos relacionados a elevações na glicemia ou termos relacionados à diarreia, por exemplo), os eventos adversos mais frequentes nos grupos pasireotida e octreotida foram relacionados à hiperglicemia (57,3% [IC 95% 49,7% a 64,7%] e 21,7% [IC 95% 15,9% a 28,4%]), relacionada à diarreia (39,3% [IC 95% 32,1% a 46,9%] e 45,0% [IC 95% 37,6% a 52,6%]) e relacionadas à vesícula

biliar (30,9% [IC 95% 24,2% a 38,3%] e 38,9% [IC 95% 31,7% a 46,4%]). A análise de *post hoc* mostrou que a diferença na incidência de eventos adversos relacionados à hiperglicemia foi 35,6% (IC 95% 25,5% a 44,9%) entre os grupos de tratamento com pasireotida e octreotida.

Ao longo dos 12 meses de seguimento, quatorze (8,0%) pacientes com pasireotida e 6 (3,3%) pacientes com octreotida descontinuaram o tratamento devido a presença de um evento adverso. No grupo que recebeu pasireotida, os eventos adversos relacionados a elevações da glicemia foram os mais frequentes para a descontinuação do tratamento: 3 por diabetes mellitus, 2 por hiperglicemia e 1 por aumento da HbA1c. Um evento adverso relacionado à hiperglicemia grau 3 ou 4 (conforme os Critérios de Terminologia)¹²⁶ foi relatado por 9,0% dos pacientes com pasireotida e 1,7% dos pacientes com octreotida.

Pelo menos 1 evento adverso grave foi experimentado por 12,9% e 10,6% dos pacientes com pasireotida e octreotida, e pelo menos 1 evento adverso grave relacionado ao medicamento em estudo foi descrita para 4,5% e 2,8% dos pacientes, respectivamente. Oito pacientes (4,5%) descontinuaram o tratamento por causa da ocorrência de um evento adverso grave, sendo que todos pertenciam ao grupo pasireotida. No grupo octreotida, um paciente morreu de infarto do miocárdio, mas isso não foi relacionado ao medicamento em estudo.

Após os 12 meses de seguimento, em pacientes tratados com pasireotida e octreotida, respectivamente, a HbA1c aumentou em média (DP) 0,87% (1,32%) e 0,03% (0,78%) em diabéticos pacientes, 0,64% (0,78%) e 0,11% (0,35%) em pacientes pré-diabéticos, e 0,75% (0,58%) e 0,37% (0,46%) em pacientes com tolerância normal à glicose.

Em relação ao relato de uma anormalidade de glicose, a média do tempo para o primeiro relato foi de 84 dias para o grupo pasireotida e 196 dias para o grupo octreotida. Em relação à medicação antidiabética, a média do tempo de início foi de 123 e 212 dias para o grupo pasireotida e octreotida, respectivamente; ela foi recebida por 44,4% e 26,1% dos pacientes, respectivamente, sendo a metformina e as sulfonilureias as mais utilizadas.

Tabela 19: Eventos adversos independentemente da relação estudo-medicamento relatados em > 10% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento.

Evento adverso	Pasireotida		Octreotida	
	(n = 178) ^a		(n = 180) ^a	
	Todos n (%)	Grau 3 e 4 n (%)	Todos n (%)	Grau 3 e 4 n (%)
Diarreia	70 (39,3)	1 (0,6)	81 (45,0)	4 (2,2)
Hiperglicemia	51 (28,7)	6 (3,4)	15 (8,3)	1 (0,6)
Colelitíase	46 (25,8)	1 (0,6)	64 (35,6)	2 (1,1)
Diabetes mellitus	34 (19,1)	9 (5,1)	7 (3,9)	0 (0)
Cefaleia	33 (18,5)	2 (1,1)	46 (25,6)	5 (2,8)
Dor abdominal	32 (18,0)	1 (0,6)	40 (22,2)	0 (0)
Alopecia	32 (18,0)	0 (0)	35 (19,4)	0 (0)
Nasofaringite	28 (15,7)	0 (0)	28 (15,6)	0 (0)
Nausea	24 (13,5)	1 (0,6)	39 (21,7)	0 (0)
Aumento da creatina fosfoquinase sérica	23 (12,9)	3 (1,7)	21 (11,7)	4 (2,2)
Distensão abdominal	21 (11,8)	1 (0,6)	21 (11,7)	1 (0,6)
Artralgia	17 (9,6)	1 (0,6)	22 (12,2)	1 (0,6)
Fadiga	17 (9,6)	1 (0,6)	18 (10,0)	0 (0)
Tontura	17 (9,6)	0 (0)	19 (10,6)	0 (0)
Dor nas costas	14 (7,9)	0 (0)	20 (11,1)	2 (1,1)

^a: Dois pacientes randomizados para o braço de tratamento com octreotida receberam pasireotida por engano. Esses dois pacientes estão incluídos no braço de tratamento com pasireotida para fins de análise de segurança.

n: número de pacientes.

Fonte: adaptada de Colao e colaboradores, 2014.¹²¹

3.3.4.4. Bronstein et al., 2016 (NCT00600886)

Estudo de extensão *crossover*¹¹⁵ do estudo principal de Colao e colaboradores.¹²¹ O objetivo do estudo foi analisar a eficácia e a segurança da troca das intervenções terapêuticas em pacientes com acromegalia não controlada. A última medida do estudo principal, ou seja, a medida no mês 12, foi considerada a medida da linha de base da fase de extensão. Assim como no estudo principal, o desfecho primário desta fase foi a resposta bioquímica, que contempla a proporção de pacientes com GH <2,5 µg/L e IGF-1 normal conforme níveis de referência para sexo e idade, em 12 meses após a troca das intervenções terapêuticas. Como desfechos secundários, ainda foram incluídos a proporção de pacientes que atingiram GH <2,5 µg/L; a proporção de pacientes que atingiram IGF-1 normal; os níveis médios de GH e IGF-1; o volume tumoral; sinais e sintomas; e a segurança. O GH, IGF-1 e volume tumoral foram medidos no mês 25, ou seja, antes do final da fase de extensão. Já os

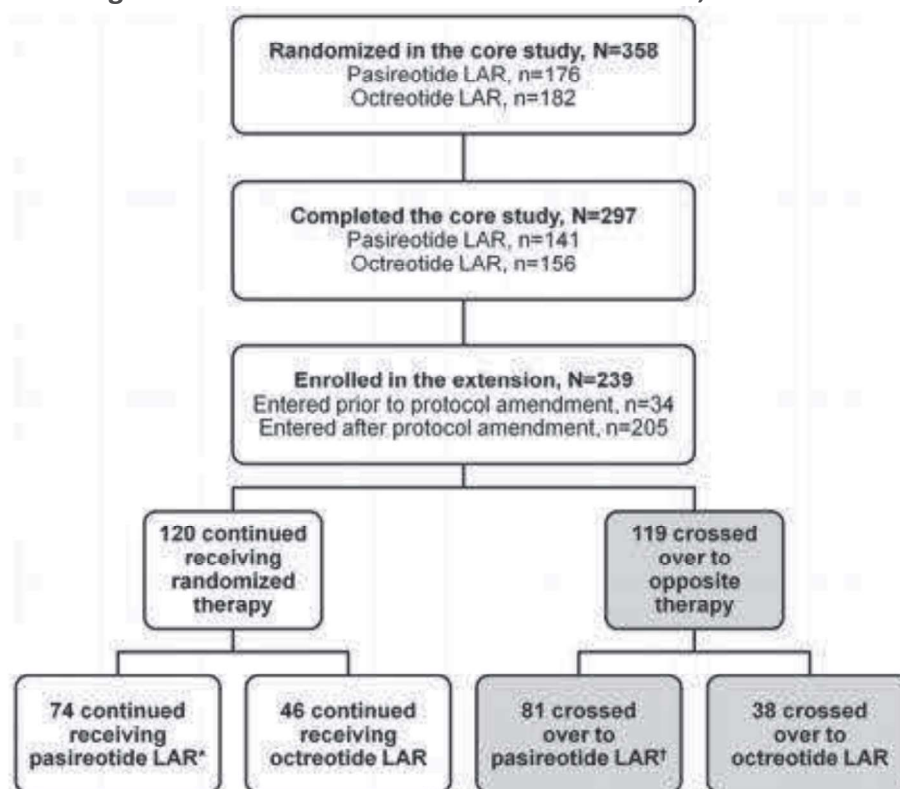
desfechos de segurança são apresentados para todos os pacientes após o cruzamento até o mês 26.

Foram considerados elegíveis os pacientes com GH $\geq 2,5$ $\mu\text{g/L}$ e/ou IGF-1 acima do limite superior do normal conforme níveis de referência para sexo e idade, que completaram o mês 12 do estudo principal. No mês posterior (mês 13), os pacientes receberam o tratamento oposto ao estudo principal (pasireotida 40 mg ou octreotida 20 mg) a cada 28 dias. Durante a extensão, os pacientes poderiam receber octreotida por 12 meses ou pasireotida enquanto fosse obtido benefício clínico. No mês 17 ou 20, foi permitido, mas não obrigatório, um aumento de dose para pasireotida 60 mg ou octreotida 30 mg.

Amostras de sangue para exames laboratoriais foram coletadas em cada visita, pela manhã, sob condições de jejum antes da dose do medicamento em estudo. Além, os cinco sintomas de acromegalia (cefaleia, fadiga, sudorese, parestesia e osteoartralgia) foram pontuados de 0 (sem sintoma) a 4 (muito grave); a cada mês a qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada a partir do questionário AcroQoL.^{123,128} A avaliação de segurança consistiu no: monitoramento e registro de todos os eventos adversos; monitoramento regular da hematologia, química do sangue e parâmetros de urinálise; realização de exames físicos; e medidas de peso corporal.¹²⁶ Os eventos adversos ocorridos após a troca de tratamentos foram relatados e classificados como grau 1 (leve), 2 (moderado), 3 (grave) ou 4 (com risco de vida ou incapacitante).

Em relação à análise estatística, as análises incluíram todos os pacientes que possuíam dados disponíveis para os desfechos. As amostras de GH e IGF-1 foram consideradas ausentes se coletadas em 35 dias ou mais após a injeção.

Figura 15: Fluxograma do estudo de extensão de Colao et al., 2014.¹²¹



34 pacientes entraram na fase de extensão antes da implementação da alteração do protocolo e receberam tratamento não cego durante a extensão; destes: *15 pacientes continuaram a receber seu tratamento randomizado com pasireotida e †19 passaram de octreotida para pasireotida durante a extensão.

Fonte: adaptada de Bronstein e colaboradores, 2016.¹¹⁵

No total, 119 pacientes foram incluídos no mês 13 para mudar de terapia, sendo que 81 passaram para pasireotida e 38 passaram para octreotida (Figura 15). Na linha de base do período de extensão, a média do GH foi de 5,9 e 7,1 µg/L, e do IGF-1 foi de 1,9 e 2,1 vezes do limite superior normal para pacientes que passaram para pasireotida e octreotida, respectivamente. Alguns pacientes que iniciaram a fase de extensão, tinham controle de GH ou IGF-1 no final do estudo principal. Histórico de cirurgia prévia antes da inclusão no estudo principal foi realizada por 35 (43%) e 10 (26%) pacientes que mudaram para pasireotida e octreotida, respectivamente (Tabela 20); todos os demais pacientes não haviam recebido nenhum tratamento prévio para acromegalia. Nenhum dos pacientes que entraram na fase de extensão cruzada havia recebido irradiação hipofisária anteriormente.

Tabela 20: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo Bronstein et al., 2016.

Característica	Cruzado para Pasireotida (n = 81)	Cruzado para Octreotida (n = 38)
Idade (anos)	45,0 (24 a 85)	48,5 (25 a 64)
Mulheres	38 (46,9)	22 (57,9)
Raça		
Caucasianos	42 (51,9)	20 (52,6)
Negros	1 (1,2)	1 (2,6)
Asiáticos	26 (32,1)	8 (21,1)
Americanos nativos	3 (3,7)	1 (2,6)
Outros	9 (11,1)	8 (21,1)
Tempo de diagnóstico até a entrada no estudo principal (meses)	7,1	4,2
Cirurgia prévia	35 (43,2)	10 (26,3)
Radioterapia prévia	0 (0)	0 (0)
Tempo desde a cirurgia até a entrada no estudo principal (meses)	6,6	10,3

Dados são apresentados como mediana (amplitude), média ou n de pacientes (%).

Fonte: adaptada de Bronstein e colaboradores, 2016.¹¹⁵

Ao final dos 12 meses de extensão, 31 (38,3%) pacientes com pasireotida e 13 (34,2%) pacientes com octreotida descontinuaram o tratamento. A mediana (intervalo interquartil) da duração da intervenção após o cruzamento foi de 388 dias (28 a 432) e 364 dias (85 a 399), e de injeções recebidas foi de 14 e 13 para os grupos pasireotida e octreotida, respectivamente. Os principais motivos para descontinuação entre os pacientes com pasireotida e octreotida, respectivamente, foram: eventos adversos (12 e 1), retirada do consentimento (8 e 4), efeito insatisfatório da terapia (7 e 4), problemas administrativos (1 e 4), ausência de necessidade de receber o medicamento do estudo (2 e 0) e valores anormais de marcadores laboratoriais (1 e 0).

Após os 12 meses de extensão, a resposta bioquímica (GH < 2,5 µg/L e IGF-1 normal) foi alcançado por 14 (17,3%) pacientes que receberam pasireotida. Para os 38 pacientes que receberam octreotida no período de extensão, nenhum alcançou a resposta bioquímica após os 12 meses após o *crossover* (Tabela 21).

Tabela 21: Taxa de resposta bioquímica no final do estudo principal e após o *crossover* conforme o grupo de tratamento.

	Cruzado para Pasireotida (n = 81)		Cruzado para Octreotida (n = 38)	
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
GH < 2,5 µg/L e IGF-1 normal no final do estudo principal (mês 12)	1 (1,2)	(0,0 a 6,7)	0 (0,0)	(0,0 a 9,3)
Mês 3	14 (17,3)	(9,8 a 27,3)	1 (2,6)	(0,1 a 13,8)
Mês 6	17 (21,0)	(12,7 a 31,5)	1 (2,6)	(0,1 a 13,8)
Mês 9	18 (22,2)	(13,7 a 32,8)	2 (5,3)	(0,6 a 17,7)
Mês 12	14 (17,3)	(9,8 a 27,3)	0 (0,0)	–
GH < 2,5 µg/L no final do estudo principal (mês 12)	35 (43,2)	(32,2 a 54,7)	8 (21,1)	(9,6 a 37,3)
Mês 3	40 (49,4)	(38,1 a 60,7)	11 (28,9)	(15,4 a 45,9)
Mês 6	35 (43,2)	(32,2 a 54,7)	12 (31,6)	(17,5 a 48,7)
Mês 9	44 (54,3)	(42,9 a 65,4)	12 (31,6)	(17,5 a 48,7)
Mês 12	36 (44,4)	(33,4 a 55,9)	9 (23,7)	(11,4 a 40,2)
IGF-1 normal no final do estudo principal (mês 12)	5 (6,2)	(2,0 a 13,8)	2 (5,3)	(0,6 a 17,7)
Mês 3	16 (19,8)	(11,7 a 30,1)	3 (7,9)	(1,7 a 21,4)
Mês 6	25 (30,9)	(21,1 a 42,1)	3 (7,9)	(1,7 a 21,4)
Mês 9	24 (29,6)	(20,0 a 40,8)	4 (10,5)	(2,9 a 24,8)
Mês 12	22 (27,2)	(17,9 a 38,2)	2 (5,3)	(0,6 a 17,7)

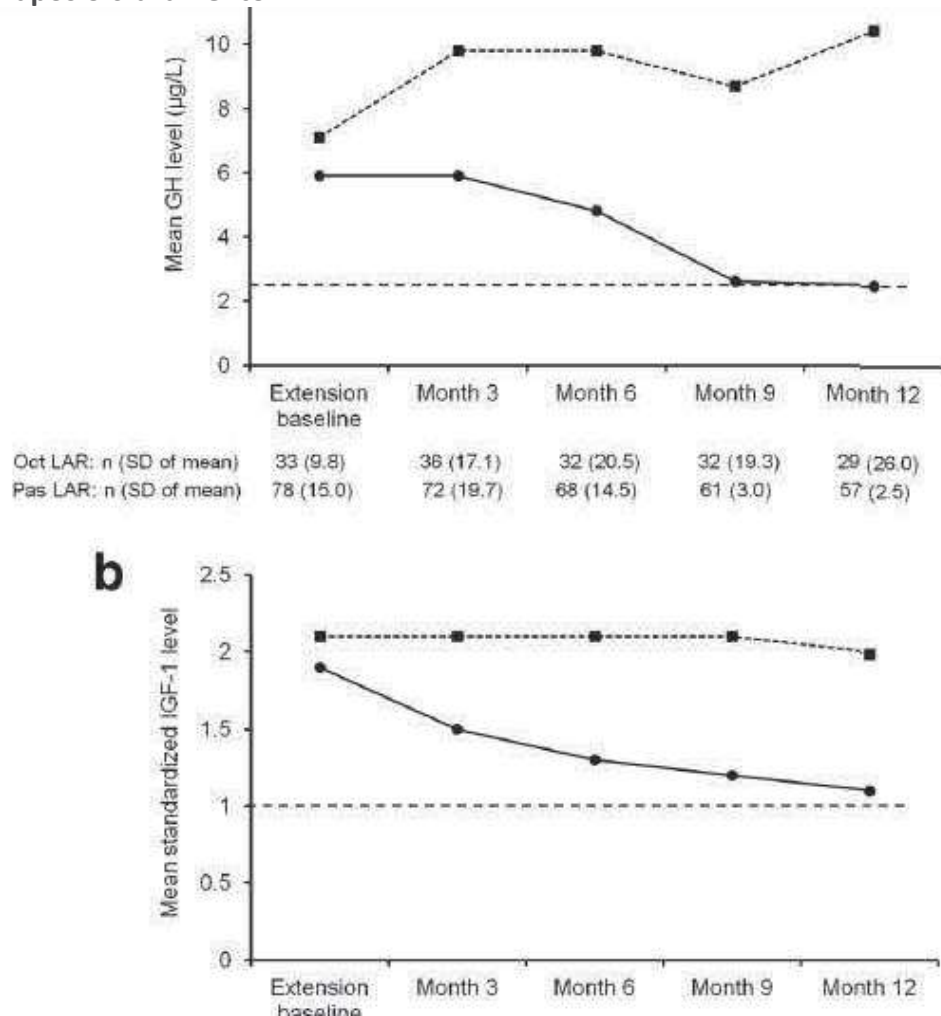
Um paciente que passou para pasireotida tinha GH <2,5 µg/L e IGF-1 normal no mês 12 do estudo principal; este paciente apresentava GH e IGF-1 elevados na última avaliação antes da fase de extensão.

GH: hormônio do crescimento; IC: Intervalo de confiança; IGF-1: fator de crescimento 1 semelhante à insulina; OR: *odds ratio* (razão de chances); UOLA: última observação levada adiante.

Fonte: adaptada de Bronstein e colaboradores, 2016.¹¹⁵

Ao final do período de extensão, paciente que passaram a utilizar pasireotida reduziram em média 23,7% os níveis de GH e 39,9% os níveis de IGF-1. Por sua vez, nos pacientes que passaram a utilizar octreotida, os níveis de GH aumentaram em média 74,5% e os níveis de IGF-1 aumentaram em média 15,9% (Figura 16).

Figura 16: Nível médio de GH (a) e IGF-1 padronizados (b) na linha de base da extensão e após o cruzamento.



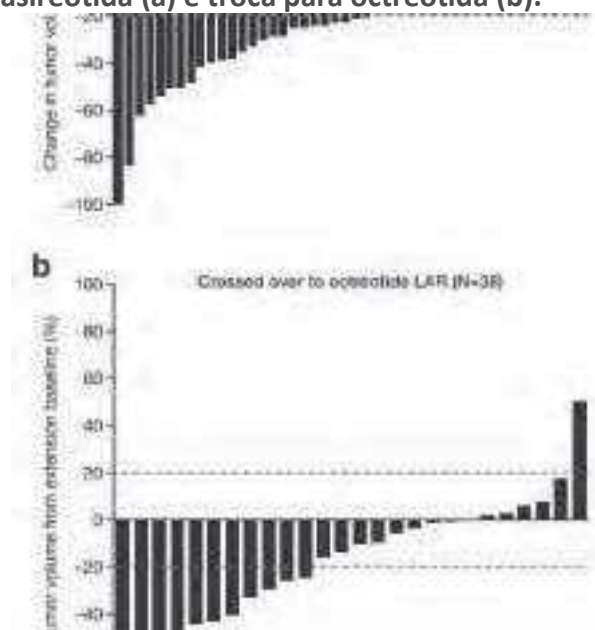
n: referem-se ao número de pacientes com dados disponíveis em cada mês.

Oct: octreotida; Pas: pasireotida; SD: desvio padrão.

Fonte: adaptada de Bronstein e colaboradores, 2016.¹¹⁵

Em relação ao volume tumoral, após os 12 meses de extensão, o volume do tumor diminuiu em média 25% e 18% para aqueles que receberam pasireotida (n = 46) e octreotida (n = 26), respectivamente. Redução importante do volume do tumor (20%) foi alcançada por 54,3% dos pacientes no grupo pasireotida e por 42,3% dos pacientes no grupo octreotida. Dois pacientes no grupo pasireotida e um paciente no grupo octreotida tiveram um aumento maior ou igual a 20% no volume tumoral após 12 meses de extensão, conforme observado na Figura 17.

Figura 17: Alteração percentual no volume do tumor da linha de base da extensão até 12 meses após o cruzamento. Alteração percentual no volume do tumor após a troca para pasireotida (a) e troca para octreotida (b).



Fonte: Bronstein e colaboradores, 2016.¹¹⁵

Na linha de base da extensão e após os 12 meses de acompanhamento, a média (DP) do escore AcroQoL foi 58,9 (23,1) e 60,3 (24,3) em pacientes que passaram a receber pasireotida, e 59,8 (22,4) e 61,2 (21,6) naqueles que passaram a receber octreotida.

A gravidade dos sintomas na linha de base foi semelhante para ambos os braços de tratamento, com pontuações de sintomas entre 0,7 a 1,2 pontos no grupo pasireotida e 0,8 a 1,4 no grupo octreotida. No mês 12 da extensão, os 5 sintomas avaliados permaneceram estáveis em ambos os grupos, mas os autores citam uma tendência de melhora no braço de pasireotida. A mudança da linha de base da extensão até os 12 meses de acompanhamento no grupo pasireotida e octreotida foi em média (DP) de: 0,0 (0,7) e 0,0 (0,8) para transpiração; -0,1 (0,9) e 0,0 (0,9) para fadiga; -0,1 (0,6) e 0,1 (0,6) para osteoartralgia; -0,1 (0,9) e 0,1 (0,8) para parestesia; e -0,3 (0,8) e 0,3 (0,9) para cefaleia, respectivamente.

Os eventos adversos com maior frequência para os grupos que receberam pasireotida e octreotida, independentemente de uma suspeita de relação estudo-medicamento, foram diarreia (22,2 e 18,4%), colelitíase (18,5 e 15,8%), cefaleia (19,8 e 13,2%), hiperglicemia (27,2 e 13,2%), diabetes mellitus (18,5 e 7,9%), nasofaringite (14,8 e 18,4%) e aumento da creatinofosfoquinase sérica (7,4 e 15,8%) (Tabela 22). Quando os eventos adversos foram agrupados conforme suas características (todos os termos relacionados a elevações na glicemia, por exemplo), os eventos adversos mais frequentes nos grupos pasireotida e

octreotida foram: relacionados à hiperglicemia (64,2 e 21,1%), relacionada à diarreia (22,2 e 18,4%) e relacionadas à vesícula biliar (25,9 e 21,1%). No grupo que recebeu pasireotida, os eventos adversos relacionados a elevações da glicemia foram: 5 por causa de diabetes mellitus e 1 por cetoacidose diabética. Os eventos adversos relacionados à hiperglicemia de grau 3 ou 4 foram relatados por 12,4% pacientes do grupo pasireotida.

Ao longo dos 12 meses de extensão, onze (4,5%) pacientes com pasireotida descontinuaram o tratamento devido a presença de um evento adverso, sendo que todos eram relacionados à hiperglicemia; nenhum paciente do grupo octreotida descontinuou o tratamento por presença de evento adverso.

Pelo menos 1 evento adverso grave foi experimentado por 6 (7,4%) pacientes com pasireotida e 6 (15,8%) pacientes com octreotida, dos quais 2 e 1, respectivamente, foram considerados relacionados ao medicamento em estudo. Exceto para medicação antidiabética, o uso de medicação concomitante foi semelhante entre os grupos de tratamento.

Em relação à medicação antidiabética, no grupo pasireotida, dos 59 pacientes que não receberam tratamento antidiabético na linha de base da extensão, 13 pacientes iniciaram o uso ao longo dos 12 meses de acompanhamento. Os medicamentos antidiabéticos mais comumente administrados (≥ 3 pacientes) nesses pacientes foram metformina ($n = 8$), inibidores de dipeptidil peptidase 4 ($n = 3$) e metformina associado ao inibidor de dipeptidil peptidase 4 ($n = 3$). No grupo de octreotida, 1 paciente iniciou medicação antidiabética com metformina durante a extensão.

Tabela 22: Eventos adversos independentemente da relação estudo-medicamento relatados em > 10% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento.

Evento adverso	<i>Crossed over para Pasireotida</i>		<i>Crossed over para Octereotida</i>	
	(n = 81) ^a		(n = 38) ^a	
	Todos n (%)	Grau 3 e 4 n (%)	Todos n (%)	Grau 3 e 4 n (%)
Total	75 (92,6)	19 (23,5)	34 (89,5)	8 (21,1)
Diarreia	18 (22,2)	0 (0)	7 (18,4)	1 (2,6)
Hiperglicemia	22 (27,2)	4 (4,9)	5 (13,2)	0 (0)
Colelitíase	15 (18,5)	1 (1,2)	6 (15,8)	1 (2,6)
Diabetes mellitus	15 (18,5)	1 (1,2)	3 (7,9)	0 (0)
Cefaleia	16 (19,8)	0 (0)	5 (13,2)	0 (0)
Nasofaringite	12 (14,8)	0 (0)	7 (18,4)	0 (0)
Aumento da creatina fosfoquinase	6 (7,4)	0 (0)	6 (15,8)	0 (0)

sérica				
Artralgia	10 (12,3)	0 (0)	2 (5,3)	0 (0)
Tontura	5 (6,2)	0 (0)	5 (13,2)	0 (0)
Aumento do triglicerídeo sérico	1 (1,2)	0 (0)	4 (10,5)	1 (2,6)

Os eventos adversos são relatados de acordo com os termos usados pelo investigador.

n: número de pacientes.

Fonte: adaptada de Bronstein e colaboradores, 2016.¹¹⁵

3.3.4.5. *Petersenn et al., 2014*

Ensaio clínico randomizado fase II, aberto. O objetivo do presente estudo foi avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética de doses mensais únicas de pasireotida 20, 40 e 60 mg em pacientes com acromegalia.¹¹⁷

Foram incluídos pacientes sexo masculino e feminino com idade entre 18 e 80 anos com diagnóstico confirmado de acromegalia devido a adenoma hipofisário. A acromegalia foi confirmada devido a falta de supressão de nadir de GH para $< 1 \mu\text{g/L}$ após um teste oral de tolerância à glicose ou de $> 5 \mu\text{g/L}$ a partir de um perfil de cinco pontos ao longo de um período de 2 horas e concentração de IGF-1 elevada, ajustada ao sexo e limite superior normal ajustado para a idade. Os pacientes que previamente foram tratados com pasireotida no estudo de Fase II (independentemente de sua responsividade ao pasireotida)¹¹⁷ também foram elegíveis para inclusão. Foram necessários períodos de *washout* antes de iniciar a intervenção: oito semanas para octreotida, lanreotida ou outros análogos de somatostatina de ação prolongada; quatro semanas para liberação lenta de lanreotida; cinco dias para octreotida por via subcutânea, pasireotida por via subcutânea ou qualquer outro análogo de somatostatina de ação curta; quatro semanas para agonistas dopaminérgicos e pegvisomanto. Foram excluídos os pacientes com compressão tumoral do quiasma óptico resultando em qualquer defeito visual, intervenção cirúrgica para alívio de qualquer sinal ou sintoma associado ao efeito de massa e qualquer procedimento cirúrgico importante dentro de um mês ou radioterapia dentro de dois anos antes do início do estudo. Ainda, pacientes diabetes mellitus tipo 2 não controlado, conforme indicado pela presença de cetoacidose ou HbA1c $> 10\%$, colelitíase sintomática, coagulação anormal, doença cardíaca clinicamente significativa ou doença hepática foram excluídos.

Os pacientes foram randomizados para receber uma das três doses de pasireotida (20 mg, 40 mg ou 60 mg) em proporção 1:1:1 por um período de três meses. Após a triagem (dias - 21 a - 1) e jejum noturno, os pacientes virgens de tratamento com pasireotida

receberam uma dose única de teste de pasireotida 300 mg por via subcutânea no dia 1 do estudo, seguida de período de *washout* por cinco dias. A justificativa para a dose por via subcutânea de pasireotida foi testar a segurança e a tolerabilidade.

Após o tratamento (três injeções), os pacientes tiveram a opção de continuar recebendo pasireotida por três meses ou mais, a critério do médico responsável pelo tratamento para uma fase de extensão. A última avaliação do estudo principal foi no dia 91. A pasireotida foi administrada após um jejum noturno nos dias 7, 35 e 63 do estudo. No dia 7, os indivíduos foram confinados ao centro de estudo por 11 horas e permaneceram em jejum até que um almoço padronizado fosse fornecido quatro horas após a injeção de pasireotida. Qualquer paciente que apresentasse algum evento adverso relacionado a droga deveria ser retirado do estudo. Outros eventos que poderiam ter levado à exclusão do estudo incluíram piora dos sintomas clinicamente relevantes de acromegalia, qualquer indicação clínica que exigisse intervenção cirúrgica ou de radioterapia ou um atraso > 7 dias na injeção de pasireotida.

Os desfechos avaliados foram os níveis de GH e IGF-1, sintomas de acromegalia (cefaleia, sudorese, parestesia, fadiga e osteoartralgia) usando uma escala de gravidade de cinco pontos. Ainda, as avaliações de segurança incluíram o monitoramento contínuo e registro de todos os eventos adversos e eventos adversos graves. Os pacientes foram estratificados em três grupos de acordo com suas medidas de glicemia de jejum feitas na triagem, linha de base e em intervalos regulares ao longo do estudo: < 100 mg/dL, 100 a < 126 mg/dL e $\geq$ 126 mg/dL. A HbA1c foi avaliada na linha de base e no fim do estudo. O estudo também avaliou desfechos relacionados a farmacocinética, não sendo objetivo dessa revisão sistemática.

Os desfechos de eficácia e segurança incluíram todos os pacientes que receberam pelo menos uma injeção de pasireotida.

Quarenta pacientes foram selecionados e incluídos no estudo. Todos os pacientes, exceto oito (que receberam pasireotida em um estudo anterior), receberam a dose de teste de 300 mg de pasireotida subcutâneo. Cinco pacientes foram excluídos após a dose de teste devido a anormalidades laboratoriais. Dessa maneira, trinta e cinco pacientes foram randomizados para receber pasireotida (20 mg, n = 10; 40 mg, n = 12; 60 mg, n = 13), todos os quais completaram o estudo e foram incluídos em todas as análises.

Dos 35 pacientes incluídos, 23 eram do sexo masculino, a idade média de todos os pacientes foi de 48, 5 anos (variação, 25 a 65) e o tempo desde o diagnóstico foi de 2575 dias. A maioria dos pacientes recebeu terapia médica para acromegalia ou cirurgia pituitária antes da inclusão, 34 pacientes receberam anteriormente análogos da somatostatina e 8 pacientes receberam anteriormente pasireotida. Na visita de triagem, os níveis de GH foram obtidos de 8/10, 11/12 e 8/13 pacientes nos grupos de pasireotida 20, 40 e 60 mg, respectivamente. Os níveis séricos de IGF-1 foram obtidos de todos os pacientes na consulta inicial e, para um paciente, esse valor estava dentro da faixa normal. Esse paciente havia recebido pasireotida previamente, portanto, o critério de nível elevado de IGF-1 não era um requisito de entrada no estudo nessa situação.

Tabela 23: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo de Peterseen et al., 2014.

	Pasireotida 20 mg (n = 10)	Pasireotida 40 mg (n = 12)	Pasireotida 60 mg (n = 13)	Grupos de tratamento (n = 35)
Idade média (anos)	45.8 (28–62)	45.0 (25–62)	46.5 (27–65)	45.8 (25–65)
Homens	7	9	7	23 (66%)
Raça				
Caucasiano	10	12	13	35 (100%)
Peso (kg)	89.4 (16.6)	95.3 (20.3)	89.3 (21.1)	91.4 (19.3)
IMC (kg/m²)	28.9 (4.3)	28.4 (4.5)	29.6 (5.6)	29.0 (4.7)
Tempo de diagnóstico	2924 (3667)	2186 (2845)	969 (1480)	2575 (3089)
Cirurgia hipofisária anterior	5	7	6	18 (51%)
Radiação anterior	3	3	1	7 (20%)
Medicação prévia para acromegalia	9	9	11	29 (83%)
Tratamento anterior com pasireotida	1	4	3	8 (23%)
De novo para todas as terapias	1	2	2	5 (14%)
IGF-1 > ULN	10	12	12	34 (97%)

Dados são apresentados como média ± desvio padrão (DP) ou n de pacientes (%).

IGF: fator de crescimento tipo insulina I; IMC: índice de massa corporal; ULN: limite superior da normalidade.

Fonte: adaptada de Peterseen e colaboradores, 2014.¹¹⁷

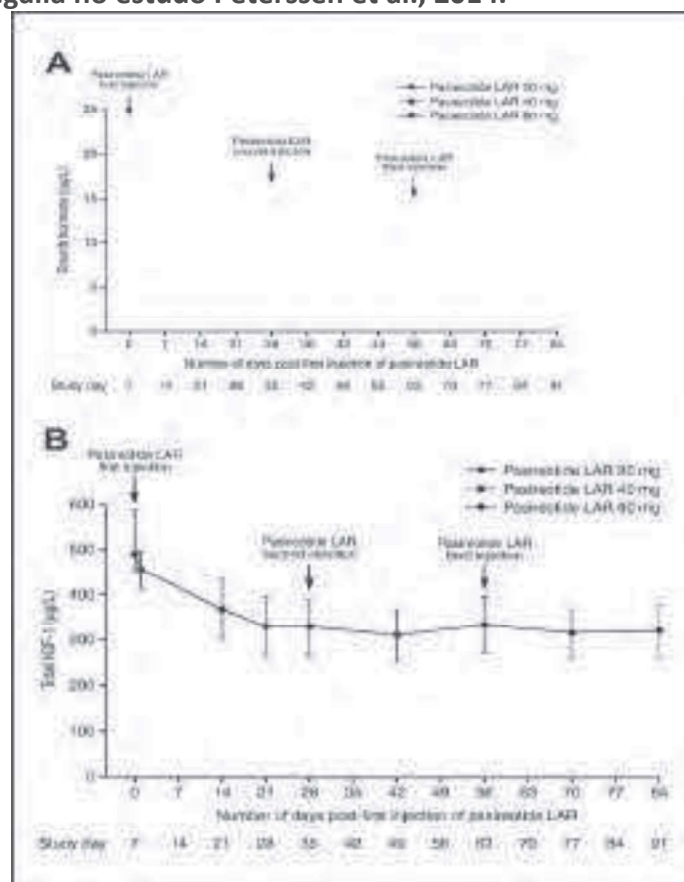
Na triagem, 1/10, 2/12 e 1/13 pacientes nos grupos de 20, 40 e 60 mg, respectivamente, tiveram valores médios de GH ≤ 2,5 mg/L, e oito pacientes não tiveram uma avaliação de triagem porque haviam recebido pasireotida em um estudo anterior. Os níveis de GH diminuíram após todas as doses de pasireotida e as reduções foram mantidas até o final do estudo (Figura 3A). Cinquenta e um por cento dos pacientes tinham níveis médios de GH ≤ 2,5 mg/L (5/10, 6/12 e 7/13 nos grupos de pasireotida 20, 40 e 60 mg, respectivamente) no dia 91. Da linha de base até a conclusão do estudo, a porcentagem média ± DP foram de 66,8 ± 19,6%, 59,7 ± 26,8% e 63,2 ± 33,1% para os grupos de

pasireotida 20, 40 e 60mg, respectivamente. As reduções percentuais medianas correspondentes foram de 59,8%, 66,4% e 78,6%, respectivamente.

Os níveis médios de IGF-1 também diminuíram após o uso de pasireotida em todos os grupos de tratamento (Figura 3B). No dia 91, 57% dos pacientes apresentaram níveis séricos de IGF-1 abaixo do ULN (5/10, 7/12 e 8/13 nos grupos de 20, 40 e 60 mg, respectivamente). Os níveis médios de IGF-1 sérico normalizaram em 46% dos pacientes (4/10, 7/12 e 5/13 nos grupos pasireotida de 20, 40 e 60 mg, respectivamente) e em quatro pacientes ficaram abaixo da ULN (20 mg, n = 1; 60 mg, n = 3), onde um desses pacientes apresentou IGF-1 dentro da faixa normal no início do estudo. Da linha de base até a conclusão do estudo principal, as reduções percentuais médias $\pm$ DP no IGF-1 foram $40,2 \pm 27,8\%$, $50,7 \pm 28,4\%$ e $49,8 \pm 38,6\%$ para os grupos de pasireotida 20, 40 e 60 mg, respectivamente. As reduções percentuais medianas correspondentes foram de 35,4%, 58,0% e 67,7%, respectivamente.

Ainda, entre os oito pacientes que haviam recebido anteriormente pasireotida antes da entrada no estudo, quatro tinham um nível de GH $\leq 2,5$ mg/L e seis tinham níveis totais de IGF-1 abaixo do ULN no dia 91.

Figura 18: Nível de GH e nível total de IGF-1 ao longo do tempo em pacientes com acromegalia no estudo Peterssen et al., 2014.



A: nível de GH; B: nível de IGF-1

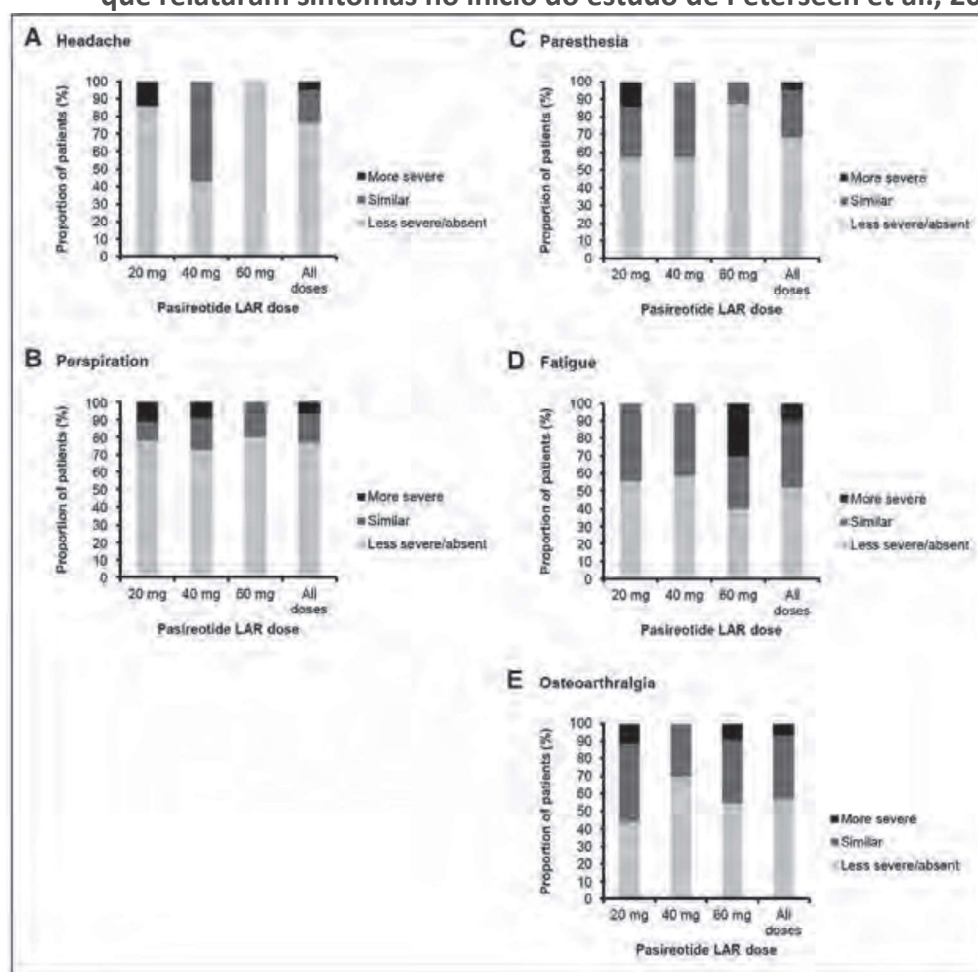
Dados são apresentados média $\pm$ erro padrão (EP).

IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1; GH: hormônio de crescimento.

Fonte: Peterseen e colaboradores, 2014.¹¹⁷

Em relação aos sintomas de acromegalia, poucos pacientes relataram sintomas (cefaleia, sudorese, parestesia, fadiga e osteoartralgia) no final do estudo principal em comparação com o basal. No início do estudo, 21/35 pacientes relataram dor de cabeça, 30/35 sudorese, 22/35 parestesia, 31/35 fadiga e 30/35 osteoartralgia. Já no dia 91, com base na escala de gravidade de cinco pontos, os sintomas melhoraram em 16/21, 23/30, 15/22, 16/31 e 17/30 pacientes, respectivamente (Figura 19). Dos oito pacientes que haviam recebido anteriormente pasireotida, seis pacientes relataram cefaleia, oito relataram sudorese, cinco relataram parestesia, seis relataram fadiga e seis relataram osteoartrite na triagem e no dia 91, esses sintomas melhoraram em quatro, cinco, cinco, dois e três pacientes, respectivamente.

Figura 19: Sintomas de acromegalia no final do estudo principal (dia 91) entre os pacientes que relataram sintomas no início do estudo de Peterseen et al., 2014.



A: cefaleia; B: sudorese; C: parestesia; D: fadiga; E: osteoartralgia

Fonte: Peterseen e colaboradores, 2014.¹¹⁷

Em relação a segurança, aproximadamente a metade dos pacientes (15/32) que receberam a dose subcutânea de pasireotida experimentaram pelo menos um evento adverso após a administração, esses todos avaliados como eventos adversos leves. O eritema no local da injeção foi o evento mais frequentemente relatado (10/32 pacientes), seguido por distúrbios gastrointestinais em 4/32 pacientes. No total, 13 dos 32 pacientes que receberam a dose de pasireotida subcutânea tiveram um ou mais eventos adversos suspeitos de serem relacionados à droga.

Vinte e quatro dos 35 pacientes que receberam as doses de tratamento com pasireotida experimentaram pelo menos um evento adverso. Dezesete pacientes experimentaram um evento adverso suspeito de estar relacionado ao medicamento do estudo (20 mg, n = 4; 40 mg, n = 6; 60 mg, n = 7). Diarréia (12/35, 34,3%) e nasofaringite (5/35, 14,3%) foram os eventos adversos mais frequentemente relatados, com a maioria

dos eventos sendo avaliados como leves. Evento adversos relacionados à hiperglicemia (hiperglicemia, hipoglicemia, diabetes mellitus, aumento da glicemia e diminuição da insulina no sangue) foram relatados por 11 pacientes (31%): 2 no grupo de 20 mg, 3 no grupo de 40 mg e 6 no grupo de 60 mg.

Dois pacientes apresentaram um evento adverso grave, ambos no grupo de pasireotida 60 mg. Um paciente teve um evento adverso grave devido ao agravamento do diabetes mellitus que foi suspeito de estar relacionado ao medicamento do estudo e durou 8 dias. O paciente foi hospitalizado e recebeu tratamento para diabetes mellitus, o que levou à normalização da glicemia. O segundo paciente teve um evento adverso grave de cólica renal que não foi suspeito de estar relacionado ao medicamento do estudo. O paciente foi hospitalizado e o evento adverso grave foi controlado pelo uso de medicação concomitante. Nenhuma morte ocorreu durante o estudo e não houve descontinuações entre os pacientes que receberam pasireotida. Ainda, dois pacientes do grupo pasireotida 60 mg tiveram uma interrupção temporária do esquema de tratamento durante o estudo. Um apresentou níveis de IGF-1 inferiores ao ULN e o outro apresentou agravamento do diabetes mellitus. Ambos os pacientes completaram o estudo e receberam as três injeções de pasireotida em sua dose randomizada.

Cinco pacientes exibiram anormalidades da vesícula biliar novas ou agravadas no final do estudo (dia 91). Destes, três pacientes apresentavam iodo, um apresentava cálculos biliares e outro apresentava dilatação do sistema ductal intra/extra-hepático. Não foram relatadas alterações significativas nas enzimas hepáticas, sinais vitais ou resultados de eletrocardiograma.

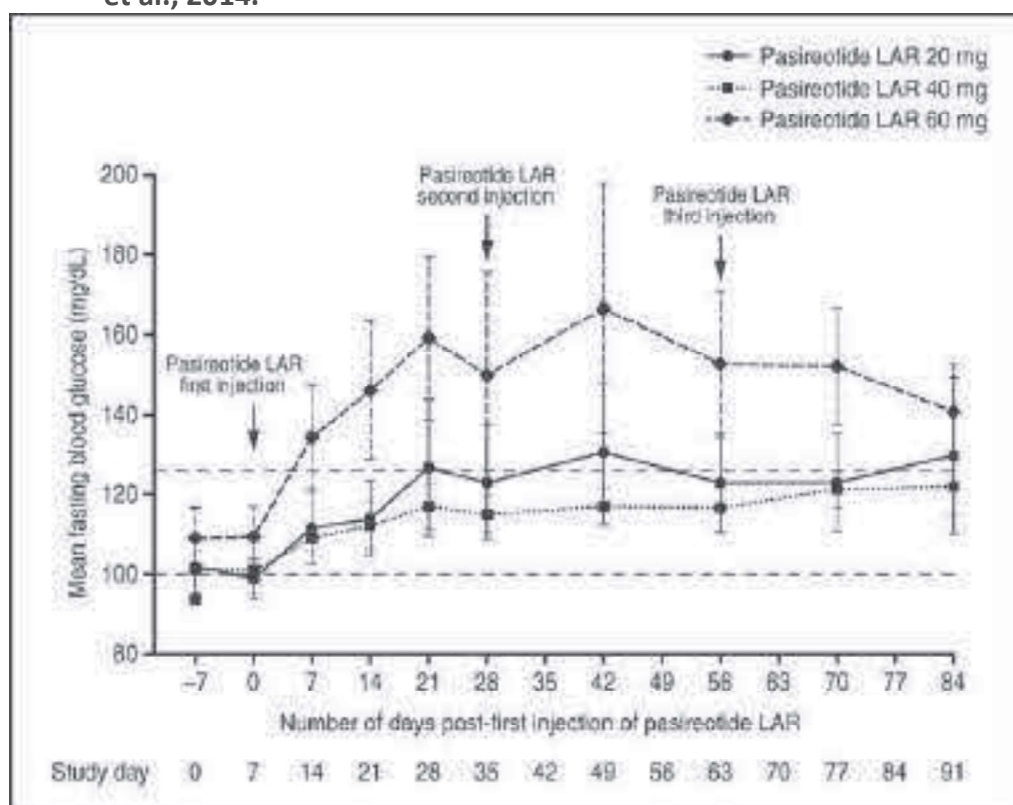
Os valores médios $\pm$ DP de glicose plasmática em jejum aumentaram no final do estudo (dia 91) em comparação com a linha de base em todos os grupos de dose (aumentos de $30,8 \pm 51,7$, $20,7 \pm 15,2$ e $31,4 \pm 33,2$ mg/dL nos grupos de 20, 40 e 60 mg, respectivamente). A Figura 20 mostra os valores médios de glicose plasmática em jejum ao longo do estudo. Em ambos os grupos de 20 e 60 mg, os maiores aumentos médios nos valores de glicose plasmática em jejum em comparação com a linha de base foram relatados na avaliação da visita 9 (aumentos de 31,5 e 57,0 mg/dL da linha de base, respectivamente), 15 dias após a segunda injeção de pasireotida. No grupo de 40 mg, o maior aumento nos níveis médios de glicose plasmática em jejum em comparação com a linha de base ocorreu no dia 91. Na linha de base, 20/35 (57%), 11/35 (31%) e 4/35 (11%) pacientes possuíam

níveis de glicose plasmática em jejum < 100, 100 a < 126 e 126 mg/dL, respectivamente. No total, 30 dos 31 pacientes com valores basais de glicose plasmática em jejum < 126 mg/dL tiveram seus valores de glicose plasmática em jejum deslocados para uma categoria mais alta em algum momento durante o estudo. Os níveis mais altos de glicose plasmática em jejum durante o estudo foram de 100 a < 126 mg/dL para 13/35 (37%) pacientes e 126 mg/dL para 22/35 (63%) pacientes.

Um aumento na HbA1c foi observado em todos os grupos de tratamento. Entre os 30 pacientes com medições de linha de base e de dia 91, os níveis médios $\pm$ DP de HbA1c aumentaram de $5,7 \pm 0,4\%$, $5,4 \pm 0,32\%$ e $5,9 \pm 0,69\%$ na linha de base para $6,2 \pm 1,2\%$, $5,6 \pm 0,53\%$ e $7,1 \pm 1,8\%$ no dia 91 para os grupos de 20, 40 e 60 mg, respectivamente.

Foi observada uma redução nos níveis médios de insulina em jejum com todas as doses de pasireotida, embora a magnitude da diminuição tenha sido maior no grupo de 60 mg. Os valores médios $\pm$ DP e as concentrações máximas medianas de insulina no sangue para o grupo de 60 mg foram $17,0 \pm 14,0$ e $12,0$ mU/L, respectivamente. No dia 91, houve diminuição média $\pm$ DP e mediana da linha de base de $9,4 \pm 11,9$ e $6,0$ mU/L, respectivamente. Nos grupos de tratamento de 20 e 40 mg, reduções na insulina no sangue em jejum também foram relatadas, mas foram de menor magnitude do que aquelas observadas no grupo de 60 mg (diminuição média $\pm$ DP de $4,0 \pm 5,8$ mU/L para o grupo de 20 mg e $3,3 \pm 4,2$ mU/L para o grupo de 40 mg). Nenhuma alteração relevante da linha de base no glucagon no sangue em jejum foi observada em qualquer nível de dose (aumento médio $\pm$ DP de $3,7 \pm 19,7$ ng/L para o grupo de dose de 20mg, diminuição média $\pm$ DP de $1,7 \pm 24,1$ ng/L para o grupo de dose de 40mg e diminuição média $\pm$ DP de $0,4 \pm 13,4$ ng/L para o grupo de dose de 60mg).

Figura 20: Níveis de glicose no sangue em jejum ao longo do tempo no estudo Peterseen et al., 2014.



Dados são apresentados média $\pm$ erro padrão (EP).

Fonte: Peterseen e colaboradores, 2014.¹¹⁷

3.3.4.6. Estudo ACCESS (NCT01995734)

O estudo ACCESS é protocolo de tratamento expandido, não controlado, braço único, aberto e multicêntrico, que envolveu pacientes com acromegalia para os quais a terapia medicamentosa era apropriada, mas pendente de aprovação regulatória. Neste cenário, o objetivo do presente estudo foi avaliar a segurança do pasireotida em um cenário baseado na prática clínica, com foco na incidência relatada de eventos adversos relacionados à hiperglicemia.

Os pacientes elegíveis foram adultos com acromegalia causada por tumor hipofisário produtor de GH, confirmada por GH $> 1 \mu\text{g/mL}$ em 30 dias de triagem e IGF-1 acima de 1,3 x o limite superior do normal para idade e sexo; não controlado para acromegalia, recusaram a cirurgia hipofisária ou para os quais a mesma é contraindicada; e teve pontuação de *status* de desempenho de Karnofsky > 60 . Um período de *washout* ≥ 8 semanas (dias 0 a 63) foi necessário antes da avaliação de triagem para pacientes que estavam recebendo terapia medicamentosa para acromegalia.

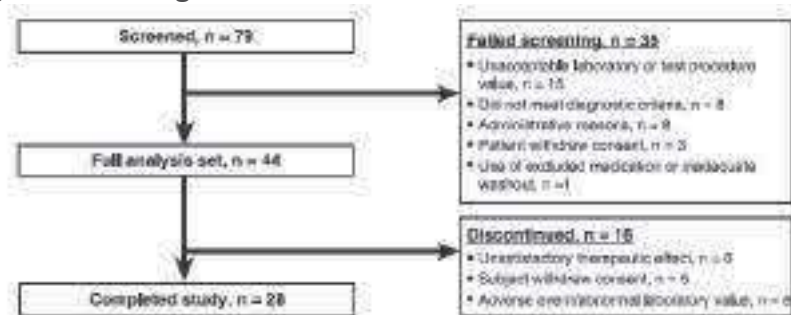
Foram excluídos os pacientes com tratamento concomitante com análogos da somatostatina, antagonistas do receptor de GH ou agonistas da dopamina, a menos que o tratamento concomitante fosse descontinuado e o período de washout fosse concluído antes da avaliação da triagem; compressão do quiasma óptico que causou algum defeito de campo visual para o qual foi indicada intervenção cirúrgica; sinais ou sintomas de compressão tumoral para os quais foi necessária intervenção cirúrgica; cirurgia de grande porte/terapia cirúrgica de qualquer tipo dentro de 4 semanas da triagem; radioterapia da glândula pituitária dentro de 4 semanas antes da triagem ou falha na recuperação dos efeitos colaterais causados por radioterapia; história de hipotireoidismo tratado inadequadamente com terapia de reposição hormonal tireoidiana; ou diabetes com glicemia mal controlada, como evidenciado pela hemoglobina glicada > 8% no momento da triagem.

Após a triagem, que pode ter incluído um período de *washout* de 4 a 8 semanas para pacientes previamente tratados com terapia medicamentosa, os pacientes elegíveis receberam pasireotida 40 mg a cada 28 dias (± 2 dias) até ocorrer uma descontinuação ou o pasireotida se tornar comercialmente disponível e reembolsável. A aplicação era por via intramuscular e iniciou na visita 2, que foi considerada a linha de base (semana 0). Os pacientes deveriam fazer a transição para o pasireotida comercializado o mais rápido possível (não excedendo 6 meses após a disponibilidade comercial) e deveriam ser avaliados ~~no~~ como final do tratamento no dia da dose final do estudo. Para os pacientes que descontinuaram o tratamento, as avaliações de acompanhamento foram realizadas 28 dias após a última administração do medicamento em estudo.

Após a terceira administração de pasireotida, a critério do investigador do estudo, foi permitido um aumento da dose para pasireotida 60 mg em pacientes com níveis de IGF-1 acima do limite superior normal para idade e sexo. A diminuição gradual da dose (de 60 para 40 mg e de 40 para 20 mg) foi permitida para tolerabilidade (evento adverso $\geq$ grau 3 ou alteração laboratorial diretamente atribuível a intervenção de pasireotida, por exemplo).

As análises de eficácia, por intenção de tratar modificada, incluíram todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de pasireotida e tiveram pelo menos uma avaliação de segurança após o momento basal. Os dados foram avaliados com estatística descritiva.

Figura 21: Fluxograma do estudo ACCESS.



Fonte: adaptada de Fleseriu e colaboradores, 2017.¹²⁰

No total, 79 pacientes foram triados e 44 foram randomizados para receber o tratamento com pasireotida (Figura 21). Na linha de base, 25 (56,8%) pacientes eram do sexo feminino, apresentaram uma média de idade de 45,5 anos e índice de massa corporal de 32,9 kg/m². Além disso, foi relatado 1 (2,3%) paciente com glicemia de jejum alterada e 12 (27,3%) com diagnóstico de diabetes mellitus (Tabela 24).

Tabela 24: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo ACCESS.

Característica	Pacientes (n = 44)^a
Idade (anos)	45,5 (14,5)
Homens	25 (56,8)
Raça	
Caucasianos	36 (81,8)
Negros	4 (9,1)
Asiáticos	1 (2,3)
Outros	3 (6,8)
Status de desempenho de Karnofsky	
Normal	16 (36,4)
Sinais ou sintomas menores de doença	15 (34,1)
Atividade normal com esforço; alguns sinais de doença	8 (18,2)
Autocuidade; incapaz de continuar a atividade normal	3 (6,8)
Requer assistência ocasional, mas cuida da maioria das próprias necessidades	2 (4,5)
Tempo entre o diagnóstico até a primeira dose de pasireotida (meses)^b	63,6 (75,5)
Cirurgia hipofisária previa	36 (81,8)
Tempo entre a última cirurgia hipofisária até a primeira dose de pasireotida (meses)^c	62,8 (60,6)
Irradiação pituitária previa	9 (20,5)
Tempo entre a última irradiação hipofisária até a primeira dose de pasireotida (meses)^d	36,8 (36,7)
Medicação prévia para acromegalia	33 (75,0)
Medicação anterior administrada dentro de 60 dias do início do estudo	11 (33,3)
Tempo entre a medicação anterior até a primeira dose de pasireotida (meses)^e	19,7 (34,3)
Medicação prévia	
Octreotida	20 (60,6)
Lanreotida	10 (30,3)
Pegvisomanto	10 (30,3)
Cabergolina	13 (39,4)
Bromocriptina	1 (3,0)
Outros	5 (15,2)

Dados são apresentados como média (desvio padrão) ou n de pacientes (%).

^a: exceto indicação ao contrário

^b: 43 pacientes foram incluídos na análise

^c: 36 pacientes foram incluídos na análise

^d: 9 pacientes foram incluídos na análise

^e: 33 pacientes foram incluídos na análise

Fonte: adaptada de Fleseriu e colaboradores, 2017.¹²⁰

Nem todos os pacientes iniciaram o tratamento ao mesmo tempo, mas o estudo teve um desfecho fixo: a disponibilização comercial e reembolso do pasireotida. Dessa forma, o período de tratamento variou de 4 a 70 semanas, com uma média de exposição ao tratamento de 37,6 semanas. Em relação ao número de injeções, 43 (98%) pacientes receberam 3 injeções ou mais de pasireotida, com uma média de 9,8 injeções por paciente.

Em relação à administração da dose, 15 (34,1%) pacientes tiveram pelo menos um aumento de dose, 4 pacientes (9,1%) tiveram uma redução de dose e 17 (38,6%) pacientes

tiveram um atraso de dose em algum momento durante o estudo. A dose inicial foi de 40 mg e a média da dose ao longo do estudo foi de 42,2 mg.

Ao final, 28 (63,6%) pacientes completaram o estudo, enquanto 16 (36,4%) pacientes descontinuaram o tratamento. Os motivos para descontinuação foram: efeito terapêutico insatisfatório (6 pacientes), retirada de consentimento (5 pacientes) e evento adverso (5 pacientes). A hiperglicemia foi listada como motivo da descontinuação do tratamento em 4 pacientes.

Tabela 25: Eventos adversos mais comuns no estudo ACCESS (observados com frequência $\geq 7\%$).

Evento adverso	Número de eventos, n (%)			Total (n = 44)
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	
Diarréia	13 (29,5)	4 (9,1)	0 (0)	17 (38,6)
Náusea	5 (11,4)	6 (13,6)	1 (2,3)	12 (27,3)
Hiperglicemia ^b	5 (11,4)	5 (11,4)	0 (0)	10 (22,7)
Glicose elevada ^b	5 (11,4)	2 (4,5)	3 (6,8)	10 (22,7)
Dor abdominal	4 (9,1)	1 (2,3)	3 (6,8)	8 (18,2)
Colelitíase	8 (18,2)	0 (0)	0 (0)	8 (18,2)
Nasofaringite	7 (15,9)	0 (0)	0 (0)	7 (15,9)
Fadiga	4 (9,1)	1 (2,3)	1 (2,3)	6 (13,6)
Hipoglicemia	5 (11,4)	1 (2,3)	0 (0)	6 (13,6)
Diabetes melitos tipo 2	4 (9,1)	1 (2,3)	1 (2,3)	6 (13,6)
Vômito	3 (6,8)	2 (4,5)	1 (2,3)	6 (13,6)
Tontura	5 (11,4)	0 (0)	0 (0)	5 (11,4)

^a: Nenhum evento adverso grau 4 foi relatado nas categorias abaixo.

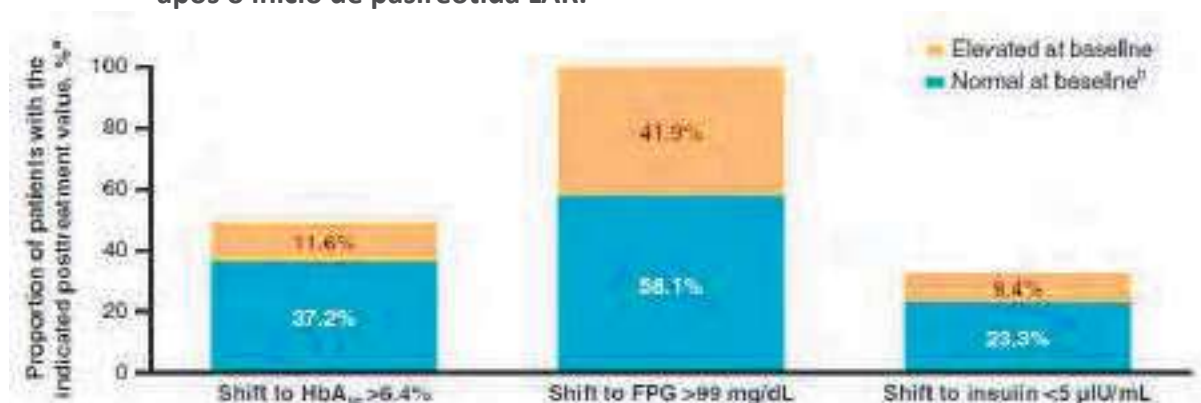
^b: Por razões técnicas, os eventos adversos relacionados à hiperglicemia foram designados como “glicemia elevada” se determinados apenas por valores laboratoriais ou como “hiperglicemia” se relatados pelo médico.
n: número de pacientes.

Fonte: adaptada de Fliseriu e colaboradores, 2017.¹²⁰

Durante o estudo, pelo menos 1 eventos adverso de qualquer grau foi experimentado por todos os 44 pacientes, independentemente da relação com a intervenção (Tabela 25). Os eventos adversos mais comuns foram gastrointestinais: 17 (38,6%) pacientes por diarreia, 12 (27,3%) pacientes por náusea e 8 (18,2%) pacientes por dor abdominal. Os eventos adversos relacionados à alteração da glicemia foram relatados por 20 (45,5%) pacientes. 10 (22,7%) pacientes apresentaram elevação da glicose, 10 (22,7%) pacientes apresentaram hiperglicemia e 6 (13,6%) pacientes apresentaram diabetes mellitus tipo 2.

Em relação a eventos adversos de grau 3 ou mais, 25 eventos foram relatados por 11 (25,0%) pacientes. Destes eventos adversos, os mais frequentes foram: dor abdominal e elevação da glicose, que ocorreram em 3 (6,8%) pacientes cada (Tabela 2). Em relação aos eventos adversos relacionados ao tratamento, 6 (13,6%) pacientes relataram um total de 11 eventos adversos de grau 3 ou mais: elevação da glicose (3 pacientes), aumento da HbA1c, diabetes mellitus tipo 2, dor abdominal, espasmos musculares, alopecia, pancreatite, pancreatolitíase e coledolitíase. 1 paciente que apresentou dor abdominal de grau 3 recebeu o diagnóstico de adenocarcinoma de cólon de grau 4 e descontinuou o tratamento com pasireotida devido ao tratamento de câncer colorretal; e 1 paciente apresentou diagnóstico de adenocarcinoma de cólon grau 2 após 9 dias da administração da primeira dose de pasireotida. Ambos adenocarcinomas de cólon foram considerados não relacionados à intervenção.

Figura 22: Frequência de pacientes com ≥ 1 ocorrência de parâmetros glicêmicos anormais após o início de pasireotida LAR.



^a: A análise incluiu 43 pacientes que tinham níveis glicêmicos avaliáveis no início do estudo.

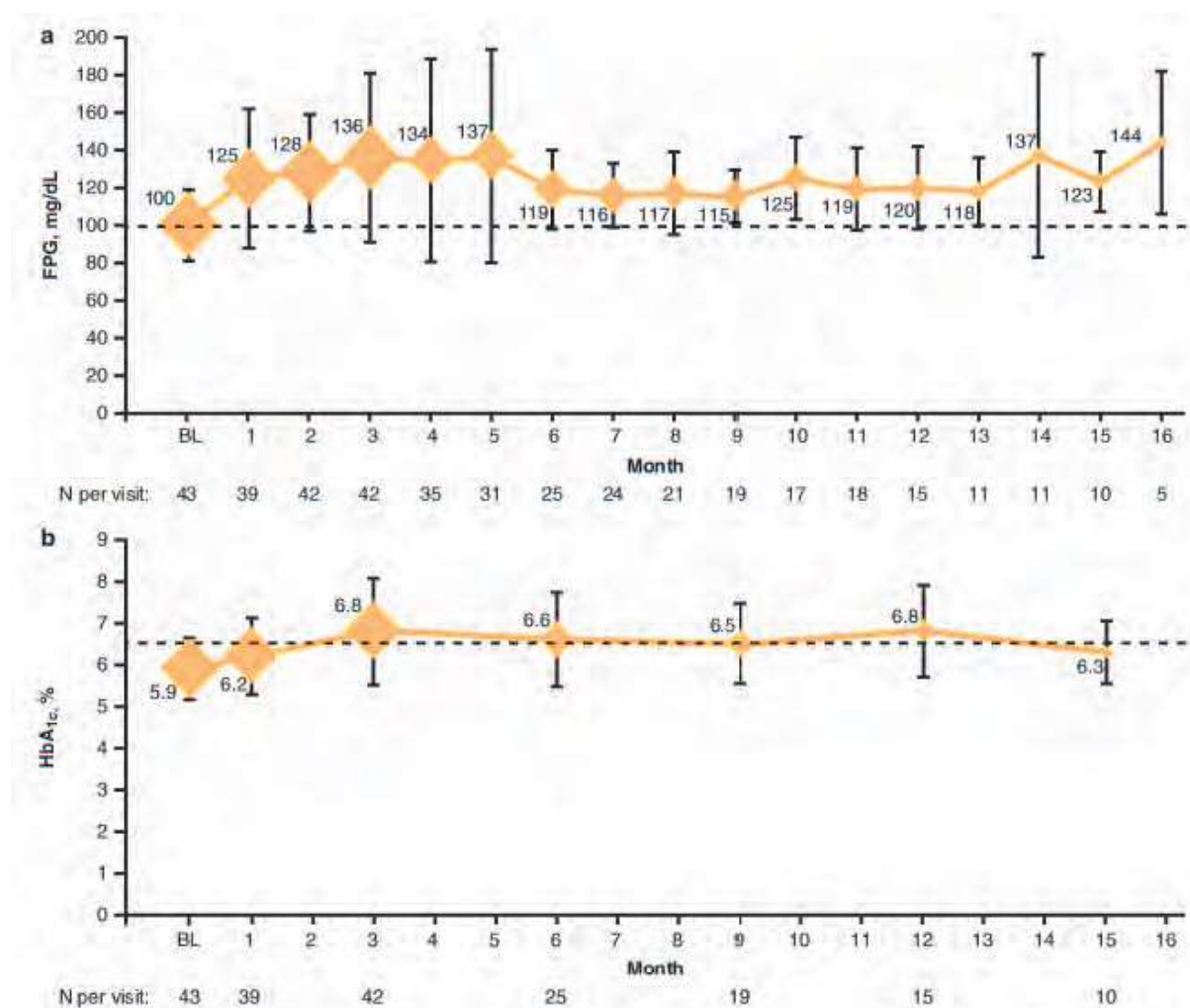
^b: Faixas normais: glicemia de jejum, 70–99 mg/dL; insulina, 5–15 µU/mL; HbA1c, 0–6,4%.

Nenhum paciente apresentou valores abaixo do intervalo normal para HbA1c, glicemia de jejum ou insulina no início do estudo.

Fonte: adaptada de Fleseriu e colaboradores, 2017.¹²⁰

Em relação aos parâmetros glicêmicos, 43 pacientes foram avaliados na linha de base, e destes 5 (11,6%) pacientes apresentaram HbA1c acima de 6,4%, e 18 (41,9%) pacientes apresentaram glicemia em jejum acima de 99 mg/dL (Figura 22). Após o início da intervenção com pasireotida, HbA1c acima de 6,4% e glicemia em jejum acima de 99 mg/dL foram registrados pelo menos uma vez em 21 (48,8%) e 43 (100%) pacientes, respectivamente. Durante o acompanhamento, a prevalência de baixo nível de insulina em jejum (<5 µU/mL) passou de 0 (0%) paciente para 14 (32,6%) pacientes.

Figura 23: Avaliação mensal da glicemia de jejum (a) e HbA1c (b) durante o tratamento com pasireotida LAR.



As linhas pontilhadas representam o limite superior da faixa normal (glicemia em jejum, 99 mg/dL; HbA1c, 6,4%). Os marcadores representam a média dos valores e a área de cada marcador é proporcional ao número de pacientes avaliados em cada mês. Barras de erro representam o desvio padrão. Nem todos os pacientes iniciaram o tratamento com pasireotida ao mesmo tempo, e o estudo teve um desfecho fixo (quando o pasireotida se tornou comercialmente disponível e reembolsável). Assim, menos pacientes sendo avaliados nas últimas visitas ocorreram principalmente devido aos diferentes tempos de início do tratamento para pacientes individuais.

BL: Linha de base.

FPG: glicemia em jejum.

Fonte: adaptada de Fleseriu e colaboradores, 2017.¹²⁰

Após 3 meses de seguimento, 42 (95,5%) pacientes receberam o tratamento com pasireotida e foram avaliados quanto aos parâmetros glicêmicos. Durante esse período, a média da HbA1c aumentou de 5,9% na linha de base para 6,8% ($p = 0,0002$), e a glicemia em

jejum aumentou de 100,4 mg/dL na linha de base para 135,9 mg/dL ($p < 0,0001$; Figura 23). As alterações nos parâmetros glicêmicos foram acompanhadas por reduções nos níveis de insulina em jejum, onde a média baixou de 24,5 μ U/mL para 15,8 μ U/mL após 3 meses ($p = 0,1147$).

Após 15 meses de seguimento, 10 pacientes (22,7%) receberam o tratamento com pasireotida. Neste período, a média de HbA1c aumentou de 5,8% para 6,3% ($p = 0,1219$), e a glicemia em jejum aumentou de 102,4 mg/dL para 123,2 mg/dL ($p = 0,0096$). Em relação aos os níveis de insulina em jejum, a média passou de 28,2 μ U/mL no início para 19,8 μ U/mL após 15 meses ($p = 0,6079$).

Em relação à medicação antidiabética, 21 (47,7%) pacientes iniciaram um novo medicamento no mesmo dia ou após a primeira dose de pasireotida (Tabela 26). Entre os medicamentos antidiabéticos administrados, inclui-se: metformina ($n = 17$), sitagliptina ($n = 7$), insulina em qualquer forma ($n = 3$), glimepirida ($n = 3$), linagliptina ($n = 1$), liraglutida ($n = 1$), repaglinida ($n = 1$), PolyGlycopleX® (um suplemento de venda livre, $n = 1$) e canagliflozina ($n = 1$).

Tabela 26: Medicamentos antidiabéticos iniciados após o início de pasireotida.

Medicação antidiabética	Pacientes ($n = 44$) n (%)
Metformina	17 (38,6)
Sitagliptina	7 (15,9)
Insulina ^b	3 (6,8)
Glimepiride	3 (6,8)
Linagliptina	1 (2,3)
Liraglutide	1 (2,3)
Repaglinide	1 (2,3)
PolyGlycopleXc	1 (2,3)
Canagliflozina	1 (2,3)

^a: São excluídos os casos em que a medicação foi iniciada antes e continuada durante todo o tratamento com pasireotida. Os pacientes podem ter tomado > 1 novo medicamento antidiabético após o início do pasireotida.

^b: Inclui qualquer tipo de insulina de ação rápida, intermediária ou longa.

^c: PolyGlycopleX é um suplemento de fibra vendido sem receita que é comercializado como uma ajuda para ajudar a equilibrar a glicose sanguínea.

n : número de pacientes.

Fonte: adaptada de Fleseriu e colaboradores, 2017.¹²⁰

3.3.4.7. Tahara et al., 2017 (NCT01673646)

Ensaio clínico randomizado fase II, de alocação paralela, aberto e multicêntrico (26 centros). O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia e a segurança do pasireotida em pacientes japoneses com acromegalia ou gigantismo hipofisário.¹²²

Foram incluídos pacientes do sexo masculino e feminino com idade ≥ 18 anos com acromegalia ou gigantismo hipofisário que eram virgens de tratamento ou inadequadamente controlados. Os critérios de inclusão incluíram a falta de supressão de nadir de GH para $< 1 \mu\text{g/L}$ após um teste oral de tolerância à glicose (OGTT), ou GH médio de $> 5 \mu\text{g/L}$ a partir de um perfil de cinco pontos ao longo de um período de 2 horas e concentração de IGF-1 elevada ajustada ao sexo e idade em pacientes sem tratamento médico. Pacientes com acromegalia inadequadamente controlada ou gigantismo hipofisário definida por GH médio de $> 2,5 \mu\text{g/L}$ a partir de um perfil de cinco pontos ao longo de um período de 2 horas e concentração de IGF-1 $> 1,3$ vezes a ajustada ao sexo e idade, mesmo após ≥ 3 meses de tratamento com análogos da somatostatina ou dopamina agonistas também eram elegíveis. Todos os pacientes que receberam terapias anteriores foram submetidos a uma pausa no tratamento em curso apropriado antes da triagem (≥ 4 semanas para análogos da somatostatina de ação prolongada e ≥ 8 semanas para agonistas da dopamina ou antagonista do receptor de GH). Foram excluídos pacientes com diabetes mellitus mal controlado ($\text{HbA1c} > 8\%$).

Os pacientes foram randomizados para receber uma das três doses de pasireotida (20 mg, 40 mg ou 60 mg) em proporção 1:1:1 por um período de 12 meses. Os pacientes foram estratificados com base na medicação anterior (análogos da somatostatina ou agonista dopaminérgico) recebida. Em pacientes que receberam pasireotida 20 mg ou 40 mg, a dose poderia ser aumentada até 60 mg se a concentração média de GH fosse $\geq 2,5 \mu\text{g/L}$ e/ou IGF-1 $> \text{ULN}$ com base nas avaliações de GH e IGF-1 no mês 3 e no mês 7. Ainda, a dose poderia ser diminuída a qualquer momento durante o estudo por questões de tolerabilidade. Medicamentos antidiabéticos foram permitidos e poderiam ser iniciados ou ajustados a critério dos investigadores para o manejo da hiperglicemia durante o estudo. Diretrizes recomendadas para tratamento profilático ou de suporte para eventos adversos esperados foram fornecidas no protocolo do estudo, bem como o paciente foi instruído sobre os sinais e sintomas de hiperglicemia. O monitoramento e o manejo da hiperglicemia foram

baseados nas recomendações da *American Diabetes Association* e da *European Association for the Study of Diabetes*. Como parte do monitoramento, os pacientes foram obrigados a automonitorar sua glicose no sangue em intervalos especificados e, além disso, a glicose plasmática em jejum foi coletada em cada visita do estudo. Medidas de manejo apropriadas deveriam ser tomadas pelo investigador ao longo do estudo com base nas diretrizes detalhadas no protocolo, incluindo encaminhamento a um endocrinologista ou início/ajuste da medicação antidiabética.

O desfecho primário foi a proporção de todos os pacientes que atingiram a resposta bioquímica, ou seja, GH médio $< 2,5 \mu\text{g/L}$ e IGF-1 normal ajustado para idade e sexo no mês 3. Os desfechos secundários principais incluíram a proporção de pacientes que atingiram GH $< 2,5 \mu\text{g/L}$ no mês 3, proporção de pacientes que atingiram IGF-1 normal no mês 3, proporção de pacientes que alcançaram resposta bioquímica no mês 3 em cada grupo (20 mg, 40 mg e 60 mg), segurança e tolerabilidade ao longo do estudo, farmacocinética e farmacodinâmica. Outros desfechos incluíram avaliações do volume do tumor nos meses 6 e 12, proporção de pacientes que alcançaram resposta bioquímica nos meses 6, 9 e 12, proporção de pacientes que atingiram GH $< 2,5 \mu\text{g/L}$ nos meses 6, 9 e 12, proporção de pacientes que atingiram IGF-1 normal nos meses 6, 9 e 12, além de alterações da linha de base no GH, tamanho do anel e sintomas (cefaleia, fadiga, sudorese, parestesia, osteoartralgia).

Foi realizada análise conjunto de análise completo para os desfechos de eficácia, que incluiu todos os pacientes que foram randomizados para o estudo. Já a análise para os desfechos de segurança incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo. A estimativa de tamanho amostral foi de 30 pacientes, considerando um alfa de 10% e poder de 90% para o desfecho controle bioquímico. Os testes estatísticos foram realizados com o uso de testes bilaterais e alfa de 5%.

Entre outubro de 2015 e abril de 2015, trinta e três pacientes foram incluídos e randomizados para o grupo de pasireotida 20 mg ($n = 11$), 40 mg ($n = 11$) ou 60 mg ($n = 11$). Trinta e dois pacientes foram diagnosticados com acromegalia e um paciente com gigantismo hipofisário, onde o paciente com gigantismo hipofisário foi randomizado para o grupo pasireotida 60 mg. Vinte e nove (87,9%) pacientes completaram o estudo principal de 12 meses. Três pacientes descontinuaram devido a eventos adversos e um paciente retirou o consentimento.

Dos 33 pacientes incluídos, 20 eram do sexo masculino, a idade mediana de todos os pacientes foi de 52 anos (variação, 31 a 79) e o tempo desde o diagnóstico variou de 2,3 a 300,8 meses. A maioria dos pacientes (87,9%; 29 de 33) que foram incluídos haviam sido submetidos a cirurgia prévia e receberam tratamento médico prévio (75,8%; 25 de 33); 20 pacientes receberam análogos de somastatina anteriores por ≥ 12 semanas e 5 receberam tratamento diferente de análogos de somastatina (esses pacientes são referidos como virgens de análogos de somastatina). A mediana de GH basal foi maior no grupo pasireotida 60 mg em comparação aos grupos de 20 mg e 40 mg. A mediana do IGF-1 basal foi semelhante entre os grupos. Um total de 8 pacientes receberam terapia de reposição hormonal prévia para hipopituitarismo associado (Tabela 27).

Tabela 27: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo Tahara et al., 2017.

Variáveis	Pasireotida 20 mg (n = 11)	Pasireotida 40 mg (n = 11)	Pasireotida 60 mg (n = 11)	Pasireotida todas as doses (n = 33)
Idade (anos)	64,0 (35,0 a 66,0)	50,0 (32,0 a 73,0)	46,0 (31,0 a 79,0)	52,0 (31,0 a 79,0)
<65	8 (72,7)	9 (81,8)	10 (90,9)	27 (81,8)
≥65	3 (27,3)	2 (18,2)	1 (9,1)	6 (18,2)
Sexo				
Mulheres/Homens	4/7	7/4	2/9	13/20
Peso (Kg)	67,5 (47,2 a 87,5)	64,6 (52,7 a 97,5)	84,9 (38,1 a 105,0)	70,4 (38,1a 105,0)
IMC (Kg/m²)	25,2 (17,3 a 33,8)	25,6 (20,3 a 31,9)	24,6 (15,1 a 32,6)	25,5 (15,1 a 33,8)
Indicação				
Acromegalia/gigantismo hipofisário	11/0	11/0	10/1	32/1
Tempo desde o diagnóstico inicial	48,0 (2,3 a 282,8)	51,0 (7,7 a 210,7)	94,1 (3,3 a 300,8)	63,1 (2,3 a 300,8)
Cirurgia prévia				
Sim/Não	9/2	10/1	10/1	29/4
Uso de tratamento prévio com análogos de somatostatina por ≥ 12 semanas	7 (63,6)	6 (54,5)	7 (63,6)	20 (60,6)
Acetato de octreotida subcutâneo	7	6	7	20
Lanreotida	0	0	2	2
Mesilato de bromocriptina	4	2	1	7
Cabergolina	5	4	3	12
Pegvisomanto	0	1	1	2
Uso de tratamento prévio com análogos de somatostatina por < 12 semanas e/ou outro medicamento	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (9,1)	5 (15,2)
Acetato de octreotida	1	0	0	1
Mesilato de bromocriptina	0	1	1	2
Cabergolina	1	3	0	4
Tergurida	0	0	1	1
Sem medicação anterior (virgem de tratamento)	3 (27,3)	2 (18,2)	3 (27,3)	8 (24,2)
Linha de base GH (µg/L)	9,40 (5,0 a 160,7)	9,96 (2,1 a 38,1)	15,88 (6,0 a 172,4)	11,84 (2,1 a 172,4)
Linha de base IGF-1 x ULN	2,69 (1,6 a 5,2)	2,68 (1,7 a 4,3)	2,55 (0,9 a 4,7)	2,66 (0,9 a 5,2)

Na análise, os subgrupos correspondentes são usados como grupo não controlado com análogos de somatostatina (n=20) definido como pacientes que receberam tratamento anterior com análogos de somatostatina por ≥ 12 semanas e grupo virgens de tratamento com análogos de somatostatina (n=13) definido como pacientes que não receberam nenhum tratamento para acromegalia (n=8), ou receberam < 12 semanas de com análogos de somatostatina anterior e/ou outra medicação para acromegalia (n=5).

Dados são apresentados como mediana (amplitude) ou n de pacientes (%).

IMC: índice de massa corporal; GH: hormônio do crescimento; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina-1; SD, desvio padrão; ULN: limite superior do normal.

Fonte: adaptada de Tahara e colaboradores, 2017.¹²²

A proporção de pacientes que alcançaram a reposta bioquímica no mês 3 foi de 18,2% (6 de 33 pacientes; IC 90% 8,2% a 32,8%). O desfecho primário não foi atingido, pois o limite

inferior do IC 90% foi inferior ao limite pré-especificado de 10%. No entanto, um paciente apresentou GH < 2,5 µg/L e IGF-1 abaixo do limite inferior do normal no mês 3. A proporção de pacientes que atingiram a resposta bioquímica no mês 3 foi maior no grupo pasireotida 40 mg em comparação com os grupos de 20 mg e 60 mg (Tabela 27). As respostas globais alcançadas no mês 3 foram mantidas até o mês 12 (Figura 24). O número de pacientes que alcançaram resposta bioquímica, GH < 2,5 µg/L e IGF-1 normal com dose real na linha de base e no mês 12 são apresentados na Figura 25.

Tabela 28: Proporção de pacientes que alcançaram controle bioquímico, GH <2,5 µg/L, ou IGF-1 normal no mês 3 do estudo Tahara et al., 2017.

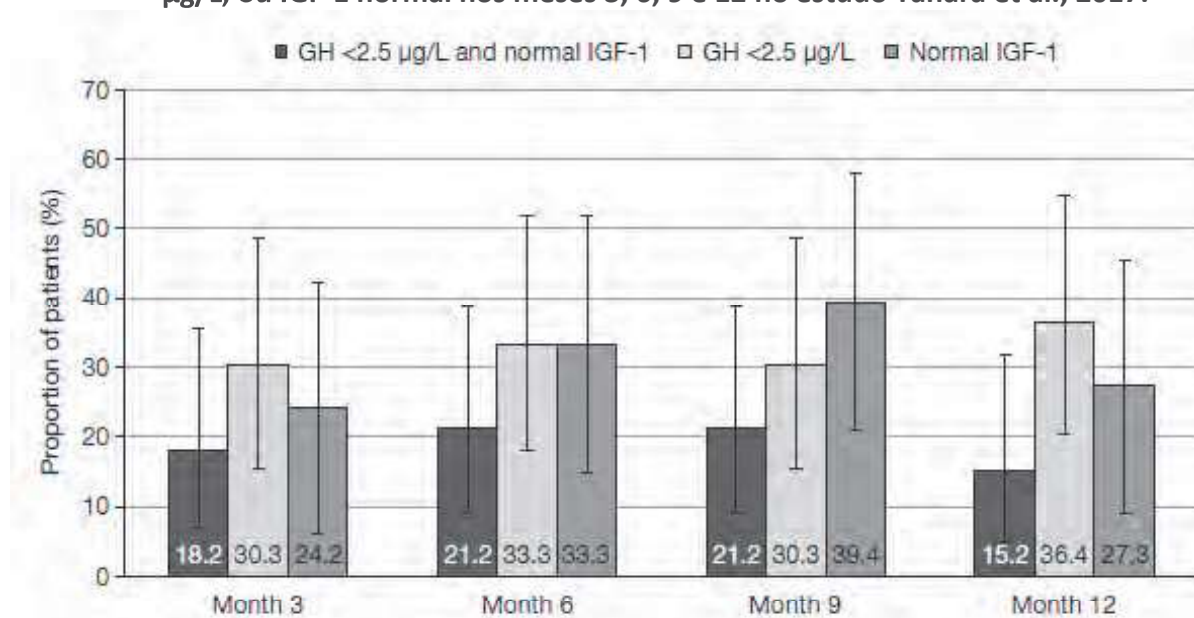
	Pasireotida 20 mg (n = 11)	Pasireotida 40 mg (n = 11)	Pasireotida 60 mg (n = 11)	Pasireotida todas as doses (n = 33)
GH < 2,5 µg/L e IGF-1 normalizado	1 (9,1%) [0,2, 41,3]	4 (36,4%) [10,9, 69,2]	1 (9,1%) [0,2, 41,3]	6 (18,2%) [7,0, 35,5]
GH < 2,5 µg/L	3 (27,3%) [6,0, 61,0]	5 (45,5%) [16,7, 76,6]	2 (18,2%) [2,3, 51,8]	10 (30,3%) [15,6, 48,7]
IGF-1 normalizado	2 (18,2%) [2,3, 51,8]	5 (45,5%) [16,7, 76,6]	1 (9,1%) [0,2, 41,3]	8 (24,2%) [11,1, 42,3]

Dados são apresentados como n de pacientes (%) [IC95%].

GH: hormônio do crescimento; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina-1.

Fonte: adaptada de Tahara e colaboradores, 2017.¹²²

Figura 24: Proporção de todos os pacientes que alcançaram controle bioquímico, GH <2,5 µg/L, ou IGF-1 normal nos meses 3, 6, 9 e 12 no estudo Tahara et al., 2017.



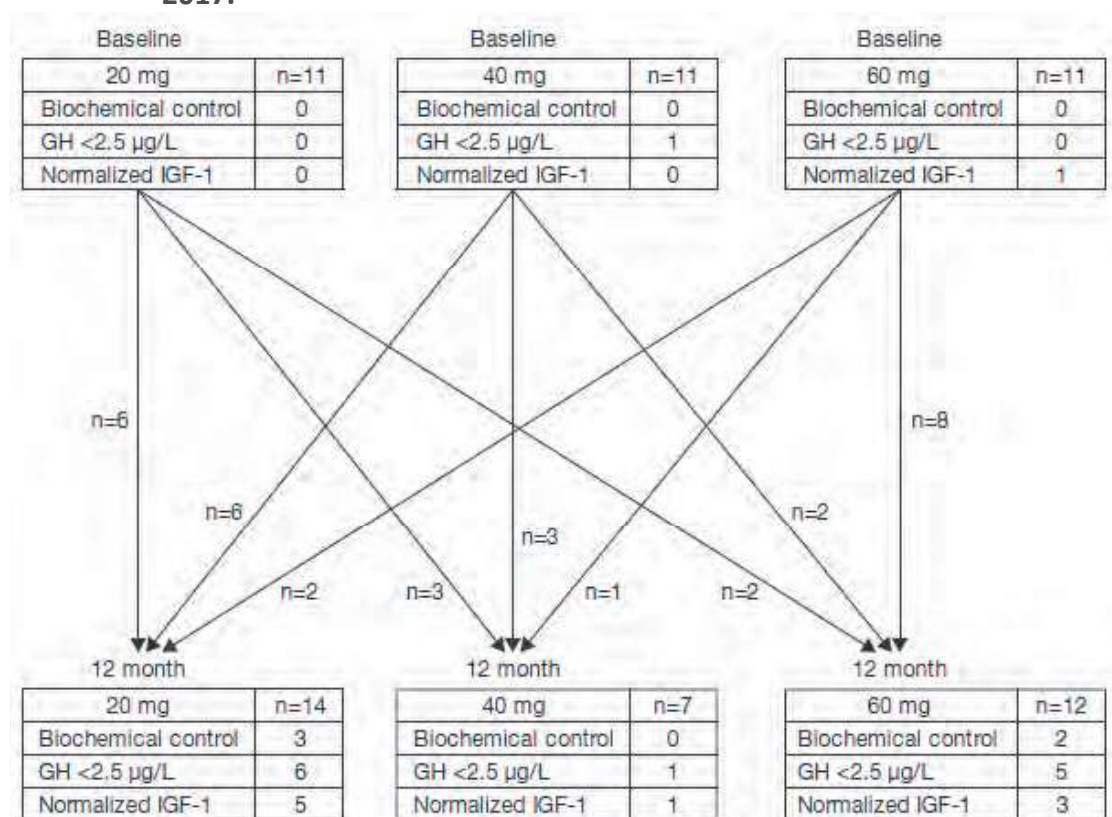
Os pacientes que desistiram do estudo antes de cada momento foram considerados não respondedores no numerador e incluídos no denominador (n = 33) para esta análise. O número de pacientes que estavam em estudo nos meses 3, 6, 9 e 12 foram 32, 30, 29 e 29, respectivamente. As barras de erro na figura indicam os intervalos de confiança de 95%.

Dados são apresentados como n de pacientes (%) [IC95%].

GH, hormônio do crescimento; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina 1.

Fonte: Tahara e colaboradores, 2017.¹²²

Figura 25: Número de pacientes que alcançaram controle bioquímico, GH < 2,5 µg/L e IGF-1 normal com dose real na linha de base e no mês 12 do estudo Tahara et al., 2017.



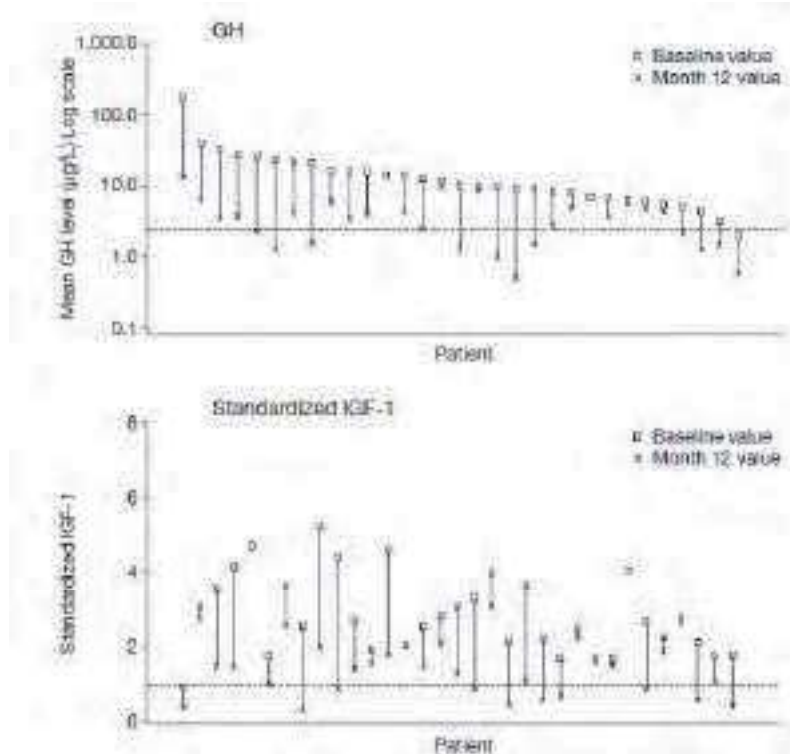
As setas representam a mudança nos níveis de dose da linha de base para o mês 12 e os valores “n” nas marcas de seta indicam o número de pacientes com a mudança ou que permaneceram no mesmo nível de dose.

GH: hormônio do crescimento; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1.

Fonte: Tahara e colaboradores, 2017.¹²²

Na população geral, a mudança percentual mediana nos níveis médios de GH desde a linha de base até o mês 12 foi de -74,71% (intervalo, -94,7% a 1,9%). A mudança percentual mediana nos níveis padronizados de IGF-1 desde a linha de base até o mês 12 foi de -59,33% (intervalo, -88,2% a -10,2%). Gráficos em cascata de pacientes individuais de concentração média de GH e o IGF-1 padronizado correspondente no mês 12 em relação à linha de base são representados na Figura 26.

Figura 26: Concentração média de GH e o IGF-1 padronizado correspondente no mês 12 da linha de base por paciente individual no estudo Tahara et al., 2017.



O paciente foi considerado um respondedor de GH se o valor do mês 12 fosse $< 2,5 \mu\text{g/L}$ (representado pela linha de referência). O paciente foi considerado um respondedor de IGF-1, se o valor de IGF-1 do mês 12 fosse $< 1,0 \times$ limite superior do normal (representado pela linha de referência), mas acima do limite inferior do normal (não mostrado).

GH: hormônio do crescimento; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1.

Fonte: adaptada de Tahara e colaboradores, 2017.¹²²

No mês 12, a alteração percentual mediana na concentração de GH da linha de base foi semelhante nos grupos de pacientes não controlados com análogos de somastatina (-74,71%) e outros/virgens de tratamento com análogos de somastatina (-75,59%). A mudança percentual mediana no IGF-1 padronizado desde a linha de base em pacientes não controlados por análogos de somastatina versus outros/virgens de tratamento com análogos de somastatina foi de -47,97% versus -59,47% no mês 12. Já a proporção de pacientes com controle bioquímico no mês 3 no grupo outros/virgens de tratamento com análogos de somastatina (30,8%; 4 de 13 pacientes, IC95% 9,1% a 61,4%) foi maior do que no grupo não controlado por análogos de somastatina (10%; 2 de 20 pacientes, IC95% 1,2% a 31,7%). No mês 12, 15,4% (2 de 13 pacientes, IC95% 1,9% a 45,4%) e 15,0% (3 de 20 pacientes, IC95% 3,2% a 37,9%) dos pacientes dos grupos outros/virgens de tratamento com análogos de somastatina e não controlados por análogos de somastatina, respectivamente, obtiveram controle bioquímico.

Dados basais de ressonância magnética estavam disponíveis para 29 pacientes. O volume médio do tumor (em mm³) na linha de base, meses 6 e 12 foram 386 (n=29; 19 a 44,272), 372 (n=27; 22 a 37,740) e 315 (n=26; 16 a 44,550), respectivamente. A alteração mediana no volume do tumor desde a linha de base foi -6,6% (-87,4% a 124,8%) no mês 6 e -0,36% (-89,7% a 80,4%) no mês 12. Um paciente randomizado para o grupo pasireotida 40 mg apresentou hemorragia e degeneração cística do tumor durante as avaliações nos meses 6 e 12. Embora esse paciente não tenha alcançado a resposta bioquímica, os valores médios de GH e IGF-1 padronizados foram inferiores aos valores basais em todo o estudo principal.

Em relação aos sinais e sintomas, uma ligeira melhora nos sintomas dor de cabeça, fadiga, sudorese, osteoartralgia e parestesia foram observados ao longo do estudo. Entre os pacientes com mudança na gravidade dos sintomas, a maioria desses pacientes teve uma mudança para sintomas menos graves do que uma mudança na direção oposta e as mudanças para sinais mais graves foram infrequentes. O tamanho médio do anel diminuiu desde a linha de base (23,00; intervalo 12,0 a 30,0) até o mês 12 (21,50; intervalo, 12,0 a 29,0), com uma mudança percentual mediana de -2,0% (intervalo, -6,0% a 1,0%).

Em relação a segurança, 87,9% (29 de 33) dos pacientes estavam em tratamento no final do mês 12. Três pacientes (9,1%) descontinuaram o estudo devido a eventos adversos (hiperglicemia, diabetes mellitus e resultados anormais nos testes de função hepática, n = 1 cada) durante o estudo principal. Nenhuma morte ocorreu durante o estudo principal.

Eventos adversos foram relatados em quase todos os pacientes (97%, 32 de 33 pacientes; Tabela 29). Os eventos adversos mais comuns, independentemente da relação medicamentosa do estudo (por termo preferido > 10% dos pacientes) foram nasofaringite (48,5%), hiperglicemia (42,4%), diabetes mellitus (24,2%), constipação (18,2%), hipoglicemia (15,2%), colelitíase (12,1%), intolerância à glicose (12,1%) e náusea (12,1%). A maioria dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso suspeito de estar relacionado ao medicamento do estudo durante o estudo principal onde a maioria desses eventos adversos foi de natureza leve a moderada (Tabela 30). Todos os eventos adversos graves (21,2%; 7 de 33) relatados durante o estudo principal eram suspeitos de estarem relacionados ao medicamento do estudo; sendo o mais comum a hiperglicemia (n=2) seguida de cálculo no ducto biliar, diabetes mellitus, meningite bacteriana, embolia pulmonar e surdez súbita (n=1, cada). Entre estes, cálculos do ducto biliar, diabetes mellitus, meningite bacteriana e

embolia pulmonar foram eventos adversos graves de grau 3 ou 4 (geral: 12,1%, 4 de 33). Nenhum dos pacientes descontinuou o estudo devido a um evento adverso grave.

Tabela 29: eventos adversos no mês 12 no estudo Tahara et al., 2017.

	Todas as doses (n = 33)
Qualquer evento adverso	32 (97,0)
Suspeito de estar relacionada com a medicação	28 (84,8)
Evento adverso grau 3 ou 4	10 (30,3)
Evento adverso grave	7 (21,2)
Evento adverso grave grau 3 ou 4	4 (12,1)
Evento adverso levando à descontinuação ^a	3 (9,1)
Morte	0

^a Um paciente relatou hiperglicemia, diabetes mellitus e resultados anormais nos testes de função hepática. Dados são apresentados em n de pacientes (%).

Fonte: adaptada de Tahara e colaboradores, 2017.¹²²

Tabela 30: Eventos adversos suspeitos de estarem relacionados ao medicamento no mês 12 (ocorrendo em >5% dos pacientes) do estudo Tahara et al., 2017.

	Todos os graus, população geral	Graus 3 e 4, população geral
Total	28 (84,8)	10 (30,3)
Hiperglicemia	14 (42,4)	3 (9,1)
Diabetes mellitus	8 (24,2)	2 (6,1)
Colelitíase	4 (12,1)	0
Tolerância à glicose prejudicada	4 (12,1)	1 (3,0)
Alopecia	2 (6,1)	0
Dilatação biliar	2 (6,1)	0
Diarreia	2 (6,1)	0
Eletrcardiograma QT prolongado	2 (6,1)	0

Dados são apresentados em n de pacientes (%).

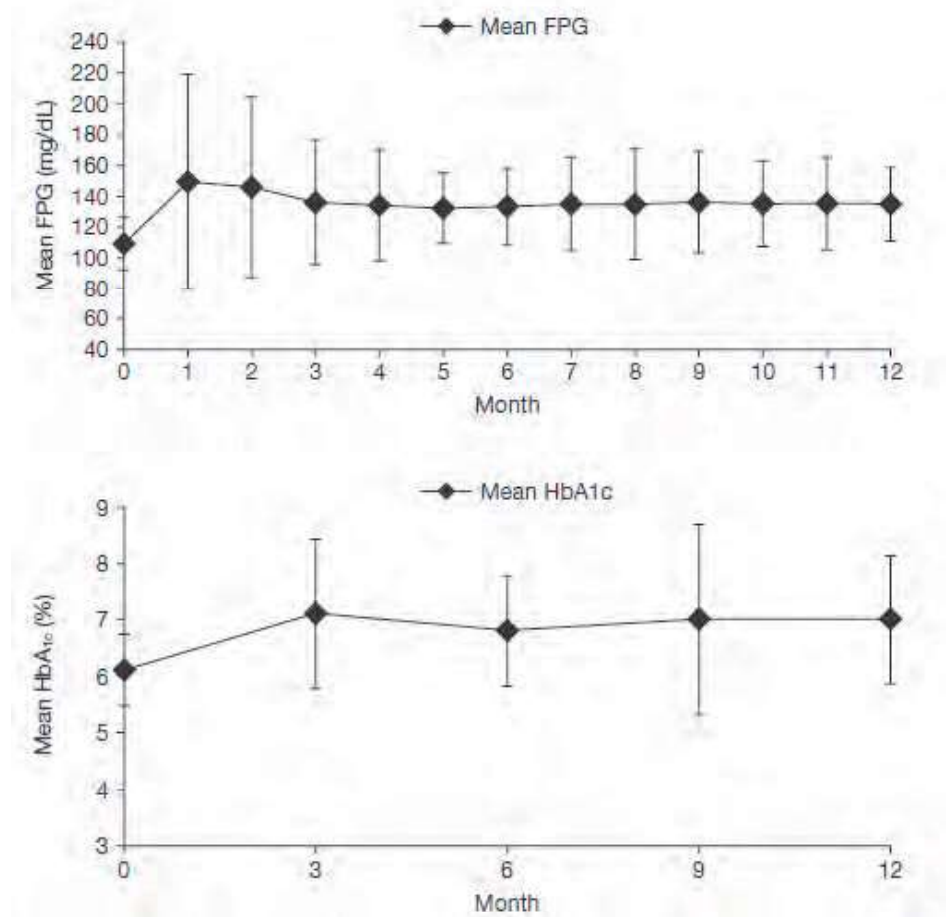
Fonte: adaptada de Tahara e colaboradores, 2017.¹²²

Níveis elevados de glicose e HbA1c foram observados logo após o início da pasireotida, mas estabilizaram ao longo do estudo (Figura 27). A glicemia de jejum na linha de base, mês 3 e mês 12 foi em média de 109,2 mg/dL, 136,0 mg/dL e 135,0 mg/dL, respectivamente. A HbA1c na linha de base, mês 3 e mês 12 foi de 6,1%, 7,1% e 7,0%, respectivamente. A maioria dos pacientes teve uma mudança nos níveis de glicemia de jejum (19 de 33 pacientes) e HbA1c (21 de 33 pacientes) para a categoria mais alta da linha de base (Tabela 31). Entre 31 pacientes que tinham valor de HbA1c < 7% na linha de base, 9 pacientes tiveram uma mudança no valor de HbA1c ≥ 7% no último valor disponível. No mês 12, nove pacientes receberam insulina, quatro receberam inibidores de dipeptidil (DPP-4), 12 receberam outros hipoglicemiantes orais com ou sem inibidores da DPP-4 e 8 não estavam sendo tratados com nenhum medicamento antidiabético.

Por fim, não foram observadas alterações clinicamente significativas na pressão arterial sistólica e diastólica e na frequência cardíaca. Dois pacientes (6,1%) tiveram um

valor de QTcF > 480 ms, mas nenhum paciente relatou valor de QTcF > 500 ms. Nenhum paciente relatou um aumento da linha de base no intervalo QT de > 60ms.

Figura 27: Alteração nos valores médios da glicose plasmática de jejum e HbA1c do estudo de Tahara et al., 2017.



FPG: glicose plasmática em jejum; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Dados são apresentados média $\pm$ desvio padrão (DP).

Fonte: Tahara e colaboradores, 2017.¹²²

Tabela 31: Variação da glicemia em jejum e hemoglobina glicada.

A		Último valor disponível		
FPG	Valor basal	< 100 mg/dL	100 para < 126 mg/dL	≥ 126 mg/dL
100 mg/dL	11 (33,3)	0	9 (27,3)	2 (6,1)
100 a < 126 mg/dL	17 (51,5)	0	9 (27,3)	8 (24,2)
≥ 126 mg/dL	5 (15,2)	0	2 (6,1)	3 (9,1)
Total	33 (100,0)	0	20 (60,6)	13 (39,4)

B		Último valor disponível			
HbA1c	Valor basal	< 5,7%	5,7% to < 6,5%	6,5% to < 8%	≥ 8%
< 5,7%	9 (27,3)	1 (3,0)	5 (15,2)	3 (9,1)	0
5,7% a < 6,5%	15 (45,5)	0	6 (18,2)	6 (18,2)	3 (9,1)
6,5% a < 8%	9 (27,3)	0	1 (3,0)	4 (12,1)	4 (12,1)
Total	33 (100,0)	1 (3,0)	12 (36,4)	13 (39,4)	7 (21,2)

Nas linhas é apresentado o valor inicial e nas colunas o valor final.

A: variação da glicose plasmática em jejum; B: variação da hemoglobina glicada.

FPG: glicose plasmática em jejum; HbA1c: hemoglobina glicada.

Dados são apresentados em n de pacientes (%).

Fonte: adaptada de Tahara e colaboradores, 2017.¹²²

3.3.4.8. Gadelha et al., 2020 (NCT02354508)

Ensaio clínico prospectivo fase IIIb, multicêntrico (27 centros) e internacional (14 países, incluindo Brasil), aberto, braço único, compreendendo uma fase principal de 36 semanas seguida por uma fase de extensão opcional de 36 semanas.¹¹⁸ O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia - de acordo com os critérios rigorosos para controle bioquímico recomendados nas diretrizes de tratamento atuais (GH <1 µg/L e IGF-I <ULN)¹²⁹ - e segurança de pasireotida de ação prolongada em pacientes com acromegalia não controlada apesar de ≥ 3 meses de tratamento com doses máximas aprovadas de análogos de somatostatina de primeira geração.

Foram incluídos pacientes do sexo masculino e feminino com idade ≥ 18 anos com acromegalia inadequadamente controlada (definida por concentração média de GH ≥1 µg/L a partir de um perfil de cinco pontos ao longo de um período de 2 horas e concentração de IGF-I > 1,3 vezes ajustado por idade e sexo). Ainda, os pacientes deviam ter recebido octreotida de ação prolongada (30 ou 40 mg/28 dias) ou lanreotida autogel (120 mg/28 dias) por ≥ 3 meses antes da triagem. Foram excluídos pacientes que tivessem recebido tratamento concomitante com outros medicamentos conhecidos por reduzir os níveis de GH ou IGF-I dentro de 3 meses após a triagem, pacientes com controle glicêmico ruim (HbA1c > 8%), doença concomitante que pudesse prolongar o intervalo QT ou fatores de risco para torsades de pointes.

Pacientes tratados com octreotida 30mg de países onde octreotida 40mg foi aprovado receberam a dose mais alta durante 3 meses de *run-in* antes de serem considerados elegíveis para entrar na fase principal do tratamento. Os pacientes que atingiram o controle bioquímico ao final do período de *run-in* foram considerados falhas de triagem e não foram elegíveis para o estudo. Pacientes tratados com octreotida 40mg ou lanreotida 120mg e pacientes tratados com octreotida 30mg de países onde octreotida 40mg não foi aprovado no momento da triagem entraram diretamente na fase principal do tratamento.

Os pacientes que entraram na fase principal do estudo iniciaram com pasireotida 40 mg por 8 dias. Aumentos de dose (dose máxima de 60mg) foram permitidos nas semanas 16 e 28 em pacientes que não estavam controlados nas semanas 12 e 24, respectivamente, desde que a dose mais baixa estivesse bem tolerada. A dose podia ser diminuída (dose mínima de 10mg) em pacientes com problemas de tolerabilidade e a dose anterior retomada assim que o problema fosse resolvido. A dose também foi diminuída em pacientes com IGF-I abaixo do limite inferior do normal (ULN) e concentração média de GH <1,0 µg/L, e a dose mais baixa foi mantida se o controle bioquímico fosse alcançado. Medicamentos concomitantes para acromegalia foram proibidos durante a fase principal do estudo. Os pacientes que completaram as 36 semanas iniciais do estudo poderiam entrar em uma fase de extensão opcional de mais 36 semanas e continuar com a mesma dose de pasireotida. A dose podia ser aumentada (máximo 60mg) nas semanas 40, 52 e 64 se os pacientes estiverem bioquimicamente descontrolados. Medicamentos concomitantes usados para tratar acromegalia foram permitidos durante a extensão com base no julgamento clínico do investigador.

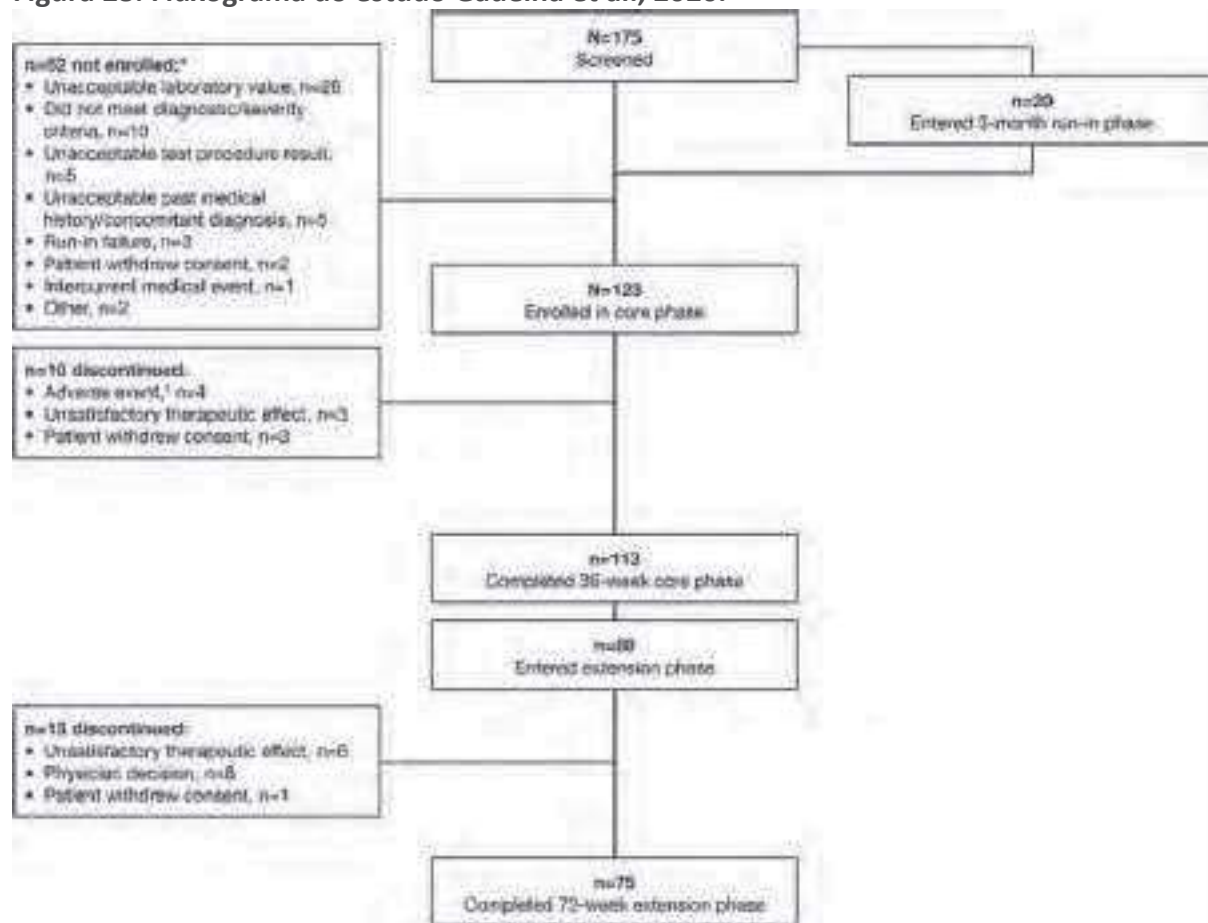
O desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram o controle bioquímico (concentração média de GH < 1 µg/L e IGF-I < ULN) na semana 36 (avaliadas por um laboratório). Uma análise de apoio avaliou o desfecho primário por concentração média de GH na triagem (1,0 a 2,5 e > 2,5 µg/L). Os desfechos secundários durante o estudo principal e a fase extensão foram: alteração na concentração média de GH e IGF-I da linha de base ao longo do tempo, a proporção de pacientes com (i) concentração média de GH < 1,0 µg/L e (ii) IGF-I < ULN ao longo do tempo, alteração na qualidade de vida relacionada à saúde (avaliado pelas ferramentas AcroQoL¹³⁰ e EuroQoL Five Dimensions Five Levels [EQ-5D-5L])¹³¹ e sinais e sintomas autorrelatados de acromegalia ao longo do tempo com escores padronizados, avaliação da segurança e tolerabilidade de pasireotida.

A estimativa de tamanho amostral foi de 100 pacientes, considerando um alfa de 15% e poder de 85% para o desfecho controle bioquímico. As análises de eficácia, por intenção de tratar modificada, incluíram todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do tratamento para o qual foram alocados. As análises de segurança foram realizadas para todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de pasireotida e tiveram uma avaliação de segurança pós-basal. Os testes estatísticos foram realizados com o uso de testes bilaterais e alfa de 5%.

Entre março de 2015 e abril de 2017, 145 pacientes foram triados e 123 foram incluídos no estudo principal (Figura 28). Vinte pacientes estavam recebendo octreotida 30mg em países onde a dose de 40mg foi aprovada e, portanto, completaram a fase de *run-in* de três meses; destes, três pacientes (15%) alcançaram o controle bioquímico após a titulação para octreotida 40mg e foram classificados como falhas de *run-in* e não foram incluídos. O tratamento anterior recebido por 3 a 6 meses antes do início do estudo foi lanreotida 120mg (n = 41), octreotida 30mg (n = 29) e octreotida 40mg (n = 53). A maioria dos pacientes incluídos completou o estudo principal de 36 semanas (91,9%; n = 113) e 77,9% (n = 88) desses pacientes continuaram na fase de extensão.

Na linha de base, a maioria dos pacientes (76,4%; n = 94) possuía concentração média de GH > 2,5 µg/L. A idade mediana foi 43 anos, 62% eram do sexo feminino e o tempo desde o diagnóstico variou de 1,0 a 405 meses. Ainda, a maioria dos pacientes possuía diabetes (42,3%; n = 52) ou pré-diabetes (48,8%, n = 60) e 25,2% de todos os pacientes estavam recebendo medicação antidiabética antes do início do estudo (Tabela 32). Para os pacientes que entraram na extensão, as características basais foram semelhantes às da população geral.

Figura 28: Fluxograma do estudo Gadelha et al., 2020.



Fonte: Gadelha e colaboradores, 2020.¹¹⁸

Tabela 32: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo Gadelha et al., 2020.

	Todos os pacientes
Idade (anos)	43,0 (22,0 a 76,0)
Mulheres	62 (50,4)
Tempo de diagnóstico ^a	51,7 (1,0 a 405,7)
Concentração média de GH (µg/L) ^b	10,2 ± 22,2
Extrato da concentração média de GH	
1,0 a 2,5 µg/L	28 (22,8)
>2,5 µg/L	94 (76,4)
Perdas	1 (0,8)
IGF-I, x ULN ^b	2,7 ± 1,2
Situação diabética ^c	
Diabético	52 (42,3)
Pré-diabético	60 (48,8)
Não diabético	11 (8,9)
Tratamento antes da inclusão	
Lanreotida 120mg	41 (33,3)
Octreotida 30mg	29 (23,6)
Octreotida 40mg	53 (43,1)

^a Três pacientes foram incluídos e receberam pasireotida, que haviam sido tratados com octreotida ou lanreotida por < 3 meses, classificados como desvios de protocolo;

^b Um paciente não possuía valores de concentração média de GH e IGF-I na linha de base;

^c A classificação dos pacientes em diabéticos, pré-diabéticos ou não diabéticos foi realizada de acordo com vários critérios, conforme estabelecido nos métodos.

Dados são apresentados como mediana (amplitude), média ± desvio padrão (DP) ou n de pacientes (%).

IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1; GH: hormônio do crescimento.

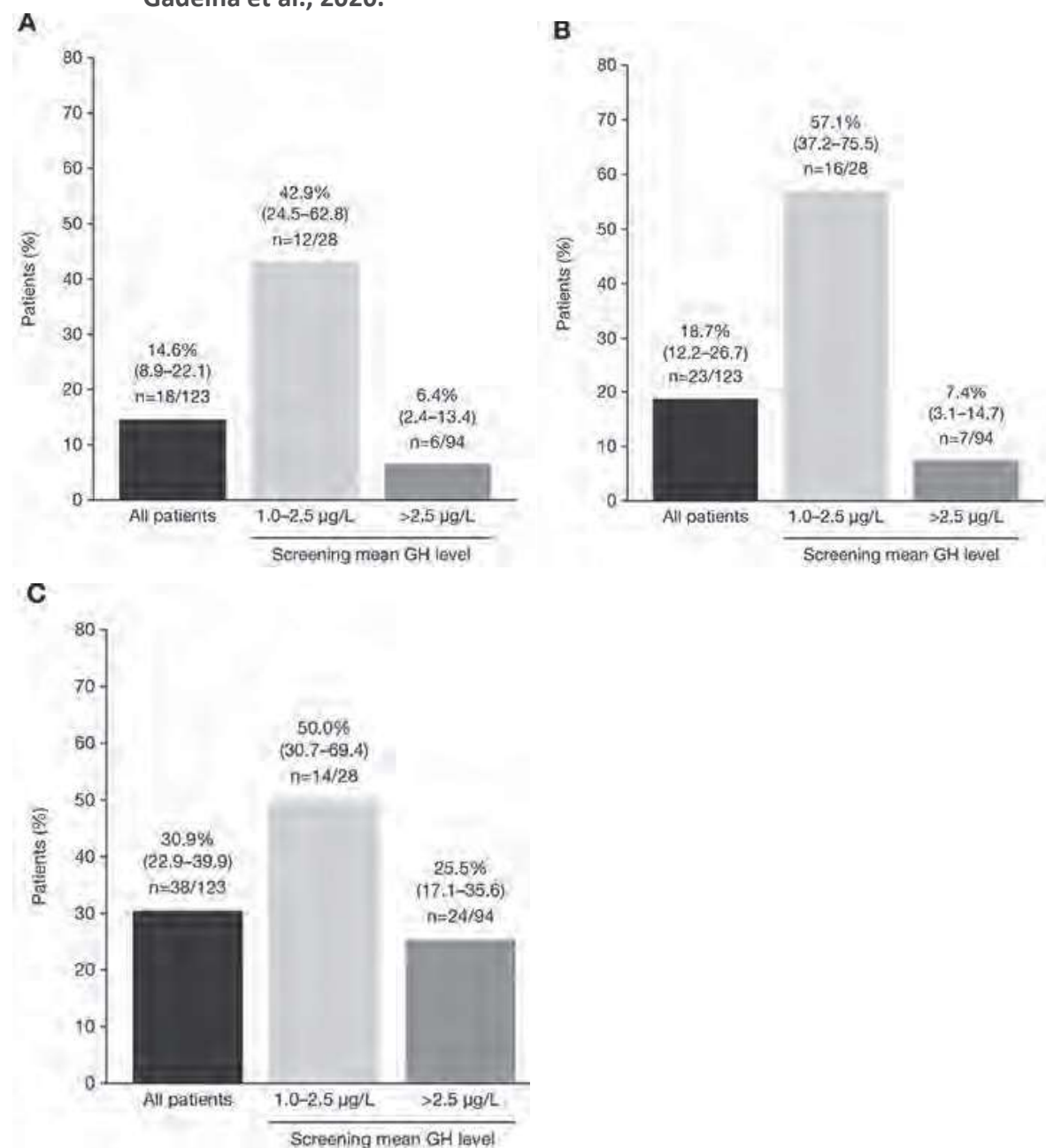
Fonte: adaptada de Gadelha e colaboradores, 2020.¹¹⁸

No estudo principal, os pacientes receberam pasireotida por uma média de 36,0 semanas; a dose média ± DP de pasireotida foi de 50,0 ± 7,2 mg/mês. Dos pacientes que iniciaram o tratamento com 40mg de pasireotida, 90 (73,2%) foram titulados para 60mg após as semanas 12 ou 24.

Em relação ao controle bioquímico, na semana 36, 18/123 pacientes (14,6%, IC95% 8,9 a 22,1) atingiram a concentração média de GH < 1,0 µg/L e IGF-I <ULN (Figura 29A). As taxas de resposta foram semelhantes entre os pacientes que foram previamente tratados com octreotida 30mg (13,8%, IC95% 3,9 a 31,7), octreotida 40mg (15,1%, IC95% 6,8 a 27,6) e lanreotida 120mg (14,6%, IC95% 5,6 a 29,2). O controle bioquímico na semana 36 foi alcançado por uma proporção maior de pacientes com triagem de concentração média de GH 1,0 a 2,5 µg/L (42,9%, IC95% 24,5 a 62,8) do que > 2,5 µg/L (6,4%, IC95% 2,4 a 13,4%; Figura 3A). Uma proporção maior de pacientes no estrato de concentração média de GH de triagem mais baixo atingiu concentração média de GH <1,0 µg/L (Figura 29B) e IGF-I ≤ULN (Figura 29C), separadamente, na semana 36. Os níveis médios de concentração média de GH e IGF-I diminuíram progressivamente em relação à linha de base até a semana 36 em

todos os grupos de tratamento com análogos de somatostatina de primeira geração anteriores (Figura 30 A,B).

Figura 29: Mudança na concentração média de GH e IGF-I durante o estudo principal de Gadelha et al., 2020.

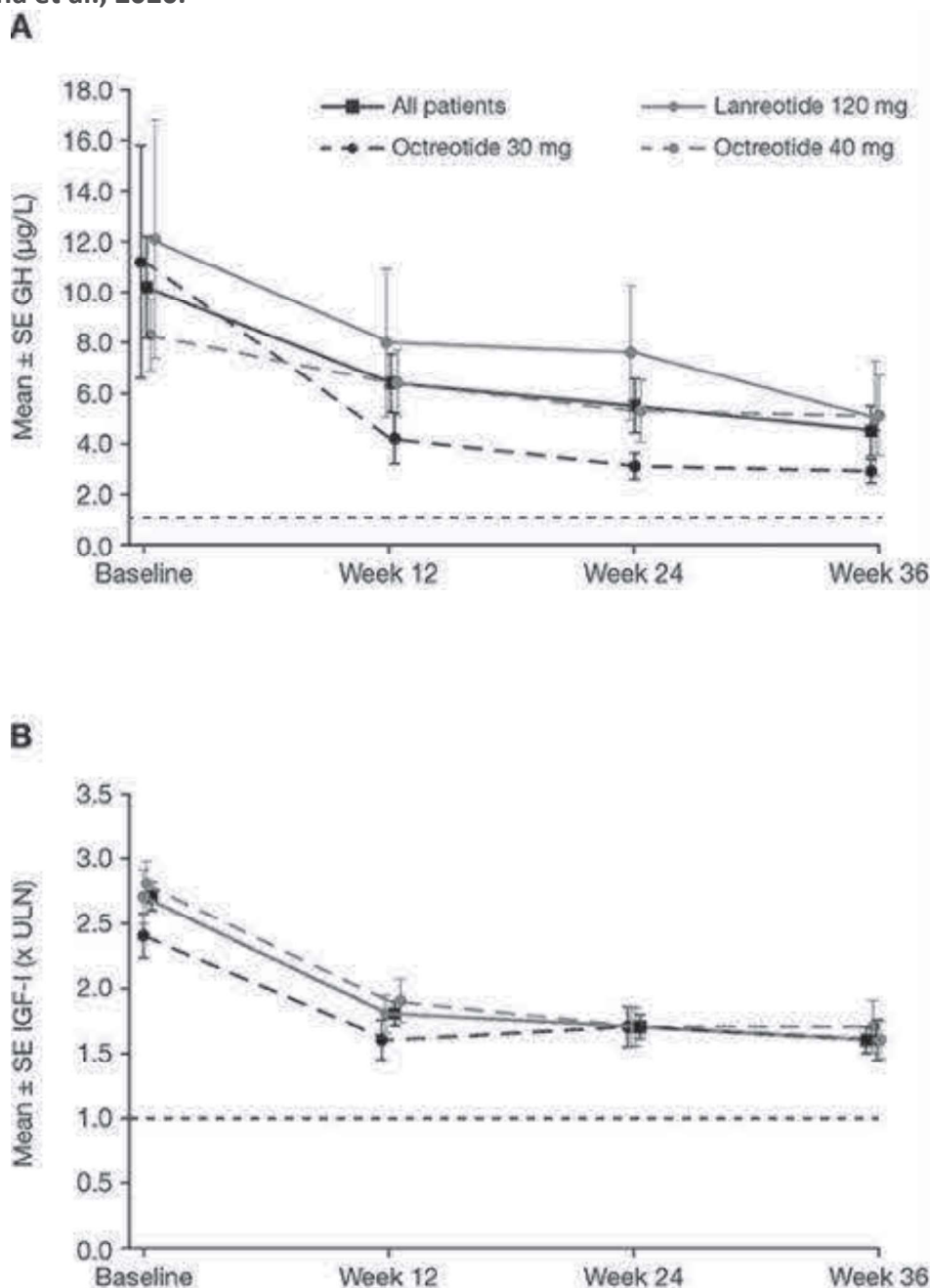


Porcentagem (IC95%) de pacientes com (A) concentração média de GH $<1,0 \mu\text{g/L}$ e IGF-I $<1,0 \times \text{ULN}$, (B) concentração média de GH $<1,0 \mu\text{g/L}$ e (C) IGF-I $<1,0 \times \text{ULN}$ na semana 36, em todos os pacientes e pela triagem do nível médio de GH.

IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1; GH: hormônio do crescimento.

Fonte: Gadelha e colaboradores, 2020.¹¹⁸

Figura 30: Mudança na concentração média de GH e IGF-I durante o estudo principal de Gadelha et al., 2020.



Média $\pm$ EP (A) concentração média de GH e (B) IGF-I por visita durante o estudo principal, em todos os pacientes e por tratamento anterior com análogos de somatostatina de primeira geração. A linha de referência é (A) 1,0 μ g/L e (B) ULN.

EP: erro padrão, IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1; GH: hormônio do crescimento.

Fonte: Gadelha e colaboradores, 2020.¹¹⁸

Os pacientes que completaram o estudo principal e de extensão receberam pasireotida por uma mediana (intervalo) de 71,9 (12–76) semanas; a dose média $\pm$ EP de pasireotida foi de 52,5 $\pm$ 9,1 mg/mês. Dos 88 pacientes que entraram na fase de extensão, 70 foram titulados para pasireotida 60 mg em qualquer momento durante o estudo. As

taxas de resposta bioquímica foram mantidas ao longo da extensão (Tabela 33). Os níveis médios de concentração média de GH e IGF-I foram estáveis da semana 36 a 72 em todos os grupos de tratamento com análogos de somatostatina de primeira geração anteriores (Figuras 5 A, B). No total, 12 pacientes receberam medicação concomitante para a acromegalia (cabergolina [n = 10; 0,25–0,5mg], pegvisomanto [n = 1; 10mg] e bromocriptina [n = 1; 10mg]) durante a fase de extensão. Na semana 72, nenhum paciente atingiu concentração média de GH < 1 µg/L e IGF-I < ULN, embora dois pacientes (16,7%, IC95% 2,1 a 48,4) tenham alcançado IGF-I < ULN apenas.

Tabela 33: Resumo das taxas de resposta bioquímica no estudo de extensão de Gadelha et al., 2020.

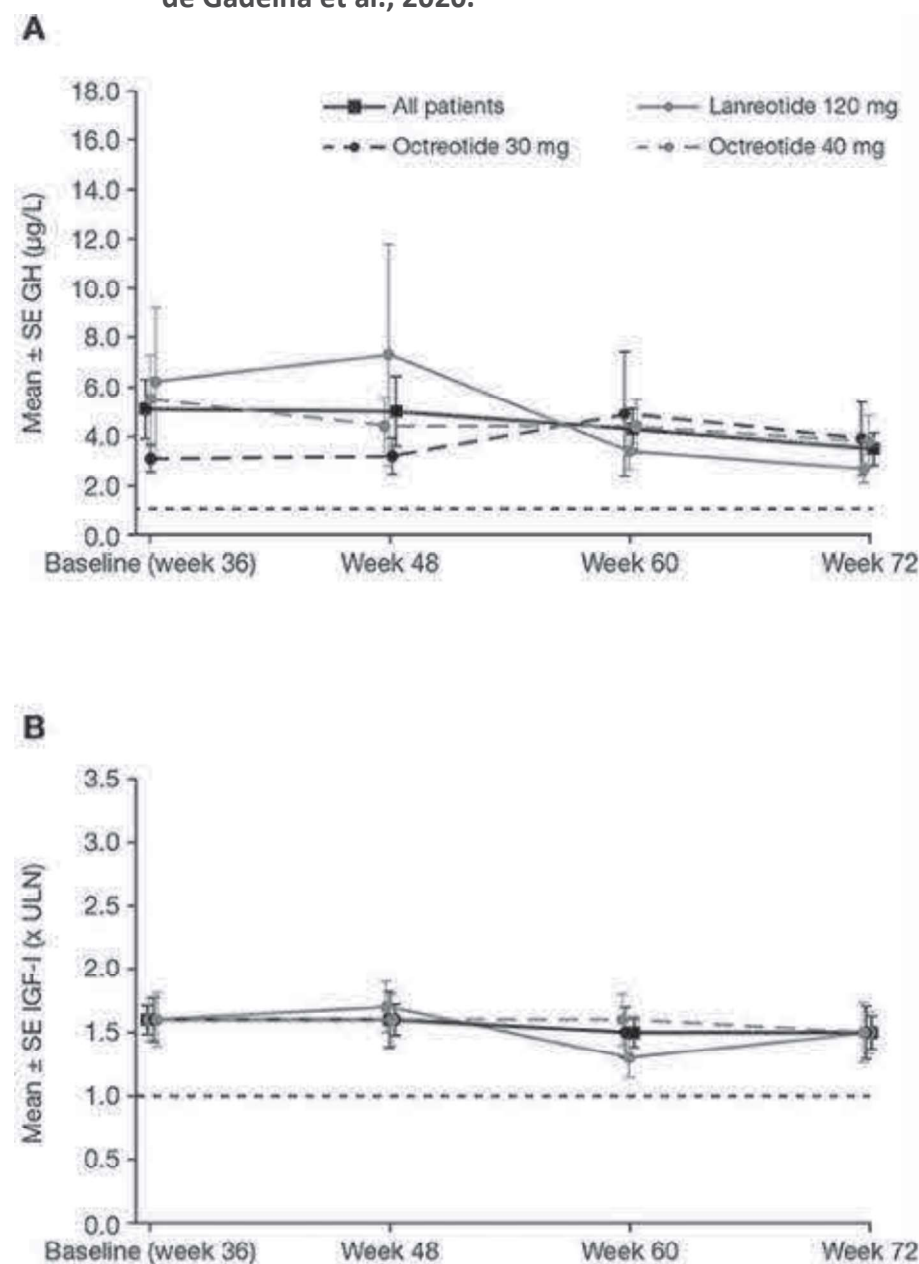
	Pacientes (n = 88)			
	Semana 36 ^a	Semana 48	Semana 60	Semana 72
Concentração média de GH < 1 µg/L e IGF-I < ULN	13 (14,8) [8,1 a 23,9]	11 (12,5) [6,4 a 21,3]	13 (14,8) [8,1 a 23,9]	10 (11,4) [5,6 a 19,9]
Concentração média de GH < 1 µg/L	13 (14,8) [8,1 a 23,9]	11 (12,5) [6,4 a 21,3]	13 (14,8) [8,1 a 23,9]	10 (11,4) [5,6 a 19,9]
IGF-I < ULN	30 (34,1) [24,3 a 45,0]	29 (33,0) [23,3 a 43,8]	33 (37,5) [27,4 a 48,5]	29 (33,0) [23,3 a 43,8]

^a Fim do estudo principal/dados basais do estudo de extensão.

Dados são apresentados como n de pacientes (%) e intervalo de confiança de 95%.

Fonte: adaptada de Gadelha e colaboradores, 2020.¹¹⁸

Figura 31: Mudança na concentração média de GH e IGF-I durante o estudo de extensão de Gadelha et al., 2020.



Média $\pm$ EP (A) concentração média de GH e (B) IGF-I por visita durante o estudo de extensão, em todos os pacientes e por tratamento anterior com análogos de somatostatina de primeira geração. A linha de referência é (A) 1,0 μ g/L e (B) ULN.

EP: erro padrão, IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1; GH: hormônio do crescimento.

Fonte: Gadelha e colaboradores, 2020.¹¹⁸

Em relação a segurança, a maioria dos pacientes (93,5%; n = 115/123) apresentou pelo menos um evento adverso durante todo o período do estudo e 82,9% (n = 102/123) dos pacientes tiveram pelo menos um evento adverso suspeito de estar relacionado ao medicamento do estudo (Tabela 34). Os eventos adversos relacionados a medicamentos avaliados pelo investigador mais comuns ($\geq 10\%$ dos pacientes) foram hiperglicemia (41,5%),

diabetes mellitus (23,6%) e diarreia (11,4%), a maioria dos quais de grau 1 ou 2. Não foram relatados eventos adversos de grau 4 relacionados à droga, e nenhum paciente morreu durante o estudo. Os eventos adversos que levaram à descontinuação do medicamento do estudo foram hiperglicemia (n = 3; 2,4%), cetoacidose (n = 1; 0,8%) e cardiomiopatia de estresse (n = 1; 0,8%), todos ocorridos durante o estudo principal.

No total, 12 pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso grave; cada evento adverso grave foi relatado em apenas um paciente, com exceção de insuficiência adrenal (n = 2) e colelitíase (n = 2; Tabela 34). Desses 12 pacientes, quatro apresentaram evento adverso grave com suspeita de relação com pasireotida e um paciente descontinuou o estudo devido a uma dor abdominal de grau 3 e insuficiência adrenal grau 3, ambas resolvidas com a interrupção do medicamento e medicação concomitante; um paciente apresentou dor abdominal grau 3 e colelitíase, ambas resolvidas com a interrupção do medicamento e medicação concomitante; um paciente apresentou hiperglicemia grau 3 e cetoacidose, o que levou à descontinuação da droga do estudo; um paciente apresentou colelitíase grau 3 e dilatação biliar, que permaneceu sem resolução com medicação concomitante.

Os eventos adversos de interesse especial relatados com mais frequência (>10% dos pacientes em geral, independentemente da relação do medicamento do estudo) foram relacionados à hiperglicemia (n = 94/123; 76,4%), relacionados à vesícula biliar/biliar (n = 16/123; 13,0%), e baixa contagem de células sanguíneas (n = 18/123; 14,6%). A maioria dos eventos adversos relacionados à hiperglicemia e vesícula biliar/biliar foram suspeitos pelo investigador de estarem relacionados ao medicamento do estudo; no entanto, esse não foi o caso da maioria dos eventos adversos relacionados à baixa contagem de células sanguíneas.

No início do estudo, a maioria dos pacientes tinha níveis de FPG 100 – < 126mg/dL (n = 82; 66,7%), que aumentou para $\geq$ 126 mg/dL na última avaliação pós-basal em 43 pacientes (52,4%; Tabela 35). No geral, 7/28 pacientes (25,0%) com FPG < 100 mg/dL na linha de base tiveram aumentos para $\geq$ 126 mg/dL na última avaliação pós-linha de base (Tabela 4). A maioria dos pacientes tinha níveis de HbA1c variando de 5,7% a < 6,5% na linha de base (n = 68, 55,3%), que aumentou para $\geq$ 6,5% em 33 pacientes na última avaliação pós-linha de base (48,5%; Tabela 4). Dos pacientes que ainda permaneceram no estudo na semana 36, 46 foram classificados como pré-diabéticos (n = 31 [67,4%] eram pré-diabéticos

no início do estudo) e 56 como diabéticos (n = 20 [35,7%] eram pré-diabéticos no início do estudo)) de acordo com os critérios relatados no estudo. Na semana 72, 24 pacientes foram classificados como pré-diabéticos (n = 15 [62,5%] eram pré-diabéticos na linha de base) e 43 como diabéticos (n = 11 [25,6%] eram pré-diabéticos na linha de base).

Tabela 34: Eventos adversos relacionados ao medicamento durante o período total do estudo de Gadelha et al., 2020.

Eventos adversos	Todos os pacientes, n = 123	
	Todos	Grau 3 / 4
Qualquer evento adverso	115 (93,5)	29 (23,6)
Suspeito de estar relacionada com a medicação	102 (82,9)	12 (9,8)
Qualquer evento adverso grave	12 (9,8)	10 (8,1)
Suspeito de estar relacionada com a medicação	4 (3,3)	4 (3,3)
Qualquer evento adverso levando a descontinuação	4 (3,3)	2 (1,6)
Suspeito de estar relacionada com a medicação	3 (2,4)	1 (0,8)
Mortes	0	0
Eventos adversos mais comuns suspeitos de estarem relacionados ao medicamento em estudo (> 5% com base em todos os graus)		
Hiperglicemia	51 (41,5)	4 (3,3)
Diabetes Mellitus	29 (23,6)	5 (4,1)
Diarreia	14 (11,4)	0
Colelitíase	11 (8,9)	2 (1,6)
Dor abdominal	10 (8,1)	1 (0,8)
Alopecia	9 (7,3)	0
Bradicardia sinusal	8 (6,5)	0

Apenas eventos adversos que ocorreram no início ou após o início do tratamento do estudo e não mais de 3 meses (84 dias) após a descontinuação do tratamento do estudo com pasireotida são relatados. Pacientes com vários graus de gravidade para um evento adverso são contabilizados apenas sob o grau máximo.

Dados são apresentados como n de pacientes (%). Fonte: adaptada de Gadelha e colaboradores, 2020.¹¹⁸

Tabela 35: Mudança na FPG e HbA1c da linha de base para o último valor relatado durante o período geral do estudo.

		Último valor pós-linha de base				
FPG basal (mg/dL) ^a	n (%)	< 100	100 - < 126	≥ 126	Perdas	
FPG, mg/dL						
< 100	28 (22,8)	5 (17,9)	16 (57,1)	7 (25,0)	0	
100 - < 126	82 (66,7)	2 (2,4)	37 (45,1)	43 (52,4)	0	
≥ 126	12 (9,8)	1 (8,3)	0	11 (91,7)	0	
Perdas	1 (0,8) ^c	0	0	1 (100)	0	
HbA1c basal (%) ^a	n (%)	< 5,7	5,7 - < 6,5	6,5 - < 8,5	≥ 8,0	Perdas
HbA1c (%)						
< 5,7	36 (29,3)	15 (41,7)	14 (38,9)	7 (19,4)	0	0
5,7 - < 6,5	68 (55,3)	6 (8,8)	28 (41,2)	29 (42,6)	4 (5,9)	1 (5,6)
6,5 - < 8,0	18 (14,6)	0	1 (5,6)	8 (44,4)	8 (44,4)	1 (5,6)
Perdas	1 (0,8) ^b	0	0	0	1 (100)	0

Inclui dados do estudo principal e extensão. A classificação dos pacientes como diabéticos, pré-diabéticos ou não diabéticos foi realizada de acordo com vários critérios, conforme já descritos nos métodos.

^a A linha de base é definida como o último valor disponível na data de início do medicamento do estudo ou antes dela.

^b Um paciente não tinha valores ausentes da concentração média de GH e IGF-I na linha de base.

Dados são apresentados como n de pacientes (%). HbA1c: hemoglobina glicada; FPG: glicemia de jejum.

Fonte: adaptada de Gadelha e colaboradores, 2020.¹¹⁸

3.3.5. Risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, realizada de acordo com a ferramenta RoB 2.0,¹¹² é apresentada na Figura 32. No estudo PAOLA e Colao et al., 2014, foram avaliados os desfechos de maior relevância clínica, sempre que disponíveis: proporção de pacientes que atingiram a resposta bioquímica e mudança absoluta no escore de qualidade de vida.^{119,121} Além disso, foram considerados os seguintes desfechos de segurança: diabetes mellitus, episódio de hiperglicemia, eventos adversos, e eventos adversos graves.

Para o desfecho resposta bioquímica, o estudo PAOLA e Colao et al., 2014, apresentaram baixo risco de viés.^{119,121} Considerou-se a mesma avaliação para diabetes mellitus. Já para o desfecho qualidade de vida, o risco de viés geral foi classificado como baixo no estudo de Colao et al., 2014, mas com algumas preocupações no estudo PAOLA.^{119,121} Este desfecho foi penalizado no domínio de avaliação do desfecho, pois não houve cegamento dos pacientes e avaliadores no momento da avaliação, o que pode acarretar em viés de aferição.¹¹⁹ Na avaliação final, o potencial viés de aferição relacionado a qualidade de vida não parece favorecer qualquer grupo quando observados os resultados.

Para os desfechos episódio de hiperglicemia, evento adverso e evento adverso grave, o estudo de Colao et al., 2014 apresentou baixo risco de viés, enquanto o estudo PAOLA¹¹⁹ apresentou alto risco de viés.^{119,121} Para estes desfechos, o estudo PAOLA também foi penalizado no domínio de avaliação do desfecho, pois não houve cegamento dos pacientes e avaliadores no momento da avaliação, o que pode acarretar em viés de aferição, sendo que o resultado da avaliação final dos desfechos apresenta diferença entre os grupos de intervenção e controle.¹¹⁹ Digno de nota, o potencial viés de aferição relacionado a eventos adversos provavelmente favorece o grupo controle (uma vez que há a potencial vigilância para identificar eventos adversos, em especial aqueles relacionados à alteração glicêmica, naqueles que sabidamente utilizam a intervenção).

Figura 32: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Colan 2014: Resposta Bioquímica, Qualidade de Vida, Diabetes Mellitus, Episódio de Hiperglicemia, Evento Adverso, e Eventos Adversos Graves	+	+	+	+	+	+
PAOLA 2014: Resposta Bioquímica e Diabetes Mellitus	+	+	+	+	+	+
PAOLA 2014: Qualidade de Vida	+	+	+	-	+	-
PAOLA 2014: Episódio de Hiperglicemia e Evento Adverso Grave	+	+	+	X	+	X

Círculos verdes representam baixo risco de viés, círculos amarelos moderado risco de viés e círculos vermelhos representam alto risco de viés.

D1: Viés no processo de randomização;

D2: Desvios da intervenção pretendida;

D3: Viés devido a dados faltantes;

D4: Viés na aferição dos desfechos;

D5: Viés no relato dos desfechos.

Fonte: elaboração própria.

Os estudos de ensaio clínico randomizado sem placebo incluídos foram avaliados de acordo com a ferramenta *Joanna Briggs Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*.¹³² Os estudos ACCESS,¹²⁰ Gadelha et al., 2020,¹¹⁸ Petersenn et al., 2014,¹¹⁷ e Tahara et al., 2017¹²² apresentaram baixo risco de viés. Há descrição clara dos critérios de inclusão dos participantes; quando o estudo possuía alocação em grupos de diferentes doses, os participantes incluídos nos grupos apresentavam características semelhantes; e a intervenção de interesse foi o único cuidado recebido durante o seguimento; além disso, todos os pacientes completaram o seguimento e os desfechos foram avaliados de forma confiável. Apenas nos estudos ACCESS e Peterssen et al., 2014 não está descrito se a inclusão dos participantes ocorreu de forma consecutiva e se contemplou todos os pacientes possíveis acometidos pela condição. A avaliação completa do risco de viés desses estudos é apresentada na Tabela 36.

Tabela 36: Risco de viés de estudos não comparados, avaliado através da ferramenta JBI checklist for case series (non-randomized experimental studies).

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total (nº de ✓)
ACCESS	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	✓	✓	8
Gadelha et al., 2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	10
Petersenn et al., 2014	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	✓	✓	8
Tahara et al., 2017	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	10

Respostas aos critérios: ✓ = Sim; X= Não; ? = Não claro; NA= Não aplicável

1. Existem critérios claros para inclusão na série de casos?
2. A condição foi avaliada de forma padronizada e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?
3. Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?
4. A inclusão de participantes na série de casos foi consecutiva?
5. As séries de casos realizaram a inclusão completa dos participantes?
6. Existe descrição clara das características demográficas dos participantes no estudo?
7. Existe descrição clara das informações clínicas dos participantes?
8. Os resultados ou os resultados do tempo de seguimento dos casos foram claramente relatados?
9. Existe uma descrição clara da informação relativa aos contextos clínicos/demográficos apresentados?
10. A análise estatística utilizada é adequada?

Fonte: elaboração própria.

3.4. Evidências adicionais

3.4.1. Lasolle et al., 2019

Estudo prospectivo monocêntrico realizado em um hospital universitário terciário entre dezembro de 2015 e agosto de 2017. O estudo objetivou avaliar a eficácia e segurança da mudança para a monoterapia com pasireotida em pacientes com acromegalia com resistência parcial aos agonistas da somatostatina de primeira geração.¹³³

Quinze pacientes (10 mulheres, 5 homens) com 50 anos (intervalo 27 a 67) foram incluídos. Os pacientes com acromegalia parcialmente resistentes aos agonistas da somatostatina de primeira geração tratados com octreotida ou lanreotida e cabergolina (n = 4, 3,5 mg/semana) ou pegvisomanto (n = 11, dose mediana 100 mg/semana) iniciaram o tratamento com pasireotida (8 com 40 mg/mês; 7 com 60 mg/mês). A idade ao diagnóstico foi de 38 anos (16 a 61), e IGF-1 e GH basal no diagnóstico foram 3,2 ULN (1,7 a 5,4) e 18,6 ng/mL (3,2 a 162), respectivamente.

Em relação a resposta bioquímica, a concentração mediana do IGF-1 na primeira avaliação foi de 1,0 ULN (0,5 a 3,3), semelhante à medida antes da mudança 1,1 ULN (0,4 a 4,1), valor de p = 0,49. A concentração mediana de GH foi de 1,54 ng/mL (0,14-8,9) (n = 12).

Onze dos 15 pacientes apresentaram níveis aceitáveis de IGF-1 $\leq 1,3$ ULN (0,5 a 1,3) usando uma dose mensal de pasireotida 40 mg em seis pacientes e 60 mg em cinco pacientes.

Um aumento significativo na glicemia de jejum foi observado em comparação com os níveis basais: 117 mg/dL (82 a 160) versus 101 mg/dL (90 a 178), respectivamente, $p < 0,04$. Achados semelhantes foram observados para HbA1C: 6,3% (5,4 a 8,4) versus 5,8% (5,3 a 7,2), $p < 0,01$. Modificações terapêuticas significativas na terapia antidiabética foram realizadas nos quatro pacientes diabéticos, incluindo uma mudança da terapia oral para injeções de insulina. Glicemia de jejum e HbA1C permaneceram estáveis no paciente diabético restante tratado apenas com dieta. O tratamento com pasireotida foi interrompido em 7/15 pacientes devido à falta de controle do IGF-1 ou intolerância.

Por fim, após 29 meses, oito pacientes ainda permaneciam em tratamento com pasireotida com níveis de IGF-1 $\leq 1,3$ ULN e tolerância à glicose aceitável (HbA1c mediana 6,1%). A dosagem mensal de pasireotida foi de 60 mg e 40 mg em cinco e três pacientes, respectivamente. Dois pacientes necessitaram de início de tratamento antidiabético oral.

3.4.2. Stelmachowska-Banaś et al., 2022

Estudo prospectivo de centro único realizado entre outubro de 2018 e dezembro de 2019. O estudo objetivou avaliar o impacto do tratamento com pasireotida no controle bioquímico e no metabolismo da glicose em pacientes com acromegalia resistente aos agonistas da somatostatina de primeira geração.

Vinte e oito pacientes adultos (13 mulheres, 15 homens), com acromegalia ativa ou acrogigantismo após cirurgia hipofisária ineficaz iniciaram o tratamento com pasireotida por 12 meses. Para avaliar a eficácia do tratamento, os níveis de GH e IGF-1 foram avaliados a cada 3 meses. Para avaliação da segurança, a glicose plasmática em jejum e as alterações dos níveis de HbA1c, ALT, AST e bilirrubina da linha de base também foram avaliadas.

A dose inicial de pasireotida foi de 40 mg a cada 28 dias. Se o paciente não atingisse o controle bioquímico (GH $< 2,5$ ng/mL e IGF-1 $\leq$ ULN para idade e sexo) no mês 3, a dose poderia ser aumentada para 60 mg a cada 28 dias. A dose poderia ser reduzida para 20 mg se houvesse reações adversas ou resposta exagerada ao tratamento. Se a concentração de GH não diminuísse pelo menos 50% ou abaixo de 2,5 ng/mL ou o nível de IGF-1 não diminuísse pelo menos 40% em relação à linha de base após 6 meses de tratamento com a dose de 60 mg, o paciente poderia ser retirado do estudo.

No total, 26 pacientes (12 mulheres, 14 homens), de 28 pacientes incluídos inicialmente no estudo, foram incluídos na análise final. Dois pacientes foram excluídos prematuramente (após 3 meses de tratamento) do estudo: um paciente por mal controle da diabetes mellitus agravada por hipercortisolemia endógena de novo e um paciente por falta de adesão às visitas do estudo. A média de idade dos pacientes foi de 42,6 (DP 12,8, intervalo de 23 a 67) anos.

A resposta bioquímica ($\text{GH} \leq 1 \text{ ng/mL}$ e $\text{IGF-1} \leq 1 \times \text{ULN}$) foi alcançado em 26,9% dos pacientes e resposta parcial + completa ($\text{GH} \leq 2,5 \text{ ng/mL}$ e $\text{IGF-1} \leq 1,3 \times \text{LSN}$) em 50,0% de pacientes. A diminuição média do nível de GH foi a maior nos primeiros 6 meses ($p = 0,0001$) e o nível médio de IGF-1 diminuiu rapidamente nos primeiros 3 meses ($p < 0,0001$) e permaneceu reduzido durante o estudo. Os níveis de glicose no sangue e HbA1c aumentaram significativamente em 3 meses ($p = 0,0001$) e permaneceram estáveis depois disso.

Após 12 meses, 11 (42,3%) pacientes estavam diabéticos, 15 (57,7%) pacientes estavam pré-diabéticos e 1 (3,8%) paciente tinha estado metabólico normal, enquanto na linha de base 4 (15,4%), 19 (73,1%) e 3 (11,5%), respectivamente. Seis (23,1%) pacientes tiveram seu tratamento antidiabético intensificado, com a adição de um novo medicamento, ou seja, sulfonilureia ou DPP-4 (dipeptidil peptidase 4) inibidor, e a maioria deles teve a dose do medicamento metformina aumentado até a dose máxima tolerada. Por fim, o tratamento foi bem tolerado e a melhora clínica foi notada na maioria dos pacientes.

3.4.3. Gadelha et al., 2023

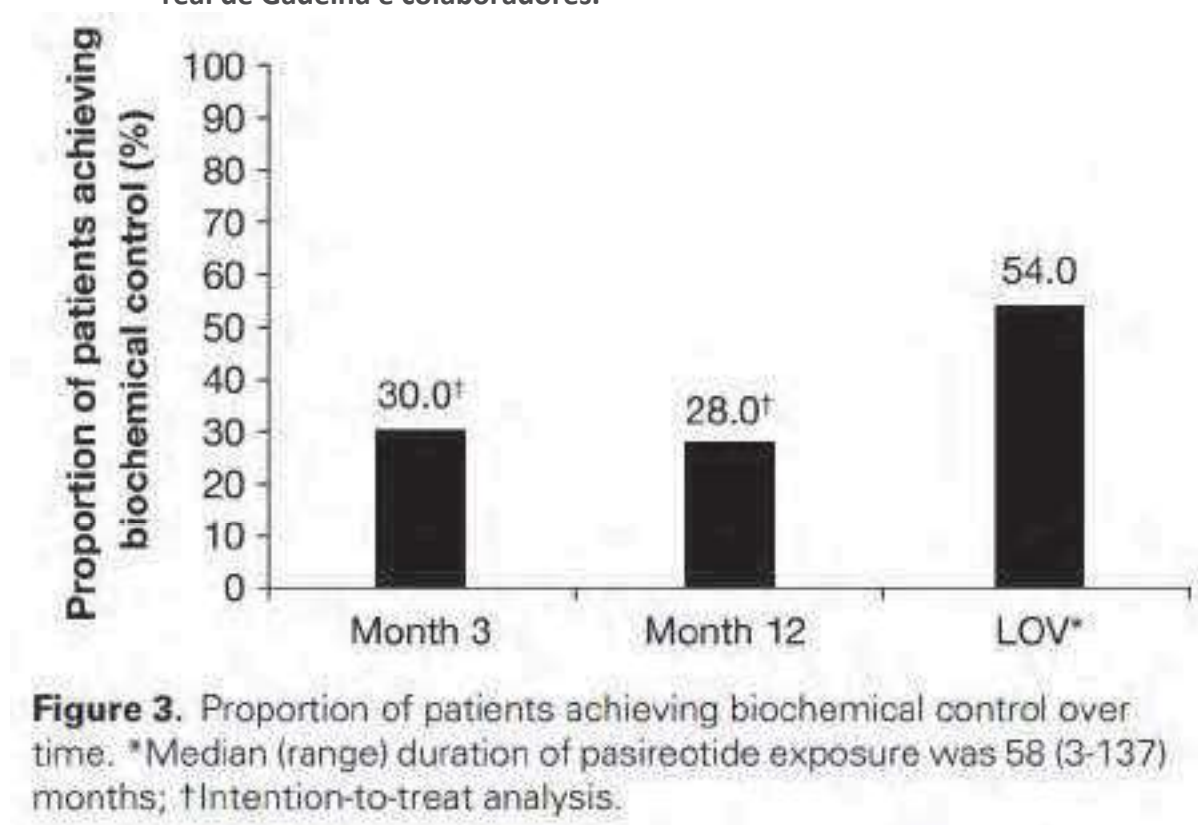
O estudo retrospectivo de Gadelha e colaboradores¹³⁴ foi realizado a partir de banco de dados de um centro de pesquisa do Rio de Janeiro. A análise inclui todos os pacientes que participaram de estudos clínicos com pasireotida, de novembro de 2008 a junho de 2022, com o objetivo de analisar a segurança e eficácia do medicamento após longo período de acompanhamento. A administração mensal do medicamento iniciou com 40 mg ou 60 mg, a depender do protocolo, com ajustes conforme necessário (mínimo de 20 mg e máximo de 60 mg).

Dos 50 pacientes incluídos (22 homens, 28 mulheres), 27 ainda estavam em tratamento na data de corte para análise dos dados (junho de 2022). A descontinuação dos pacientes ocorreu por eventos adversos ($n = 9$, seis destes de hiperglicemia), retirada do

consentimento ou perda de acompanhamento (n = 3), e falta de eficácia da medicação (n = 11). A mediana (intervalo) de idade ao diagnóstico foi de 40 (17 a 67) anos. Antes do tratamento com pasireotida, 88% dos pacientes haviam recebido um LRS, em monoterapia ou em combinação com cabergolina ou pegvisomanto, sem alcançar controle bioquímico. O tempo mediano (intervalo) de exposição à pasireotida foi de 58 (3 a 137) meses, sendo que para pacientes com IGF-1 controlado a mediana foi de 109 (9 a 137) meses.

Na avaliação de eficácia, foi analisado o controle bioquímico adquirido ($\text{IGF-1} \leq$ que o limite superior da normalidade, ajustado para idade), sendo que valores normais de IGF-1 foram alcançados por 54% dos pacientes (tempo mediano de seguimento de 58 meses), conforme observado na Figura 33. A redução nos níveis de GH e de IGF-1 foram consistentes ao longo do tempo (Figura 34).

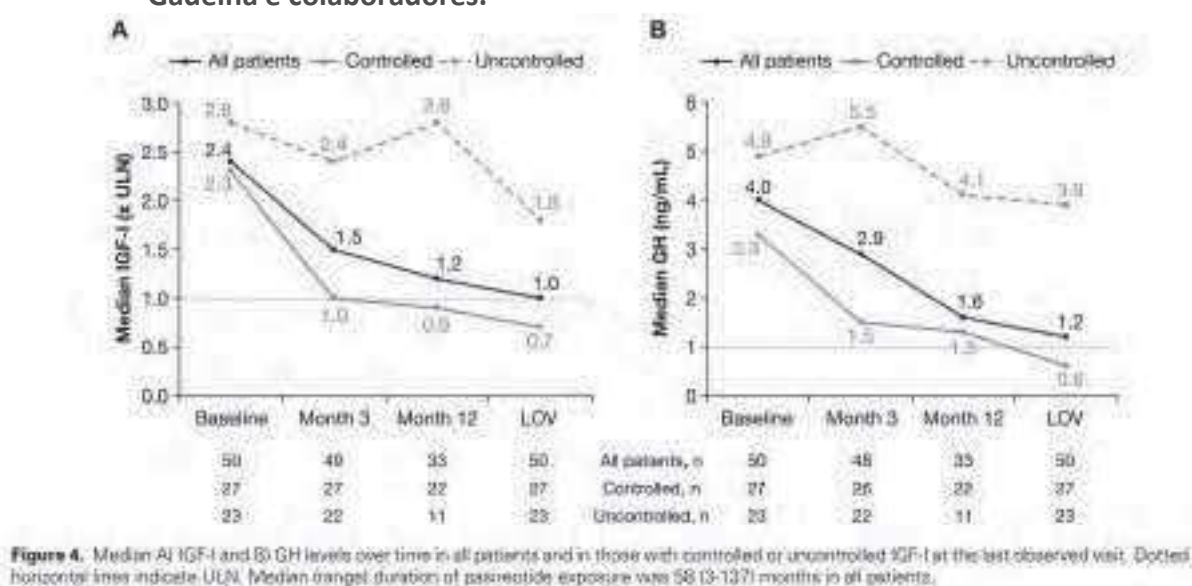
Figura 33: Proporção de pacientes que obtiveram controle bioquímico no estudo de vida real de Gadelha e colaboradores.



LOV: Última observação realizada (*last observed visit*).

Fonte: adaptada de Gadelha et al, 2014.¹³⁴

Figura 34: Níveis médios de GH e de IGF-1 ao longo do tempo no estudo de vida real de Gadelha e colaboradores.



LOV: Última observação realizada (*last observed visit*).

Fonte: adaptada de Gadelha et al., 2014.¹³⁴

Na análise do volume tumoral, verificou-se redução do volume em 63% dos pacientes avaliados (n = 10/16), sendo que seis pacientes tiveram redução maior que 50%.

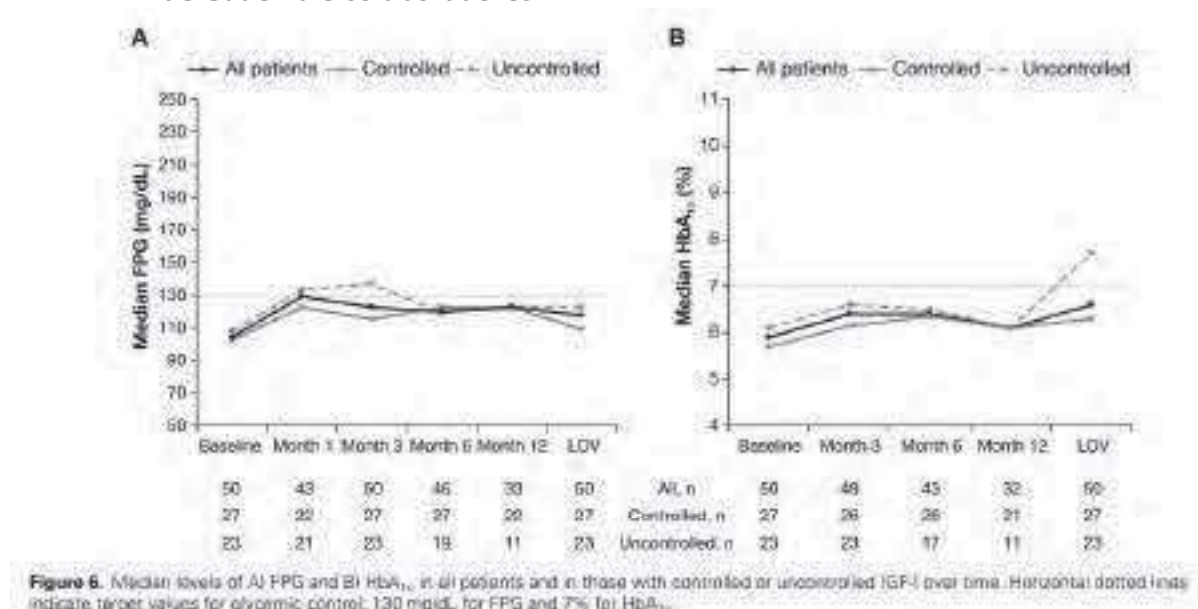
O tratamento com pasireotida também resultou em melhora significativa nos sintomas da acromegalia (dor de cabeça, transpiração, artralgia, fadiga e parestesia). O escore mediano inicial era de 4 (0 a 12) pontos (0 = assintomático, 15 = máximo sintomático), após tratamento, houve redução mediana de 2 (0 a 8) pontos. Não foi verificada melhora significativa na qualidade de vida, que se manteve estável na população sem controle da doença, e teve pequena melhora entre os pacientes estáveis.

Em relação a segurança do tratamento, no geral, a pasireotida foi bem tolerada. Foram verificados dois eventos adversos sérios (hiperglicemia e tromboembolismo venoso). Eventos hiperglicêmicos foram observados na maioria dos pacientes, incluindo 63,2% dos que possuíam níveis normais antes do tratamento.

Na última avaliação realizada, entre os 50 pacientes analisados, 15 (30%) foram considerados pré-diabéticos (FPG 100 a <126 mg/dL) e 21 (42%) diabéticos (FPG >126 mg/dL), no baseline a proporção era de 51% e 11,8%, respectivamente. A proporção de pacientes recebendo medicação para hiperglicemia aumentou de 38% para 72%, entre a primeira e última observação deste estudo, sendo metformina o tratamento mais utilizado.

Em geral, os níveis glicêmicos foram controlados adequadamente ao longo do tratamento com pasireotida (Figura 35)

Figura 35: Controle glicêmico em pacientes em uso de pasireotida no estudo de vida real de Gadelha e colaboradores.



LOV: Última observação realizada (*last observed visit*)

Fonte: adaptada de Gadelha et. al., 2014¹³⁴

3.4.4. Marques et al., 2023

Neste estudo de¹⁵⁹, os autores apresentam uma análise retrospectiva de pacientes já relatados por Gadelha e colaboradores¹³⁴. São analisados pacientes que receberam pasireotida por longo período, e mantiveram resposta bioquímica, com controle glicêmico, após redução de dose.

Entre os 50 pacientes que participaram de estudos clínicos, foram coletados dados de 20 pacientes que tiveram redução de dose. A idade mediana ao diagnóstico foi de 39 (17 a 30) anos, com distribuição balanceada de homens e mulheres. A concentração mediana de IGF-1 antes de iniciar o tratamento com pasireotida foi de 2,4 (1,3 a 5,2) x ULN. Oito pacientes eram diabéticos na avaliação basal.

Os pacientes receberam pasireotida durante tempo mediano de 9 anos (6 meses a 11 anos), antes da redução de dose. As doses iniciais foram de 40 mg (n=17) ou 60 mg (n=3); sendo que ao final do tratamento, 16 pacientes foram tratados com 20 mg e quatro pacientes com 40 mg. Para análise do estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos: respondedores de longo prazo, que atingiram IGF-1 ≤ULN após mais de 4 meses de

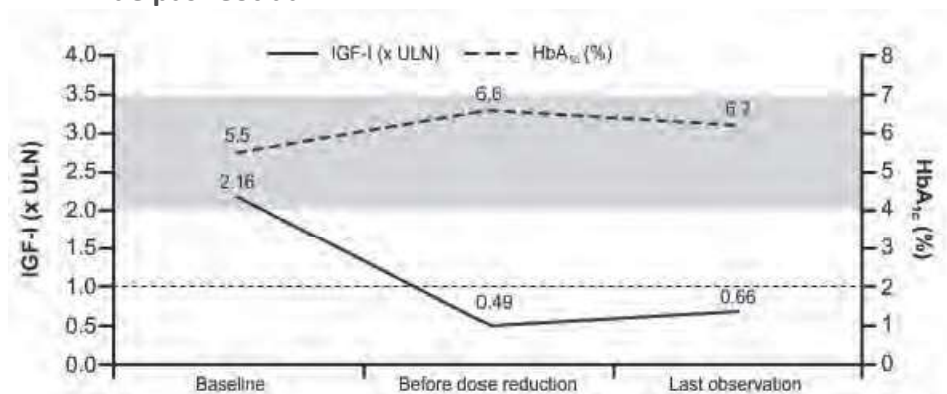
tratamento com pasireotida (n=9; tempo médio para normalização do IGF-1 9 [6–54] meses), e respondedores precoces, que atingiram IGF-I $\leq$ ULN nos primeiros 3 meses (n=11).

A maioria dos pacientes apresentou uma redução progressiva nos níveis de IGF-1. Os níveis medianos de IGF-1 diminuíram de 2,16 x ULN no início do estudo, para 0,49 x ULN antes da redução de dose (p < 0,001). Após a redução da dose, os níveis aumentaram para 0,66 x ULN (p = 0,081 em comparação com valores de IGF-I antes da redução) (Figura 36).

No grupo de pacientes de respondedores precoces o nível mediano de IGF-1 antes e após a redução de dose foi de 0,42 (0,27 a 0,88) e 0,69 (0,18 a 0,97) x ULN, respectivamente. No grupo de respondedores tardios os valores níveis foram 0,49 (0,21 a 0,68) e 0,59 (0,45 a 1,06) x ULN, respectivamente.

Também foi verificado aumento dos níveis de hemoglobina glicada da linha de base até antes da redução de dose (5,5% (4,5 a 7,6) a 6,6% (4,2 a 14,8); P<0,001), seguido de diminuição, sem atingir os níveis basais (6,2% (4,2–9,7); P=0,022; Figura 36).

Figura 36: Variação dos níveis de IGF-1 e hemoglobina glicada (HbA_{1c}) após redução de dose de pasireotida.



IGF-1: fator de crescimento tipo insulina I.

Fonte: adaptada de Marques et al. 2023.¹⁵⁹

Em relação aos níveis de glicose, houve estabilização ou diminuição das flutuações da glicose após redução de dose de pasireotida. Antes da redução de dose houve um aumento da mediana do nível de glicose em relação ao nível basal, de 100 (86 a 131) mg/dL para 129 (95–437) mg/dL; P=0.001, com retorno aos níveis próximos aos basais após a redução. Em 11 pacientes com dados disponíveis de antes e depois do tratamento com pasireotida, foi possível verificar redução significativa na mediana do diâmetro do maior tumor, de 1,3 (0,5 a 2,6) cm para 0,7 (0 a 1,6) cm; P=0,015).

A partir destes resultados, os autores concluem que as reduções de dose podem ser uma abordagem de tratamento de pacientes que recebem tratamento de longo prazo com pasireotida.

3.4.5. Wolf et al., 2022

Este estudo retrospectivo francês, de Wolf e colaboradores,¹³⁷ avaliou a eficácia e segurança da pasireotida em 33 pacientes (20 mulheres, 13 homens) com acromegalia. A idade média (DP) foi de 46 (13) anos, sendo que 76% destes pacientes foram resistentes ao tratamento anterior e 12% tiveram que parar a medicação prévia por eventos adverso.

Após um acompanhamento médio (DP) de 19 (17) meses, o tratamento com pasireotida foi associado com redução significativa nos níveis de IGF-1, sendo que valores normais foram alcançados por 58,8% dos pacientes.

Já em relação aos níveis de HbA1c, houve aumento significativo. Doze pacientes (36%) desenvolveram diabetes, sendo iniciado tratamento para controle em 14 (42%), a maioria com metformina. O tratamento com pasireotida foi interrompido devido ao desenvolvimento de hiperglicemia em 8 pacientes (23,5%), com diminuição dos níveis de HbA1c após cinco meses, sem intensificação do tratamento antidiabético. Foi verificado que a piora na homeostase da glicose ocorreu principalmente em torno dos sete meses de tratamento com pasireotida, e não teve efeito na eficácia do medicamento em normalizar os níveis de IGF-1. A hiperglicemia foi mediada por uma secreção diminuída de insulina, que ocorreu logo após o início do tratamento e depois permaneceu estável a longo prazo. Não foram observadas alterações significativas na sensibilidade à insulina, apesar de uma redução importante nas concentrações de GH/IGF-1. Em conclusão, a piora do controle glicêmico durante a terapia com pasireotida é causado por uma secreção comprometida de insulina, enquanto a sensibilidade à insulina não é afetada.

4. Revisão de revisões sistemáticas



Realizamos revisão adicional com o objetivo de identificar revisões sistemáticas que avaliaram a efetividade (eficácia e segurança) do uso pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia. Dessa maneira, é possível contrastar os resultados de outras revisões sistemáticas publicadas na literatura com os resultados da revisão sistemática conduzida nesse relatório.

Para identificar revisões sistemáticas de interesse, foi realizada busca na base de dados MEDLINE (via PubMed) e Cochrane CENTRAL no dia 18 de julho de 2023. A estratégia de busca foi construída com termos referentes a acromegalia, pasireotida e seus sinônimos, além de filtro para revisão sistemática ou metanálise (Tabela 37).

Tabela 37: Estratégia de busca completa para a identificação de revisões sistemáticas sobre a eficácia e segurança de pasireotida.

Identificador	Estratégia	Hits
MEDLINE (via PubMed)		
#1 Acromegalia	"Acromegaly"[Mesh] OR "Acromegaly" OR "Somatotropin Hypersecretion Syndrome (Acromegaly)" OR "Hypersecretion Syndrome, Somatotropin (Acromegaly)" OR "Hypersecretion Syndromes, Somatotropin (Acromegaly)" OR "Somatotropin Hypersecretion Syndromes (Acromegaly)" OR "Syndrome, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly)" OR "Syndromes, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly)" OR "Inappropriate GH Secretion Syndrome (Acromegaly)" OR "Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome (Acromegaly)" OR "Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma"[Mesh] OR "Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma" OR "GH-Secreting Pituitary Adenoma" OR "GH Secreting Pituitary Adenoma" OR "GH-Secreting Pituitary Adenomas" OR "Pituitary Adenomas, GH-Secreting" OR "Pituitary Adenoma, GH-Secreting" OR "Pituitary Adenoma, GH Secreting" OR "Pituitary Growth Hormone-Secreting Adenoma" OR "Pituitary Growth Hormone Secreting Adenoma" OR "Somatotroph Adenoma" OR "Adenoma, Somatotroph" OR "Adenomas, Somatotroph" OR "Somatotroph Adenomas" OR "Acromegaly Due To Pituitary Adenoma" OR "Pituitary Adenoma, Growth Hormone-Secreting" OR "Pituitary Adenoma, Growth Hormone Secreting" OR "Somatotrophinoma, Familial" OR "Isolated Familial Somatotropinoma" OR "Somatotropinoma, Familial Isolated" OR "Growth hormone-releasing hormone" OR "Growth Hormone"	83.421
#2 Pasireotida	"pasireotide" [Supplementary Concept] OR "pasireotide" OR "cyclo((4R)-4-(2-aminoethylcarbamoxy)-L-prolyl-L-phenylglycyl-d-tryptophyl-L-lysyl-4-o-benzyl-L-tyrosyl-L-phenylalanyl-)" OR "SOM-230" OR "SOM 230" OR "SOM230" OR "Signifor" OR "Signifor LAR" OR "Signifor long-acting repeatable"	731
#3 Revisão	((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic	273.605

sistemática	qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]	
#4 Metanálise	"Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[MeSH] OR "Meta-Analyses, Network" OR "Meta-Analysis, Network" OR "Network Meta Analysis" OR "Network Meta-Analyses" OR "Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis" OR "Multiple Treatment Comparison Meta Analysis" OR "Mixed Treatment Meta-Analysis" OR "Meta-Analyses, Mixed Treatment" OR "Meta-Analysis, Mixed Treatment" OR "Mixed Treatment Meta Analysis" OR "Mixed Treatment Meta-Analyses" OR "mixed treatment comparison"	212.034
#5	#3 OR #4	381.283
#6	#1 AND #2 AND #5	06
Cochrane CENTRAL		
#1 Acromegalia	MeSH descriptor: [Acromegaly] explode all trees	303
#2	Acromegaly	524
#3	MeSH descriptor: [Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma] explode all trees	14
#4	Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma	24
#5 Pasireotida	(pasireotide) OR (SOM-230) OR (SOM 230) OR (SOM230) OR (Signifor) OR (Signifor LAR) OR (Signifor long-acting repeatable)	229
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4	530
#7	#5 AND #6	63
#8 Revisão sistemática	Cochrane Reviews	0

Fonte: elaboração própria.

4.1. Seleção e descrição dos estudos

Os artigos identificados através da busca na base de dados foram avaliados primeiramente através de leitura de títulos e resumos. Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. O processo de busca e seleção de estudos foi conduzido por dois revisores independentes.

Os critérios de elegibilidade foram: revisões sistemáticas, com ou sem metanálise; avaliando a eficácia de pasireotida em pacientes com acromegalia, refratários ao tratamento convencional; publicados em inglês, português ou espanhol, no formato de artigo completo ou resumo de congresso. Os estudos incluídos foram descritos de maneira narrativa. Essa descrição foi feita por um revisor e conferida por um segundo revisor de maneira independente.

4.2. Avaliação do risco de viés

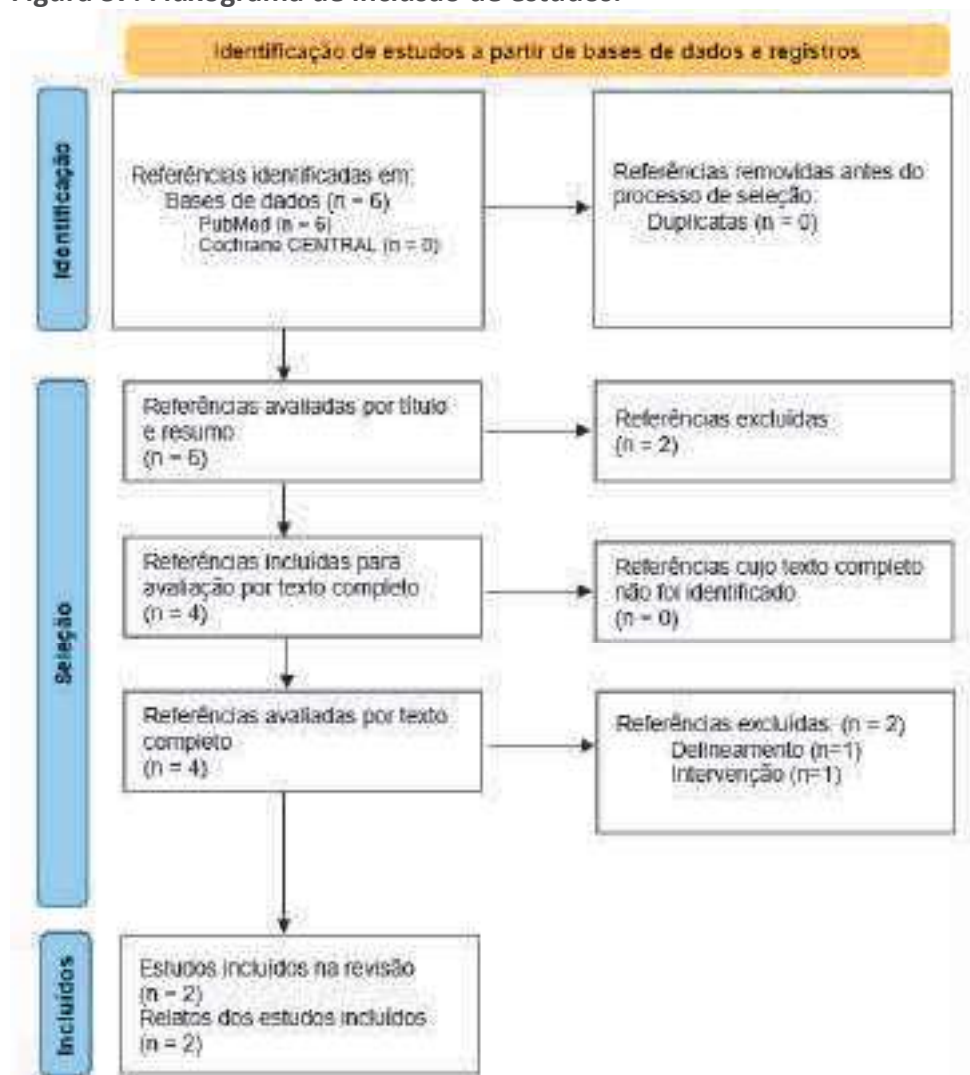
A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR-2.¹³⁵ A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por um revisor e conferida por um segundo revisor de maneira independente.

4.3. Resultados

4.3.1. Seleção e inclusão dos estudos

Foram identificadas duas revisões sistemáticas com ou sem metanálises de pares que atenderam aos critérios de inclusão e são aqui descritas.^{136–138} O fluxograma de seleção de estudos incluídos é apresentado na Figura 37. As referências excluídas após leitura do texto completo estão listadas no Apêndice 1.

Figura 37: Fluxograma de inclusão de estudos.



Fonte: elaboração própria.

4.3.2. Descrição dos estudos incluídos e avaliação do risco de viés.

Abaixo é apresentada a descrição detalhada dos estudos. A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR-2, e é apresentada na Tabela 38.

4.3.2.1. Leonart et al., 2018

Leonart e colaboradores realizaram uma revisão sistemática com metátese em rede com objetivo de avaliar e comparar a eficácia e segurança de medicamentos usados no tratamento da acromegalia.¹³⁷ As buscas foram realizadas nas bases de dados Pubmed, Scopus, Web of Science e Scielo desde o início das publicações até abril de 2017. Foram incluídos ECRs que avaliaram pacientes diagnosticados com acromegalia avaliando qualquer

medicamento usado no seu tratamento para o controle da resposta bioquímica (IGF-1 e/ou GH) ou qualquer resultado de segurança relacionado a eventos adversos. Foram excluídos estudos que não abordavam desfechos de interesse, outros tipos de estudos (como coortes, relatos de casos e revisões) e artigos publicados em caracteres não romanos.

Foi realizada uma metanálise em rede seguindo o método bayesiano e criado um modelo de efeitos aleatórios usando o método de simulação Monte-Carlo em cadeia de Markov para gerar tamanhos de efeito agrupados. Os resultados foram apresentados como razão de chances (OR) junto com intervalos de credibilidade de 95% (ICr).

Dez estudos foram incluídos na revisão sistemática. Destes, sete estudos foram incluídos na análise quantitativa (n=801). Os estudos abrangeram os medicamentos bromocriptina, lanreotida (formulação de liberação sustentada), lanreotida (formulação de liberação prolongada), octreotida de liberação de ação prolongada (LAR), octreotida, pasireotida, pegvisomanto e placebo. A frequência de administração dependeu da formulação do medicamento e a duração do tratamento variou de 1 a 13 meses.

Em relação a resposta bioquímica de IGF-1, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre pegvisomanto e placebo (OR 0,06, ICr 95% 0,00 a 0,55) e lanreotida (formulação de liberação prolongada) e placebo (OR 0,09, ICr 0,01 a 0,88) (Figura 38). Também foram construído uma classificação de probabilidade (Figura 39) onde a classificação cumulativa indicou que pegvisomanto e pasireotida têm as maiores probabilidades de serem a melhor opção de tratamento (73,4% e 73,0%, respectivamente) para esse desfecho, enquanto o placebo é a pior alternativa (4,6%).

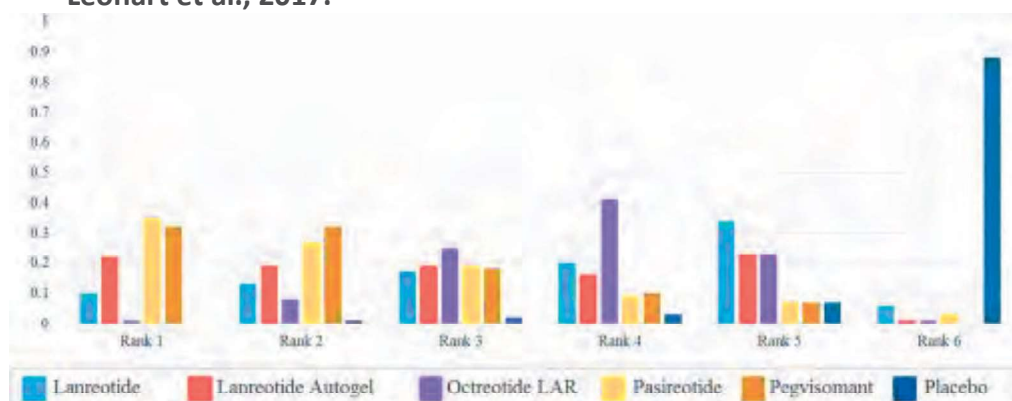
Figura 38: Resultados das análises de comparação de múltiplos tratamentos do estudo Leonart et al., 2018.

Lanreotide	1.42 (0.06 – 34.94)	1.06 (0.13 – 7.29)	2.13 (0.08 – 40.95)	2.15 (0.10 – 38.14)	0.12 (0.00 – 3.32)
Lanreotide Autogel	0.74 (0.06 – 7.91)	1.47 (0.04 – 41.38)	1.52 (0.08 – 21.82)	0.09 (0.01 – 0.88)	
Octreotide LAR		1.98 (0.18 – 22.09)	1.97 (0.22 – 18.21)	0.11 (0.01 – 1.63)	
Pasireotide			1.00 (0.04 – 25.57)	0.06 (0.00 – 1.97)	
			Pegvisomant	0.06 (0.00 – 0.55)	
				Placebo	

As comparações entre os tratamentos devem ser lidas da esquerda para a direita e a estimativa está na célula em comum entre o tratamento de definição de coluna e o tratamento de definição de linha. Os valores são apresentados como razão de chances (OR) e intervalo de credibilidade de 95% (ICr 95%). Um OR superior a 1 favorece o tratamento definidor da coluna. Os resultados significativos estão em negrito e sublinhados.

Fonte: Leonart et al., 2017.¹³⁷

Figura 39: Classificação de probabilidades pra a resposta bioquímica IGF-1 do estudo Leonart et al., 2017.



Cada medicamento tem uma probabilidade de ser o melhor tratamento (rank 1) ou o pior tratamento (rank 6). IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1.

Fonte: Leonart et al., 2017.¹³⁷

Não foi realizada metanálise para o desfecho controle do GH porque os estudos consideraram critérios diferentes para esse desfecho, resultando em resultados não confiáveis (dados não apresentados).

Em relação aos dados de segurança, sete dos 10 estudos relataram eventos adversos que são apresentados descritivamente, pois não foi possível agregar quantitativamente esses dados por meio de meta-análise. Os eventos adversos mais comuns relatados por Colão e colaboradores,¹²¹ o único estudo incluído nessa revisão avaliando o efeito de pasireotida, foram diarreia leve a moderada (39,3% vs. 45,0%), colelitíase (25,8% vs. 35,6%), cefaleia (18,5% vs. 25,6%) e hiperglicemia (28,7% vs. 8,3%), que ocorreu em ambos os braços (pasireotida e octreotida, respectivamente). Outros eventos adversos também foram

observados, independentemente de sua relação com os medicamentos do tratamento: diabetes mellitus, dor abdominal, alopecia, nasofaringite, náusea, aumento da creatinofosfoquinase sanguínea, distensão abdominal, artralgia, fadiga, tontura e dor nas costas, todos em ambos os grupos. Oito por cento dos pacientes no grupo pasireotida e 3,3% no grupo octreotida interromperam o tratamento por causa eventos adversos. No grupo de pasireotida, as descontinuações foram principalmente devido à elevação da glicose no sangue: diabetes mellitus (n = 3), hiperglicemia (n = 2) e aumento da hemoglobina glicada (n = 1).

A revisão sistemática e metanálise de rede excluiu nove estudos porque incluíam diferentes braços do mesmo medicamento (comparação de dose ou frequência) e dentre estes, três estudos avaliaram o fármaco mais recente no mercado, ou seja, pasireotida.^{117,119,139}

Em conclusão, pegvisomanto ainda é uma boa opção para o tratamento da acromegalia, mas o pasireotida parece ser uma alternativa promissora. No entanto, outros fatores importantes importantes, como os custos e a eficácia dos medicamentos (resultados do mundo real), devem ser levados em consideração ao selecionar o tratamento da acromegalia.

4.3.2.2. Mondin et al., 2022

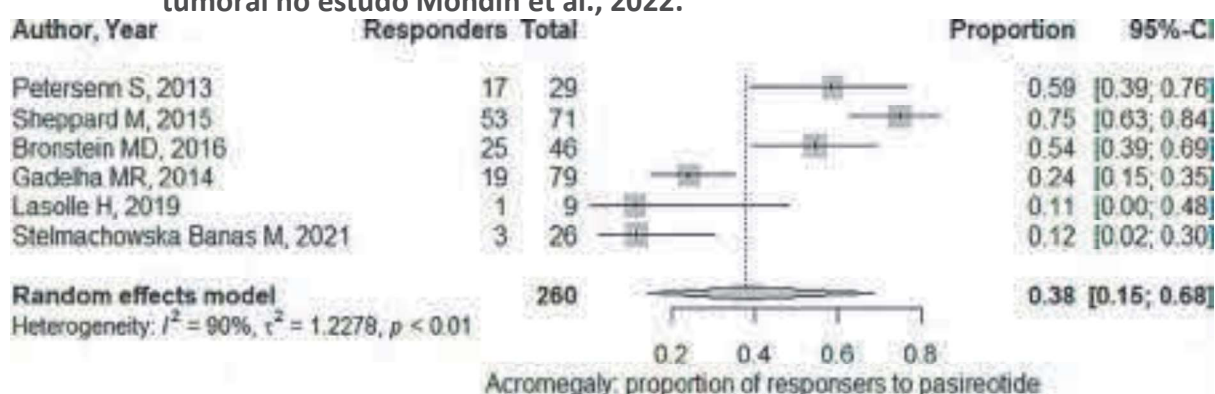
Mondin e colaboradores realizaram revisão sistemática com metanálise cujo objetivo foi resumir os dados disponíveis sobre o efeito do pasireotida no tamanho do tumor em pacientes com acromegalia e síndrome de Cushing.¹³⁸ As buscas foram realizadas na base de MEDLINE desde o início das publicações até janeiro de 2022. Foram incluídos todos os tipos de estudos (retrospectivos, observacionais, controlados, randomizados e não randomizados) realizados em pacientes com acromegalia ou síndrome de Cushing tratados com pasireotida que forneceram informações suficientes sobre a redução do tamanho do tumor durante o tratamento. Quando selecionado um estudo com pacientes sobrepostos (como ensaios clínicos principal e extensão), foi incluído apenas o estudo de extensão, a fim de selecionar aqueles pacientes com redução do tumor mensurável após tratamento de longo prazo. Estudos com relatos locais referentes a pacientes envolvidos em estudos multicêntricos foram excluídos da análise.

Foi realizada metanálise com modelo de efeitos aleatórios para estimar os efeitos agrupados. Foram gerados gráficos de floresta para porcentagens de redução significativa do tamanho do tumor para visualizar a heterogeneidade entre os estudos.

Seis estudos, totalizando 358 pacientes com acromegalia, foram incluídos. A análise do tamanho do tumor não foi um dos desfechos primários em nenhum dos estudos considerados e apenas 265 pacientes foram incluídos para análise de redução do tamanho do tumor. Os períodos de acompanhamento variaram entre 6 e 25 meses.

Foi observada redução significativa do tamanho do tumor em 38% (IC 95% 15% a 68%, $I^2 = 90\%$) nos pacientes com acromegalia tratados com pasireotida (Figura 40).

Figura 40: Efeito combinado para a proporção de respondedores apresentando redução tumoral no estudo Mondin et al., 2022.



Fonte: Mondin e colaboradores, 2022.¹³⁸

Em conclusão, o tratamento com pasireotida é eficaz na redução do tamanho do tumor em pacientes com acromegalia.

Quatro estudos incluídos na revisão de Mondin et al., 2022¹³⁸ não foram incluídos na revisão sistemática realizada para o relatório pelos seguintes motivos:

- O estudo Sheppard et al., 2015 incluiu pacientes com controle bioquímico, não sendo a população de inclusão deste relatório.
- Os estudos Lasolle et al., 2019 e Stealmachowska Banas et al., 2022 são estudos de vida real, não sendo o delineamento de inclusão deste relatório. Adicionalmente, os estudos foram descritos como evidência complementar.
- O estudo Petersenn et al., 2013 avaliou o uso de pasireotida com as dosagens 200, 400 and 600 ug, não sendo a dosagem da intervenção de inclusão deste relatório.

Tabela 38: Avaliação do rigor metodológico das revisões sistemáticas incluídas, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.

Questão	Leonart et al., 2018	Mondin et al., 2022
1. <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	Sim	Sim
2. <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Parcialmente sim ^a	Parcialmente sim
3. <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	Sim	Não ^g
4. <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Parcialmente sim ^a	Não ^h
5. <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	Sim	Sim
6. <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	Sim	Sim
7. <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	Não ^b	Não ^b
8. <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Parcialmente sim ^a	Sim
9. <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Sim	Não ⁱ
10. <i>Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</i>	Não	Não
11. <i>If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	Sim	Sim
12. <i>If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	Não ^c	Não ^c
13. <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</i>	Sim	Não ^d
14. <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	Não ^e	Sim
15. <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	Não ^f	Não ^l
16. <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	Sim	Sim

Questões apresentadas em inglês uma vez que não há tradução formal do instrumento para a língua portuguesa.

Não apresenta plano de investigação das causas para heterogeneidade.

^a Não menciona busca em bases de registro, literatura cinzenta e consulta com expert.

^b Não apresentam uma lista de estudos excluídos e as justificativas.

Não descrevem o contexto da realização dos estudos.

^c Não avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidência.

Não descreve fonte de financiamento de cada estudo incluído.

^e Não discutem a heterogeneidade dos resultados.

^f Não exploram o viés de publicação.

^g Não explica porque incluiu todos os tipos de delineamentos.

^h Menciona busca em somente uma base de dados.

ⁱ Não avalia os ECRs com uma ferramenta adequada.

^j Não descreve fonte de financiamento de cada estudo incluído.

^l Não discutem sobre os resultados apresentados em relação ao viés de publicação.

Fonte: elaboração própria.

5. Avaliação de custo-efetividade



A presente avaliação econômica tem como objetivo avaliar a custo-utilidade do pamoato de pasireotida, em comparação a outros tratamentos de segunda linha, no contexto do SUS. Para o desenvolvimento do estudo de avaliação econômica foram utilizadas as recomendações contidas na diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde.¹⁴⁰

5.1. Questão de pesquisa

A questão de pesquisa está definida como: “Qual é a custo-utilidade do pamoato de pasireotida no tratamento de pacientes com acromegalia inelegíveis ou sem resposta à cirurgia, com controle inadequado da doença com análogos da somatostatina em doses altas (octreotida ou lanreotida)”. A questão de pesquisa está estruturada na Tabela 39.

Tabela 39: Componentes da questão de pesquisa.

P (população)	Pacientes com acromegalia, inelegíveis ou sem resposta à cirurgia, com controle inadequado da doença com tratamento farmacológico otimizado ^{1,2}
I (intervenção)	Pamoato de pasireotida
C (comparação)	Cuidados usuais, com manutenção de octreotida ou lanreotida em doses altas
O (desfechos)	Custos (R\$) Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Custo-utilidade incremental

¹Controle inadequado definido como GH > 2,5mcg/L e IFG-1 > 1,3 vezes o limite superior da normalidade

²Tratamento otimizado definido como uso de octreotida ou lanreotida em doses altas, podendo, a critério médico, ter associado carbegolina *off-label*.

Fonte: elaboração própria.

5.1.1. Racional clínico para o modelo

O objetivo primário do tratamento da acromegalia é a estabilização dos níveis plasmáticos de GH e IGF-1 (estabilização bioquímica). O tratamento de primeira linha é a cirurgia; podendo, em certos casos, ser realizado novamente em caso de controle inadequado da doença. Para pacientes que apresentaram resposta inadequada pós-tratamento cirúrgico ou aos quais a cirurgia é contraindicada, é indicada a terapia com análogos da somatostatina (tratamento de segunda linha).

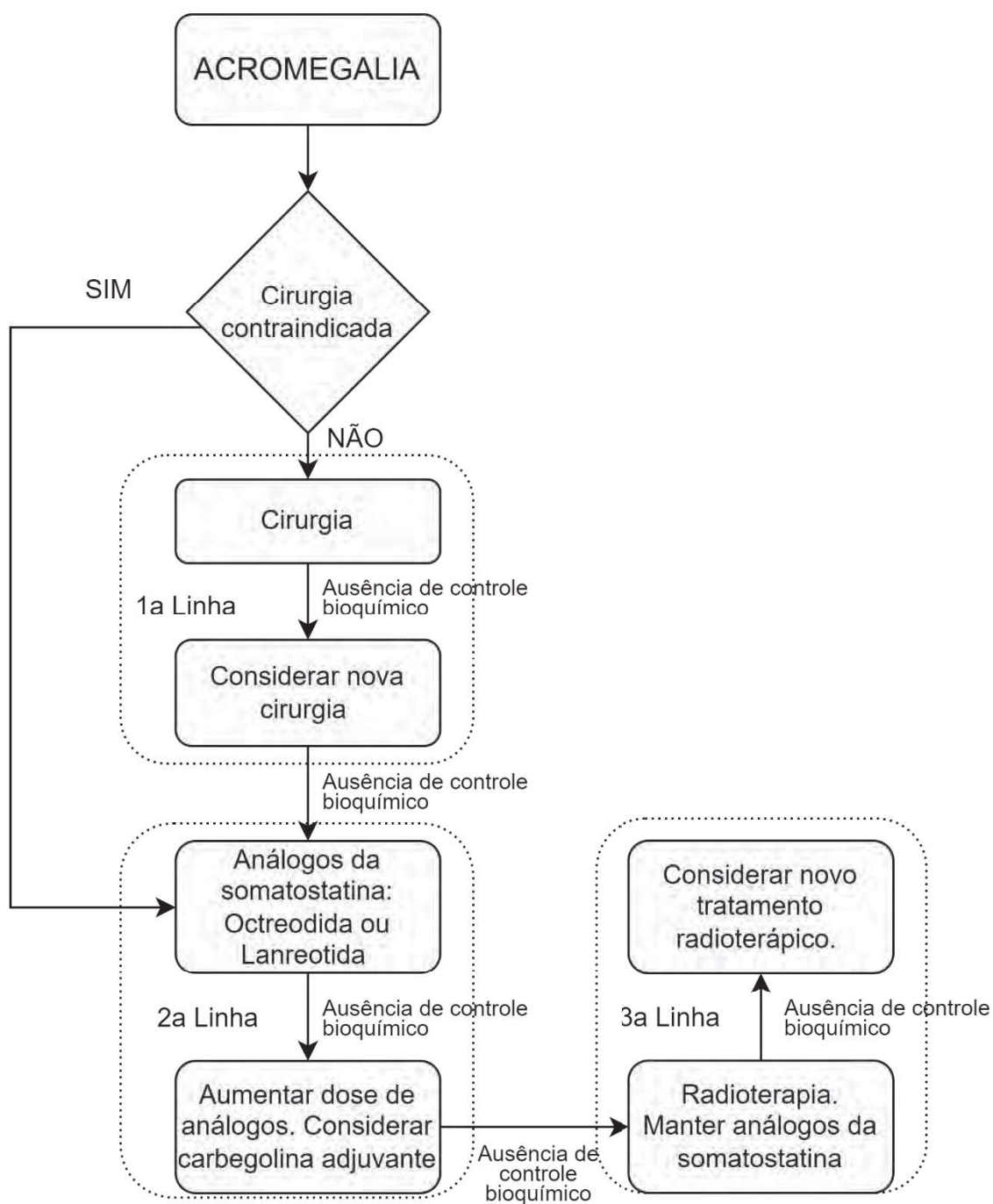
O tratamento de segunda linha pode ser realizado com o uso de octreotida ou de lanreotida, ambos análogos da somatostatina, com mecanismo de ação e efetividade semelhantes. No caso de ausência de resposta adequada, pode-se aumentar a dose desses medicamentos, sendo utilizado até 40mg de octreotida ou 120mg de lanreotida.⁵² Além disso, pode-se utilizar de forma adjuvante a carbegolina, que, apesar de não possuir indicação em bula para o tratamento de acromegalia, consta no PCDT vigente. A carbegolina possui efetividade pequena, sendo útil no controle bioquímico de pacientes limitada, não sendo suficiente para normalizar altos níveis de GH e de IGF-1, mas podendo ser útil em circunstâncias com controle bioquímico limítrofe.

Caso não seja obtida resposta adequada, pode-se realizar tratamento de terceira linha, consistindo em radioterapia; durante a terapia, usualmente se mantém adjuvância com o tratamento clínico para melhor controle da doença. No caso de ausência de controle, a radioterapia pode ser realizada novamente, mantendo-se também o tratamento com análogos da somatostatina.

Essa abordagem terapêutica está harmonizada com as recomendações preconizadas pelo PCDT vigente de acromegalia, estando apresentado de forma esquematizada na Figura 41.⁵²

O uso da pasireotida segue os princípios observados no estudo PAOLA, no qual ele seria indicado no caso de controle bioquímico inadequado com tratamento farmacológico (no nosso contexto, octreotida ou lanreotida em dose máxima, podendo estar associado a carbegolina no caso de indicação médica).¹¹⁹ Nesse caso, seria iniciado na dose de 40mg a cada quatro semanas, podendo ser aumentada a dose para 60mg. Caso obtenha controle completo ou parcial (GH < 2,5mcg/L e redução do IGF-1 em pelo menos 50%), teria seu uso continuado; no caso de ausência de controle, teria o medicamento suspenso, procedendo com radioterapia associada a análogos da somatostatina (Figura 42).

Figura 41: Fluxograma terapêutico de acromegalia no SUS.

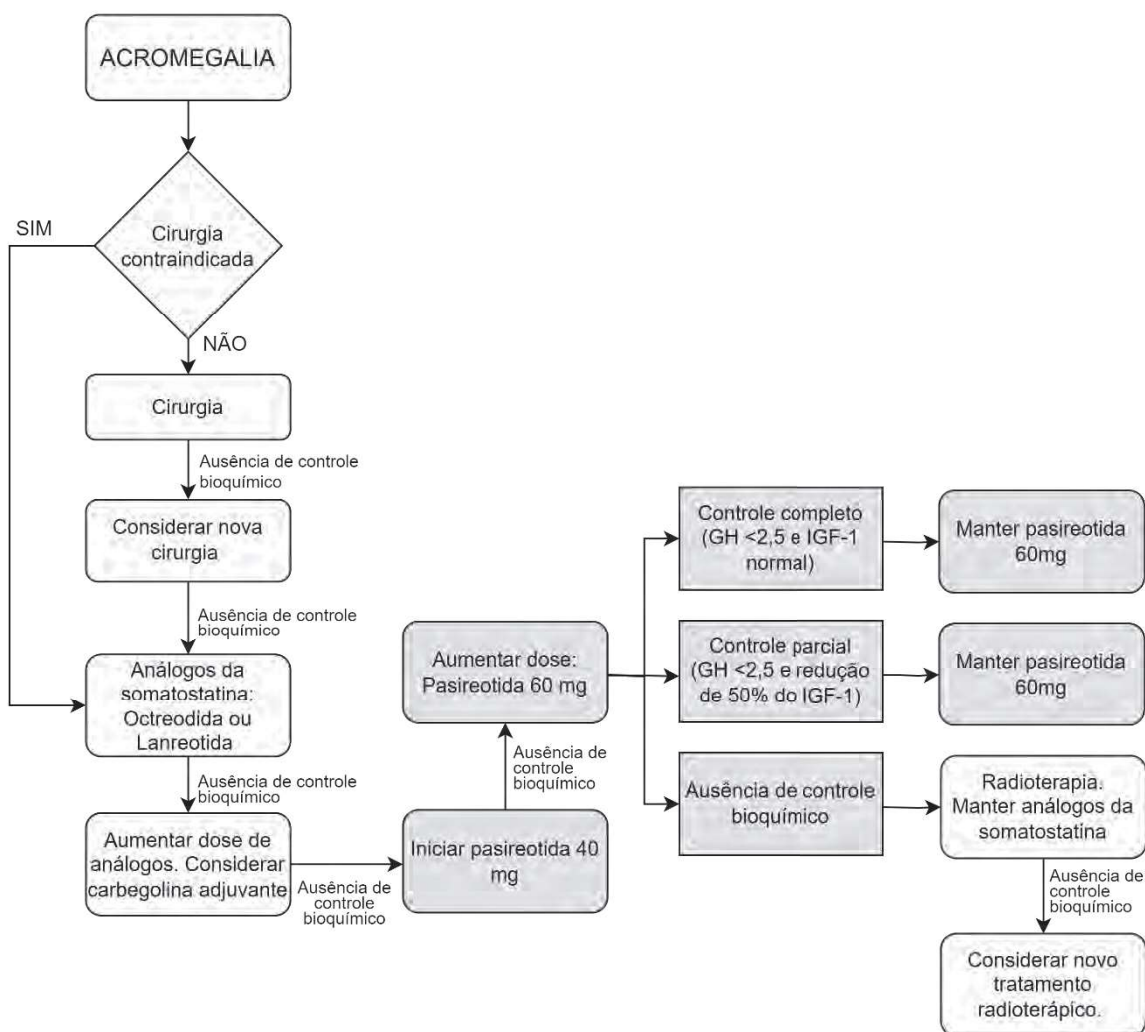


Controle bioquímico adequado consiste em concentração de GH < 2,5 µg/L e valores normais de IGF-1 (de acordo com sexo e idade).

Avaliação de controle bioquímico a cada 3-6 meses.

Fonte: Adaptada de Brasil, 2019.⁵²

Figura 42: Fluxograma terapêutico de acromegalia, considerando a disponibilização da pasireotida.



Em cinza, modificações no fluxograma terapêutico considerando a disponibilização de pasireotida.

Controle bioquímico adequado consiste em concentração de GH < 2,5 µg/L e valores normais de IGF-1 (de acordo com sexo e idade).

Avaliação de controle bioquímico a cada 3-6 meses.

Fonte: elaboração própria.

5.1.2. População

A população consiste em adultos com acromegalia não controlada, com tratamento prévio cirúrgico (ou contraindicação ao mesmo) e uso de octreotida ou lanreotida em doses altas.

No modelo, consideramos como ausência de controle bioquímico, em linha com o estudo PAOLA, como possuindo os seguintes critérios:¹¹⁹

- Concentração de GH média > 2,5 µg/L, e

- Concentração de IGF-1 > 1,3 vezes a ajustada ao sexo e limite superior normal ajustado para a idade.

Para o caso-base, em linha com o estudo PAOLA, consideramos idade média de 46 anos e 56% sendo mulheres.

5.1.3. Estratégias terapêuticas

As estratégias terapêuticas consideradas foram:

- Cuidados usuais: consistindo em acompanhamento clínico com manutenção de doses altas de octreotida ou de lanreotida. Em caso de ausência de controle bioquímico, cursará com radioterapia, mantendo o tratamento com os análogos da somatostatina. No cenário base consideramos que a radioterapia será realizada anualmente, ao longo de 10 anos.
- Pasireotida: consiste no uso inicial de pasireotida na dose de 40mg, sendo elevada para 60mg após três meses caso não tenha controle bioquímico da doença. No caso de controle da doença (completo ou parcial), manterá o tratamento com a dose de 60mg; no caso de ausência de controle, interromperá a pasireotida e realizará tratamento com radioterapia (anualmente, ao longo de 10 anos) associado a análogos da somatostatina em doses altas.

As estratégias propostas estão em linha com o racional clínico para o modelo, conforme apresentado na seção 5.1.1.

5.2. Estrutura do modelo

O modelo possui uma estrutura híbrida, combinando uma árvore de decisão (coorte, com período de seis meses), seguido por um modelo de Markov (ciclos a cada seis meses). A estrutura do modelo está apresentada na Figura 43 e na Figura 44.

Todos os pacientes iniciam no modelo como “Ausência de controle bioquímico”, tendo recebido tratamento otimizado com análogos de primeira geração (octreotida ou lanreotida em dose máxima).

Os estados transicionais são definidos pela linha terapêutica (sendo, por sua vez, utilizados com base na resposta bioquímica). Os estados do modelo são:

- Tratamento de segunda linha: Pasireotida (40 ou 60mg) ou análogos da somatostatina de primeira geração em dose máxima (octreotida ou lanreotida);
- Tratamento de terceira linha: radioterapia combinada a octreotida ou lanreotida.

A resposta bioquímica é definida com os seguintes critérios:

- Controle completo: GH < 2,5 µg/L e valores normais de IGF-1 (de acordo com sexo e idade);
- Controle parcial: ausência de controle completo, mas com redução do GH e do IGF-1 em pelo menos 50% em relação aos valores basais;
- Ausência de controle: ausência de controle completo ou parcial.

O paciente inicia o tratamento utilizando ou a pasireotida, ou manutenção do tratamento análogos de primeira geração em dose máxima (octreotida 40mg ou lanreotida 120mg), definidos no modelo como tratamentos de segunda linha.

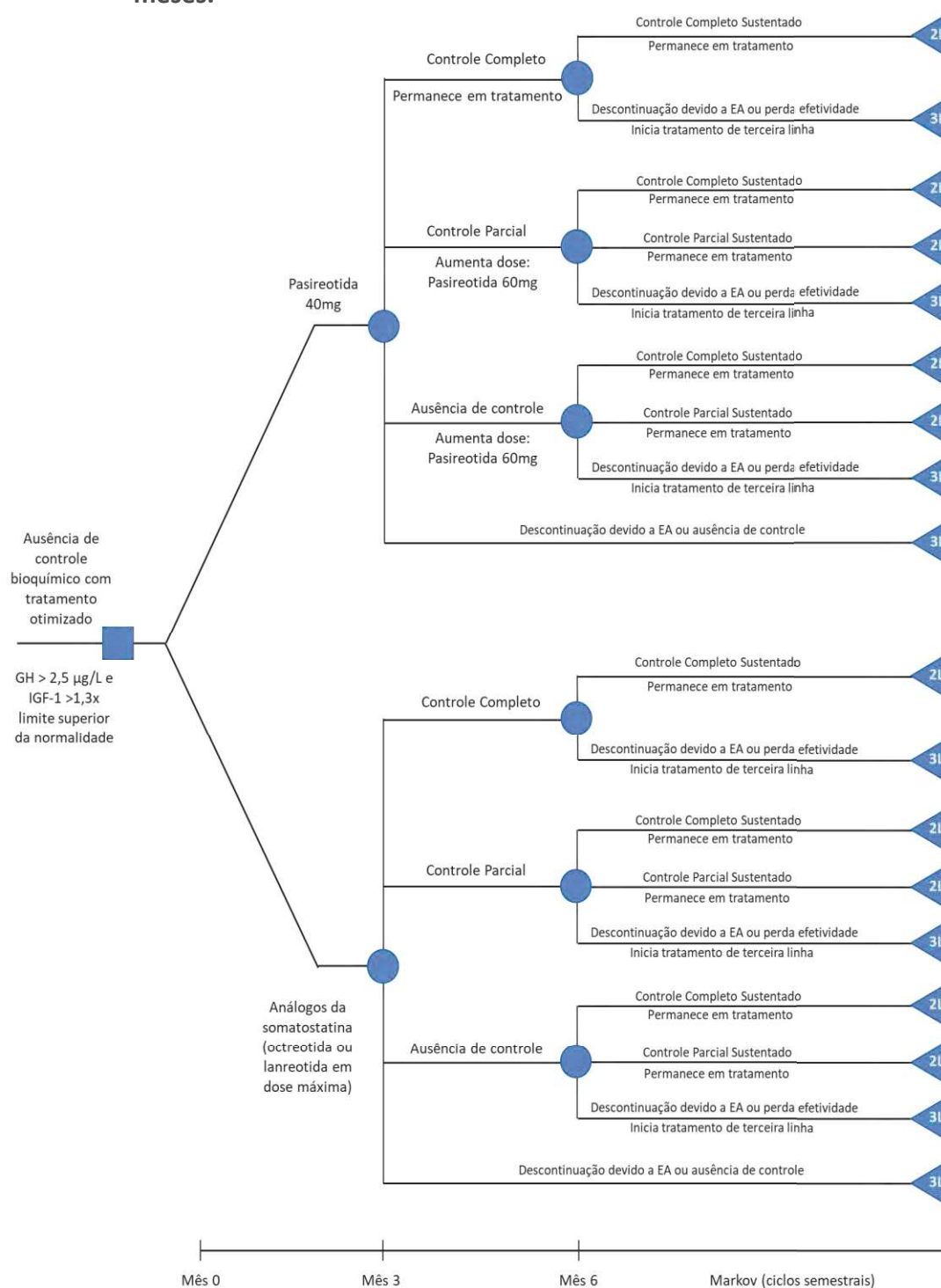
Em três meses, há a manutenção do tratamento de segunda linha; no caso de pacientes em uso de pasireotida com resposta parcial ou ausência de resposta, há o aumento de dose de 40mg para 60mg.

Em seis meses há nova avaliação da resposta bioquímica; nesse momento, encerra-se a árvore de decisão e se iniciam os ciclos de Markov:

- Pacientes com resposta completa ingressam no modelo de Markov como em tratamento de segunda linha.
- Pacientes com resposta parcial ingressam no modelo de Markov como em tratamento de segunda linha, contudo com combinação de cabergolina.
- Pacientes com ausência de resposta ingressam no modelo de Markov como em tratamento de terceira linha (radioterapia acrescido de octreotida ou lanreotida).

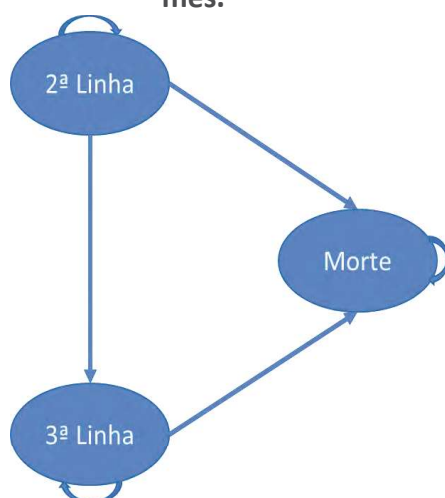
Uma vez que a cabergolina possui baixa efetividade (podendo gerar controle apenas em pacientes com níveis limítrofes de GH e IGF-1), possuindo indicação *off-label*, seu uso não é considerado diretamente no modelo, assim, não sendo esperada aumento na taxa de controle e não sendo contabilizados seus custos.

Figura 43: Estrutura do modelo, correspondendo à árvore de decisão nos seis primeiros meses.



Fonte: elaboração própria.

Figura 44: Estrutura do modelo, correspondendo ao modelo de Markov a partir do sexto mês.



Fonte: elaboração própria.

O cenário base consiste em horizonte temporal de tempo de vida, com censura aos 100 anos de idade, o que corresponde a 54 anos de duração de modelo uma vez que a idade no cenário base corresponde a aproximadamente 46 anos, em linha com o estudo PAOLA.¹¹⁹ Foram consideradas as perspectivas de custos do Sistema Único de Saúde (pagador). Foi utilizada taxa de desconto de 5% para custos e para efetividade, em linha com as recomendações contidas na diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde.¹⁴⁰ Os resultados foram apresentados como custos totais e anos de vidas ajustados para qualidade de vida (QALY), ao longo do tempo do modelo, para cada uma das alternativas. As principais características do modelo estão sumarizadas na Tabela 40.

Todas as análises foram realizadas no software Microsoft Excel, utilizando macros em módulos *Visual Basic for Applications* (VBA).

Tabela 40: Principais características dos modelos.

Característica	Definição
Tipo de avaliação econômica e modelo	Custo-utilidade
Tipo de modelo	Híbrido: árvore de decisão (coorte, com período de seis meses), seguido por um modelo de Markov (ciclos a cada seis meses).
População	Adultos com acromegalia não controlada, com tratamento prévio cirúrgico (ou contraindicação ao mesmo) e uso de octreotida ou lanreotida em doses altas. Ausência de controle bioquímico definido como: • Concentração de GH média > 2,5 µg/L, e • Concentração de IGF-1 > 1,3 vezes a ajustada ao sexo e limite superior normal ajustado para a idade.
Intervenção	Pasireotida na dose de 40mg, podendo ser elevada para 60mg. No caso de ausência de resposta, interrupção da pasireotida com tratamento subsequente com radioterapia associado a octreotida ou lanreotida em doses altas.
Comparador	Octreotida ou lanreotida em doses altas. No caso de ausência de resposta, tratamento subsequente com radioterapia mantendo associado o uso de octreotida ou lanreotida em doses altas.
Horizonte temporal	Tempo de vida (<i>lifetime</i>), com censura aos 100 anos
Perspectiva de custos	Pagador: sistema único de saúde.
Taxa de desconto	5% para custos e para efetividade
Resultados	- Custo médio dos tratamentos - Anos de vida ajustados para qualidade (QALY) para cada um dos tratamentos - Razão de custo-utilidade incremental (R\$/QALY)
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística

Fonte: elaboração própria.

5.3. Parâmetros clínicos do modelo

5.3.1. Controle bioquímico

Para a efetividade das intervenções, utilizamos os dados apresentados no estudo PAOLA, uma vez que avaliou especificamente o uso da tecnologia para a indicação proposta de incorporação.¹¹⁹ Nesse estudo, a probabilidade de resposta parcial ou completa foi de 20% para o grupo em uso de pasireotida, enquanto nenhum paciente no grupo em uso de análogos da somatostatina obteve resposta. A ausência de resposta com o controle ativo no modelo, assim como no estudo PAOLA, é adequada no contexto de que os pacientes já vinham sem resposta em vigência do tratamento com doses altas de octreotida ou de lanreotida. As probabilidades de transição em três meses estão apresentadas na Tabela 41. No grupo em uso de pasireotida, assumimos que os pacientes em controle parcial passaram ao controle completo com o aumento de dose para 60mg, enquanto pacientes em ausência de controle não obtiveram resposta terapêutica. As taxas de resposta resultantes estão em linha com o estudo PAOLA, no qual 20% obtiveram resposta com a dose de 60mg de pasireotida em 24 semanas.¹¹⁹

Tabela 41: Probabilidades de transição em três meses (primeira avaliação: árvore de decisão).

Tratamento	Controle completo	Controle Parcial	Ausência de controle
Pasireotida	8.01%	11.99% ¹	80.00% ²
Octreotida	0.00%	0.00%	100.00%
Lanreotida	0.00%	0.00%	100.00%

¹Pacientes em controle parcial com pasireotida 40mg passam a obter controle completo com a dose de 60mg.

²Assumido que pacientes com ausência de controle, permanecerão sem controle bioquímico com o aumento da dose para 60mg.

Fonte: Parâmetros obtidos a partir do estudo PAOLA.¹¹⁹

Assim, em seis meses, no início do modelo de Markov, no grupo pasireotida, 20% estavam em tratamento com a medicação (sendo 8,01% com dose de 40mg e 11,99% com a dose de 60mg) e os 80% restantes iniciaram radioterapia acompanhado de octreotida ou de lanreotida em altas doses. Entre os pacientes no grupo de cuidados usuais, no modelo todos passaram para a terceira linha de tratamento (radioterapia associada a análogos da somatostatina) a partir do sexto mês.

Para a radioterapia, em terceira linha de tratamento, assumimos que 60% dos pacientes obterão controle bioquímico em 10 anos de acompanhamento.⁹⁷

5.3.2. Descontinuação do tratamento

Na fase inicial (árvore de decisão), consideramos a probabilidade de descontinuação equivalente ao do estudo PAOLA, no qual 6 de 126 pacientes descontinuaram em 24 semanas, correspondendo a 4,76% durante o estudo, equivalente a 2,41% em três meses.¹¹⁹

Com base na extensão do estudo PAOLA, ao longo de 5,8 anos, 13,3% dos pacientes descontinuaram o tratamento com pasireotida.¹¹⁶ Essa taxa corresponde a uma taxa de descontinuação anual de 2,43%, ou de 1,22% a cada ciclo de seis meses do modelo (ciclos de Markov).

5.3.3. Eventos adversos

Para cada intervenção, a incidência de eventos adversos foi baseada em ensaios clínicos randomizados publicados. Para pasireotida e para octreotida em dose máxima, utilizamos as estimativas apresentadas no estudo de Bronstein e colaboradores, com seguimento de 52 semanas.¹¹⁵ Para a lanreotida em dose máxima, consideramos as

estimativas do estudo LANTERN, possuindo tempo de seguimento de 32 semanas.¹⁴¹ Consideramos apenas os eventos adversos com frequência igual ou superior a 2% no estudo. Os dados estão sumarizados na Tabela 42.

Tabela 42: Frequência dos eventos adversos relacionados às intervenções.

Evento adverso	Pasireotida	Octreotida (dose máxima)	Lanreotida (dose máxima)
Distensão abdominal	0	0	6,02%
Dor abdominal	0	0	8,49%
Colelitíase	2,47%	2,63%	6,30%
Redução do apetite	0	0	2,74%
Diabetes	2,47%	0	0
Diarréia	0	2,63%	13,96%
Cefaléia	0	0	2,74%
Hiperglicemia	3,70%	0	3,28%
Bradicardia sinusal	0	0	2,46%
Infecção do trato respiratório superior	0	0	5,75%
Tempo de exposição (semanas)	55,43	52	32

Fonte: adaptada de An e colaboradores, 2020¹⁴¹ e Bronstein e colaboradores, 2016.¹¹⁵

5.3.4. Comorbidades

Comorbidades aplicadas no modelo dependem de critérios de controle bioquímico. As distribuições de comorbidades para pacientes com controle completo e sem controle foram derivadas diretamente de Colao e colaboradores (hipertensão, arritmia, diabetes e cardiomiopatia), e de Davi e colaboradores (apneia do sono).^{142,143}

Para pacientes com controle parcial, assumimos o risco como sendo a média entre pacientes com controle completo e pacientes sem controle. Para o tratamento de terceira linha, assumimos como sendo a média ponderada dos valores de controle completo (equivalente a 60%) e sem controle (equivalente a 40%), de forma a proporcionar valores ligeiramente melhores do que o atribuído aos pacientes com controle parcial.

Esses parâmetros estão sumarizados na Tabela 43.

Tabela 43: Probabilidades atribuídas às comorbidades decorrentes da acromegalia.

Comorbidade	Controle completo	Controle parcial	Ausência de controle	Terceira linha terapêutica
Hipertensão moderada	13.66%	17.32%	20.98%	16.59%
Hipertensão grave	20.98%	25.12%	29.27%	24.29%
Arritmia	1.46%	4.15%	6.83%	3.61%
Diabetes	12.20%	17.56%	22.93%	16.49%
Apneia do sono	38.89%	47.22%	55.56%	45.56%

Fonte: adaptado de Colao e colaboradores, 2011¹⁴³ e Davi e colaboradores, 2008.¹⁴²

5.3.5. Mortalidade

Consideramos a mortalidade de pacientes com tratamento adequado como equivalente ao da população geral. Esse dado está em linha com a revisão sistemática de Bolfi e colaboradores, que identificaram uma taxa de mortalidade semelhante entre a população geral (taxa padronizada de mortalidade: 0,98; IC 95%: 0,83 a 1,15).¹⁴⁴ Assim, para a população em controle bioquímico, assumimos mesma probabilidade de mortalidade do que a população geral; para tal utilizamos as probabilidades de mortalidade por idade, de acordo com a tábua de mortalidade brasileira de 2021, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).¹⁴⁵ Uma vez que o IBGE apenas apresenta dados de mortalidade por idade até 80 anos, fizemos extrapolação exponencial para obter dados de mortalidade até 100 anos (ponto de censura do modelo).

Para a população com a doença não controlada, atribuímos uma taxa de padronizada de mortalidade de 2,5 (IC 95% 1,9 a 3,2) em relação à população geral, correspondendo ao risco observado por Sherlock e colaboradores.¹⁴⁴ Na ausência de dados para o controle parcial da doença, assumimos taxa padronizada de mortalidade de 1,75, correspondendo à metade do risco observado para a população com doença não controlada.

Para pacientes em tratamento de terceira linha (radioterapia), assumimos uma taxa padronizada de mortalidade de 2,11, em linha com o observado por Bolfi e colaboradores (taxa padronizada de mortalidade: 2,11; IC 95%: 1,54 a 2,91).¹⁴⁶

Os riscos de mortalidade estão sumarizados na Tabela 44.

Tabela 44: Taxa padronizada de mortalidade, de acordo com o controle bioquímico da acromegalia.

Controle bioquímico	Taxa padronizada de mortalidade (comparado à população geral)
Controle completo	1
Controle parcial	1,75
Ausência de controle	2,5
Em terceira linha terapêutica	2,11

Taxa padronizada de mortalidade igual à 1 equivale à mortalidade na população geral.

Fonte: Adaptado de Bolfi e colaboradores, 2019¹⁴⁶ e Sherlock e colaboradores, 2009.¹⁴⁴

5.4. Parâmetros de utilidade

5.4.1. Estados de saúde

Não foram identificados valores de utilidades referentes ao contexto nacional para a acromegalia. Estimativas de utilidade foram obtidas diretamente da literatura internacional, exceto para o controle parcial da doença, para o qual foi assumido como a utilidade média entre controle completo e ausência de controle. As estimativas foram obtidas nos contextos norte-americano e inglês, tendo sido obtido através do EQ-5D.^{147,148} As estimativas estão apresentadas na Tabela 45.

Tabela 45: Valores de utilidade de acordo com o controle bioquímico da doença.

Controle bioquímico	Utilidade	Fonte
Controle completo	0,75	Liu 2018 ¹⁴⁷
Controle parcial	0,64	Média entre controle completo e ausência de controle
Ausência de controle	0,53	Liu 2018 ¹⁴⁷
Em terceira linha terapêutica	0,55	Kyriakakis 2017 ¹⁴⁸

Fonte: elaboração própria.

Em relação à radioterapia, uma vez que 58% a 80% dos pacientes submetidos à radioterapia fracionada apresentam hipopituitarismo, adicionamos a desutilidade decorrente de hipopituitarismo como proxy.¹⁴⁹ Assim, em linha com análise realizada por Whittington e colaboradores, adicionamos desutilidade na ordem de -0,1172.¹⁵⁰

5.4.2. Comorbidades

Atribuímos valores de desutilidade para cada comorbidade de acordo com dados da literatura. Os valores são apresentados na Tabela 46.

Tabela 46: Valores de utilidade de acordo com o controle bioquímico da doença.

Comorbidade	Desutilidade	Fonte
Hipertensão moderada	0.1282	Whittington 2021 ¹⁵⁰
Hipertensão grave	0.1282	Whittington 2021 ¹⁵⁰
Arritmia	0.0940	Shiroiwa 2021 ¹⁵¹
Diabetes	0.1442	Whittington 2021 ¹⁵⁰
Apneia do sono	0.1342	Whittington 2021 ¹⁵⁰

Fonte: elaboração própria.

5.4.3. Eventos adversos

Parâmetros de desutilidade para os eventos adversos relacionados às terapias foram baseados em dados da literatura. Foi assumida duração de cada evento adverso como equivalente a meio mês para a estimativa de perda de QALY. Os parâmetros de desutilidade, assim como as suas respectivas fontes, estão apresentadas na Tabela 47.

Tabela 47: Desutilidade relacionada a eventos adversos.

Evento adverso	Desutilidade	Fonte
Distensão abdominal ¹	0,1100	Shiroiwa 2021 ¹⁵¹
Dor abdominal	0,1100	Shiroiwa 2021 ¹⁵¹
Colelitíase ¹	0,1100	Shiroiwa 2021 ¹⁵¹
Redução do apetite	0,1360	Shiroiwa 2021 ¹⁵¹
Diabetes	0,1442	Whittington 2021 ¹⁵⁰
Diarréia	0,0660	Shiroiwa 2021 ¹⁵¹
Cefaléia	0,0930	Shiroiwa 2021 ¹⁵¹
Hiperglicemia	0,0604	Shiroiwa 2021 ¹⁵¹
Bradicardia sinusal ³	0,0980	Shiroiwa 2021 ¹⁵¹
Infecção do trato respiratório superior ⁴	0,0660	Shiroiwa 2021 ¹⁵¹

¹ Assumida desutilidade equivalente a dor abdominal

² Assumida desutilidade equivalente a hiperglicemia

³ Assumida desutilidade equivalente a tonturas

⁴ Assumida desutilidade equivalente a tosse

Fonte: elaboração própria.

5.5. Participação de mercado dos comparadores

Para avaliar a taxa relativa de uso de lanreotida e de octreotida, avaliamos os dados das APAC referente às prescrições desses medicamentos no SUS entre 2017 e 2021. Os dados são apresentados na Tabela 48.

Tabela 48: Pacientes únicos em uso de octreotida ou de lanreotida, de acordo com o ano, no SUS.

	2017	2018	2019	2020	2021
Octreotida	2076	1949	2059	1932	1909
Lanreotida	680	873	839	679	808
Total de pacientes	2756	2822	2898	2611	2717
% em uso de octreotida	75,3%	69,1%	71,0%	74,0%	70,3%

Fonte: DATASUS (avaliação de microdados)

As proporções se mantiveram relativamente estáveis durante o tempo. Dessa forma, consideramos no modelo que 70,3% dos pacientes estariam em uso de octreotida e 29,7% em uso de lanreotida, conforme observado em 2021.

5.6. Parâmetros de custos

Os parâmetros econômicos contemplados foram somente os custos diretos cobertos pelo sistema de saúde brasileiro. Custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise.

Valores obtidos a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) foram ajustados para o valor real aplicando o fator de correção de 2,8, conforme avaliações recentes da CONITEC.¹⁵²

5.6.1. Custos dos medicamentos

O custo dos medicamentos é apresentado na Tabela 49. Para os análogos da somatostatina utilizamos os valores praticados em contrato com o Departamento de Logística do Ministério da Saúde (DLOG/SE/MS) em 2022. Para a pasireotida utilizamos o PMVG 18%.

Tabela 49: Custo dos medicamentos.

Medicamento	Apresentação	Preço
Octreotida	Frasco-ampola com 20mg	R\$ 2.628,05 ¹
Lanreotida	Seringa preenchida com 120mg	R\$ 2.047,86 ²
Pasireotida	Frasco-ampola com 40mg	R\$ 8.883,48 ³
	Frasco-ampola com 60mg	R\$ 12.988,97 ³

Não foram consideradas as apresentações de octreotida 30mg e de lanreotida 60 e 90mg.

¹ Contrato DLOG/SE/MS número 264/2022

² Contrato DLOG/SE/MS número 232/2022

³ PMVG 18%

Fonte: elaboração própria.

5.6.2. Custos com a administração dos medicamentos

Para o custo com administração de medicamento parenteral consideramos os seguintes procedimentos conforme Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP):

- 03.01.01.004-8 - Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico): R\$ 6,30
- 03.01.10.001-2 - Administração de medicamentos na atenção especializada: R\$ 0,63

Aplicando o fator de correção de 2,8 vezes no valor nominal de R\$ 6,93, chegamos a uma estimativa de R\$ 19,40 por administração.

5.6.3. Custo mensal das intervenções

O comparativo do custo mensal de cada tratamento, considerando o custo de administração, é apresentado na Tabela 50. Para essa estimativa consideramos um ano equivalente a 365,25 dias, com o mês possuindo 4,35 semanas.

Tabela 50: Custo mensal com as intervenções.

Intervenção	Posologia	Custo medicamento	Custo administração	Custo por dose	Custo mensal
Octreotida (alta dose)	40mg IM a cada 4 semanas	R\$5.256,10	R\$19,40	R\$5.275,50	R\$5.734,75
Lanreotida (alta dose)	120mg SC a cada 4 semanas	R\$2.047,86	R\$19,40	R\$2.067,26	R\$2.247,22
Pasireotida	40mg IM a cada 4 semanas	R\$8.883,48	R\$19,40	R\$8.902,88	R\$9.677,91
	60mg IM a cada 4 semanas	R\$12.988,97	R\$19,40	R\$13.008,37	R\$14.140,80

Fonte: elaboração própria.

5.6.4. Custos com monitoramento clínico

A estimativa de consumo de recursos para o monitoramento clínico foi realizada com base no PCDT vigente de acromegalia, sendo validado por especialista do SUS. Como parâmetro de custo foi utilizada a tabela SIGTAP, aplicando fator de correção de 2,8. O custo mensal estimado para acompanhamento clínico é de R\$ 47,24 (Tabela 51).

Tabela 51: Custos com monitoramento clínico.

Item	Frequencia anual	Custo unitário	Custo anual	Código SIGTAP
GH	1,00	R\$28,59	R\$ 28,59	02.02.06.022-5
IGF-1	1,00	R\$42,98	R\$ 42,98	02.02.06.032-2
Glicemia de jejum	2,00	R\$10,16	R\$ 20,33	02.02.01.047-3
HbA1c	2,00	R\$22,01	R\$ 44,02	02.02.01.050-3
T4 livre	2,00	R\$32,48	R\$ 64,96	02.02.06.038-1
TSH	2,00	R\$25,09	R\$ 50,18	02.02.06.025-0
Consulta médica	4,00	R\$28,00	R\$ 112,00	03.01.01.007-2
Ecocardiograma	1,00	R\$189,42	R\$ 189,42	02.05.01.003-2
Eletrocardiograma	1,00	R\$14,42	R\$ 14,42	02.11.02.003-6
Custo anual			R\$566,89	
Custo mensal			R\$ 47,24	

Valores conforme tabela SIGTAP, maio de 2023, aplicando correção de 2,8 vezes.

Fonte: elaboração própria.

5.6.5. Custo com tratamento de terceira linha

O tratamento de terceira linha consiste em tratamento com análogos de somatostatina, associado a radioterapia. Os custos com octreotida e lanreotida estão apresentados na Tabela 50.

Para a radioterapia consideramos o custo de do procedimento Radioterapia de Sistema Nervoso Central (03.04.01.050-2), com o custo de R\$ 3.278,00. Uma vez que o procedimento foi acrescentado no SIGTAP em maio de 2019, contemplando pontualmente um reembolso que se espera ser relativamente próximo do custo real, o uso do fator de correção de 2,8 nesse caso superestimaria de forma relevante o custo da intervenção. Uma vez que o uso de tratamento de terceira linha é mais frequente no grupo de cuidados usuais, o não adotar o fator de correção levaria a uma estimativa de custo-efetividade mais conservadora na análise.

5.6.6. Custo com complicações e com eventos adversos

Custos com complicações e com eventos adversos foram estimados com base na tabela SIGTAP e dados da literatura. Nilson e colaboradores avaliaram os custos atribuíveis para hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos em adultos no SUS em 2018, sendo R\$ 2.029.423.609 para hipertensão e de R\$ 1.048.247.505 para diabetes. De acordo com a pesquisa nacional de saúde, de 2019, 7,7% dos participantes referiram diagnóstico médico de diabetes, e 23,9% de hipertensão. Considerando a população adulta de 2018, conforme IBGE (154.365.965), e o fato de que 76% não possuem plano de saúde (ANS 2021), esses números corresponderiam a 9.033.496 diabéticos e a 28.039.034 hipertensos no SUS. Assim, o custo anual médio por hipertenso foi de R\$ 72,38 e por diabético foi R\$ 116,04. Trazendo a valor presente (inflação acumulada de julho de 2018 a abril de 2023 equivalente a 31,83% pelo IPCA), temos um custo médio estimado em R\$ 95,42 por paciente hipertenso e R\$ 152,98 por paciente diabético. Assim, para comorbidades cardiovasculares, atribuímos no modelo um custo de R\$ 95,42 e para diabetes um custo de R\$ 152,98.

Os custos com eventos adversos estão apresentados na Tabela 52.

Tabela 52: Custos dos eventos adversos.

Evento adverso	Custo do evento	Memória de cálculo
Distensão abdominal	R\$ 60,03	Atribuídos custos de: • Consulta médica: R\$ 28,00 • Hemograma: R\$ 11,51 • Sódio: R\$ 5,18 • Potássio: R\$ 5,18 • Glicemia de jejum: R\$ 10,16
Dor abdominal	R\$ 60,03	
Redução do apetite	R\$ 60,03	
Diarréia	R\$ 60,03	
Cefaléia	R\$ 60,03	
Hiperglicemia	R\$ 60,03	
Diabetes	R\$ 152,98	Nilson 2020 ¹⁵³
Colelitíase	R\$ 2.119,12	Atribuídos custos de: • Consulta médica: R\$ 28,00 • Hemograma: R\$ 11,51 • Sódio: R\$ 5,18 • Potássio: R\$ 5,18 • Glicemia de jejum: R\$ 10,16 • Ultrassonografia: 106,26 • Colectomia - 70%: 2.789,75
Bradicardia sinusal	R\$ 263,87	Atribuídos custos de: • Consulta médica: R\$ 28,00 • Hemograma: R\$ 11,51 • Sódio: R\$ 5,18 • Potássio: R\$ 5,18 • Glicemia: R\$ 10,16 • Ecocardiograma: R\$189,42 • Eletrocardiograma: R\$14,42
Infecção do trato respiratório superior	R\$ 185,79	Atribuídos custos de: • Consulta médica: R\$ 28,00 • Hemograma: R\$ 11,51 • Sódio: R\$ 5,18 • Potássio: R\$ 5,18 • Glicemia: R\$ 10,16 • Rx tórax: R\$ 26,60 • Tratamento de infecção respiratória - 20%: R\$ 495,80

Valores de acordo com tabela SIGTAP, de maio de 2023, aplicando fator de correção de 2,8 vezes. Códigos utilizados - glicemia: 02.02.01.047-3; hemograma: 02.02.02.038-0; sódio: 02.02.01.063-5; potássio; consulta médica: 03.01.01.007-2; colecistectomia: 04.07.03.002-6; ultrassonografia: 02.05.02.004-6; ecocardiograma; 02.05.01.003-2; eletrocardiograma; 02.11.02.003-6; radiografia de tórax: 02.04.03.015-3; tratamento de infecção respiratória: 03.03.14.010-0

Fonte: elaboração própria.

5.7. Análises de sensibilidade

5.7.1. Análise de sensibilidade determinística

Realizamos análise de sensibilidade determinística considerando cenários alternativos, sendo o de maior relevância análise considerando o custo da pasireotida por

importação direta (equivalente ao PMVG 0%, sem imposto). Os custos com a pasireotida estão apresentados na Tabela 53.

Tabela 53: Custos da pasireotida considerando importação direta, sem incidência de impostos.

Intervenção	Posologia	Custo medicamento	Custo administração	Custo por dose	Custo mensal
Pasireotida	40mg IM a cada 4 semanas	R\$6.329,59	R\$19,40	R\$6.348,99	R\$6.901,69
	60mg IM a cada 4 semanas	R\$9.254,80	R\$19,40	R\$9.274,20	R\$10.081,55

Fonte: elaboração própria.

Além disso, realizamos análise de sensibilidade determinística considerando os seguintes aspectos, que representavam maior incerteza no modelo:

- Custos para eventos adversos e complicações: realizada análise desconsiderando esses valores;
- Uso dos análogos da somatostatina: Mesma participação de mercado entre octreotida e lanreotida;
- Utilidade: desconsiderando desutilidade para eventos adversos e comorbidades;
- Radioterapia: desconsiderando custos com radioterapia.

Também realizamos análise de sensibilidade determinística univariada testando independentemente 44 variáveis, correspondendo a probabilidades transicionais de resposta, variação na taxa de mortalidade, utilidade dos estados de saúde, custo e desutilidade das comorbidades, entre outros. Foi assumida variação aproximada de 20% superior e inferior ao parâmetro utilizado no cenário base. Os parâmetros estão apresentados na Tabela 54 em conjunto com os parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística.

5.7.2. Análise de sensibilidade probabilística

Realizamos análise de sensibilidade probabilística multivariada utilizando os mesmos parâmetros considerados na análise de sensibilidade determinística. Os parâmetros, assim como suas distribuições e valores estão apresentados na Tabela 54. Os limites inferiores e superiores representam os valores correspondentes à distribuição que perfazem o intervalo de confiança de 95% para cada um dos parâmetros utilizados; esses limites correspondem

também aos valores mínimos e máximos utilizados na análise de sensibilidade determinística univariada.

Tabela 54: Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística e determinística univariada.

Parâmetro	Caso base	Lim inferior	Lim. Superior	Distribuição	Alfa	Beta
Pasireotida - transição de não controle para controle completo (3 meses)	8,01%	6,51%	9,65%	Beta	91,91	1055,01
Pasireotida - transição de não controle para controle parcial (3 meses)	11,99%	9,74%	14,43%	Beta	87,89	645,37
Pasireotida - transição de controle completo para não controle (markov)	1,22%	0,99%	1,47%	Beta	98,77	7996,95
Pasireotida - transição de controle parcial para não controle (markov)	1,22%	0,99%	1,47%	Beta	98,77	7996,95
Pasireotida - descontinuação por eventos adversos (3 meses)	2,41%	0,18%	7,34%	Beta	1,52	61,48
Prevalência hipertensão moderada (controle completo)	13,66%	11,09%	16,44%	Beta	86,20	544,94
Prevalência hipertensão grave (controle completo)	20,98%	17,02%	25,23%	Beta	78,81	296,93
Prevalência arritmia (controle completo)	1,46%	1,19%	1,76%	Beta	98,52	6633,81
Prevalência diabetes (controle completo)	12,20%	9,91%	14,68%	Beta	87,68	631,32
Prevalência apneia do sono (controle completo)	38,89%	31,41%	46,63%	Beta	60,72	95,42
Prevalência hipertensão moderada (controle parcial)	17,32%	14,06%	20,84%	Beta	82,51	393,96
Prevalência hipertensão grave (controle parcial)	25,12%	20,36%	30,20%	Beta	74,63	222,43
Prevalência arritmia (controle parcial)	4,15%	3,37%	5,00%	Beta	95,81	2214,95
Prevalência diabetes (controle parcial)	17,56%	14,25%	21,13%	Beta	82,26	386,18
Prevalência apneia do sono (controle parcial)	47,22%	38,03%	56,51%	Beta	52,31	58,46
Prevalência hipertensão moderada (sem controle)	20,98%	17,02%	25,23%	Beta	78,81	296,93
Prevalência hipertensão grave (sem controle)	29,27%	23,70%	35,16%	Beta	70,44	170,23
Prevalência arritmia (sem controle)	6,83%	5,55%	8,23%	Beta	93,10	1270,18
Prevalência diabetes (sem controle)	22,93%	18,59%	27,57%	Beta	76,84	258,33

Prevalência apneia do sono (sem controle)	55,56%	44,56%	66,28%	Beta	43,89	35,11
Prevalência hipertensão moderada (3L)	16,26%	13,20%	19,57%	Beta	83,58	430,35
Prevalência hipertensão grave (3L)	23,93%	19,40%	28,77%	Beta	75,83	241,12
Prevalência arritmia (3L)	3,37%	2,74%	4,06%	Beta	96,59	2767,44
Prevalência diabetes (3L)	16,01%	13,00%	19,27%	Beta	83,83	439,64
Prevalência apneia do sono (3L)	44,82%	36,13%	53,67%	Beta	54,73	67,39
Custo: hipertensão moderada (mensal)	R\$ 7,95	R\$ 6,47	R\$ 9,58	Gama	100,00	0,08
Custo: hipertensão grave (mensal)	R\$ 7,95	R\$ 6,47	R\$ 9,58	Gama	100,00	0,08
Custo: arritmia (mensal)	R\$ 7,95	R\$ 6,47	R\$ 9,58	Gama	100,00	0,08
Custo: diabetes (mensal)	R\$ 12,75	R\$ 10,37	R\$ 15,37	Gama	100,00	0,13
Custo: apneia do sono (mensal)	R\$ 7,95	R\$ 6,47	R\$ 9,58	Gama	100,00	0,08
Taxa de mortalidade (controle completo)	1,000	1,000	1,205	Gama	100,00	0,01
Taxa de mortalidade (controle parcial)	1,750	1,407	2,093	Gama modificada	18,37	0,04
Taxa de mortalidade (sem controle)	2,500	1,910	3,010	Gama modificada	28,57	0,05
Taxa de mortalidade (em 3L)	2,110	1,696	2,524	Gama modificada	27,67	0,04
Utilidade (controle completo)	0,750	0,590	0,881	Beta	24,25	8,08
Utilidade (controle parcial)	0,640	0,510	0,760	Beta	35,36	19,89
Utilidade (sem controle)	0,530	0,426	0,633	Beta	46,47	41,21
Utilidade (em 3L)	0,550	0,441	0,656	Beta	44,45	36,37
Desutilidade: hipertensão moderada	0,128	0,104	0,154	Beta	87,05	591,98
Desutilidade: hipertensão grave	0,128	0,104	0,154	Beta	87,05	591,98
Desutilidade: arritmia	0,094	0,076	0,113	Beta	90,51	872,32
Desutilidade: diabetes	0,144	0,117	0,174	Beta	85,44	507,05

Desutilidade: apneia do sono	0,134	0,109	0,162	Beta	86,45	557,71
-------------------------------------	-------	-------	-------	------	-------	--------

Fonte :Elaboração própria.

5.8. Resultados

5.8.1. Cenário principal

A sobrevida bruta, sem considerar a taxa de desconto, foi de 28,25 anos com o uso de pasireotida e de 27,43 anos para cuidados usuais. Aplicando taxa de desconto de 5%, a sobrevida é de 14,55 e de 14,33 anos, respectivamente.

Os custos totais ao longo de todo o período do modelo, aplicando taxa de desconto de 5%, foram R\$ 1.140.832 com o uso de pasireotida e de R\$ 909.011 com os cuidados usuais. O custo incremental com o uso de pasireotida foi de R\$ 230.821 por paciente.

O total de QALYs, considerando taxa de desconto de 5%, foi de 5,70 com o uso de pasireotida e de 4,98 com cuidados usuais, correspondendo a um ganho incremental de 0,72 QALY, resultando em um custo incremental de R\$ 316.008 por QALY ganho. A Tabela 55 apresenta os resultados da análise de custo-utilidade da pasireotida em relação aos cuidados usuais.

Tabela 55: Avaliação da custo-utilidade incremental do pasireotida, comparada a cuidados usuais.

	Custo	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental	Custo incremental	RCUI
Pasireotida	R\$ 1.140.832	5,70	--	--	R\$ 319.571/ QALY
Cuidados usuais	R\$ 909.011	4,98	0,72	R\$ 230.821	

Aplicada taxa de desconto de 5% para custos e efetividade

RCUI: razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: elaboração própria.

5.8.2. Análise de sensibilidade determinística

5.8.2.1. Análise de cenários

A análise de sensibilidade determinística mostrou consistência nos resultados, com a maioria dos cenários estando entre R\$ 316.008/QALY e R\$ 344.305/QALY. Maior impacto ocorre se viabilizada compra por modalidade de importação direta, para a qual a RCUI resultante é de R\$ 171.426/QALY.

Tabela 56: Resultados da análise de sensibilidade determinística.

Análise	RCUI
Cenário base	R\$ 319.571/ QALY
Pasireotida: aquisição por importação direta	R\$ 173.393/QALY
Considerando mesma participação de mercado entre octreotida e	R\$ 339.534/QALY

lanreotida	
Não considerando custos para eventos adversos e complicações	R\$ 319.803/ QALY
Não considerando desutilidade para eventos adversos e complicações	R\$ 328.270/QALY
Redução em 50% os custos com radioterapia	R\$ 348.179/QALY

Fonte: elaboração própria.

5.8.2.2. Análise de sensibilidade univariada

Na análise de sensibilidade univariada, isoladamente, a maioria das variáveis apresentou baixo impacto na razão de custo-utilidade incremental resultante. Apresentamos na Figura 45 e na Tabela 57 as 15 variáveis com maior impacto no modelo, com suas respectivas variações na RCUI e suas estimativas absolutas. Houve impacto relevante no modelo apenas com dois parâmetros entre os avaliados: utilidade no estado de saúde controle completo e utilidade em tratamento de terceira linha terapêutica (radioterapia + análogos).

Figura 45: Análise de sensibilidade determinística univariada: variação na razão de custo utilidade incremental.



Fonte: elaboração própria.

Tabela 57: Análise de sensibilidade determinística univariada.

Parâmetro	Limite inferior do parâmetro	Limite superior do parâmetro
Utilidade (controle completo)	R\$642.399,45	R\$226.478,98
Utilidade (em 3L)	R\$243.610,56	R\$459.695,81
Prevalência apneia do sono (3L)	R\$330.606,25	R\$308.982,64
Prevalência apneia do sono (controle completo)	R\$309.750,29	R\$330.331,59
Pasireotida - transição de não controle para controle completo (3 meses)	R\$329.540,38	R\$310.187,01
Taxa de mortalidade (em 3L)	R\$329.766,13	R\$311.385,23
Pasireotida - transição de não controle para controle parcial (3 meses)	R\$313.426,05	R\$324.781,84
Prevalência hipertensão grave (3L)	R\$324.950,93	R\$313.929,62
Prevalência hipertensão grave (controle completo)	R\$314.503,66	R\$325.106,60
Prevalência diabetes (3L)	R\$323.572,76	R\$315.266,63
Prevalência hipertensão moderada (3L)	R\$323.172,40	R\$315.680,22
Pasireotida - transição de controle completo para não controle (markov)	R\$316.078,96	R\$323.199,40
Prevalência diabetes (controle completo)	R\$316.241,67	R\$323.180,02
Prevalência hipertensão moderada (controle completo)	R\$316.255,71	R\$323.157,35
Pasireotida - descontinuação por eventos adversos (3 meses)	R\$318.524,84	R\$322.003,76

Fonte: elaboração própria.

5.8.3. Análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística foram consistentes com a análise do cenário base (Tabela 58). A razão de custo utilidade incremental na análise probabilística foi de R\$ 316.130/QALY, em comparação a R\$ 319.571/QALY do caso base. As curvas de aceitabilidade e o plano de custo-efetividade estão apresentados nas Figura 46 e Figura 47.

Tabela 58: Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

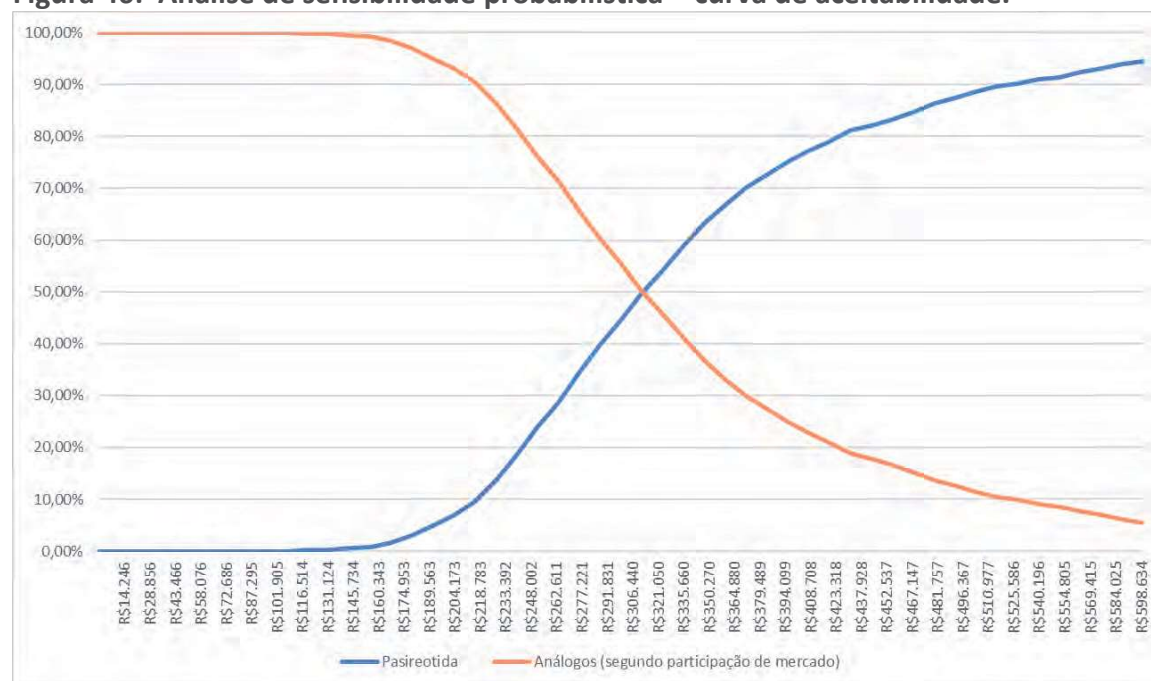
	Pasireotida	Análogos	Incremental
Custos totais			
Caso base	R\$1.140.832	R\$910.011	R\$230.821
Probabilística: média	R\$1.139.957	R\$909.957	R\$230.000
Limite inferior (IC 95%)	R\$988.284	R\$768.302	R\$219.982
Limite superior (IC 95%)	R\$1.301.024	R\$1.072.580	R\$228.444

QALYs totais

Caso base	5,703	4,981	0,722
Probabilística: média	5,693	4,966	0,728
Limite inferior (IC 95%)	4,248	3,329	0,919
Limite superior (IC 95%)	7,141	6,592	0,549

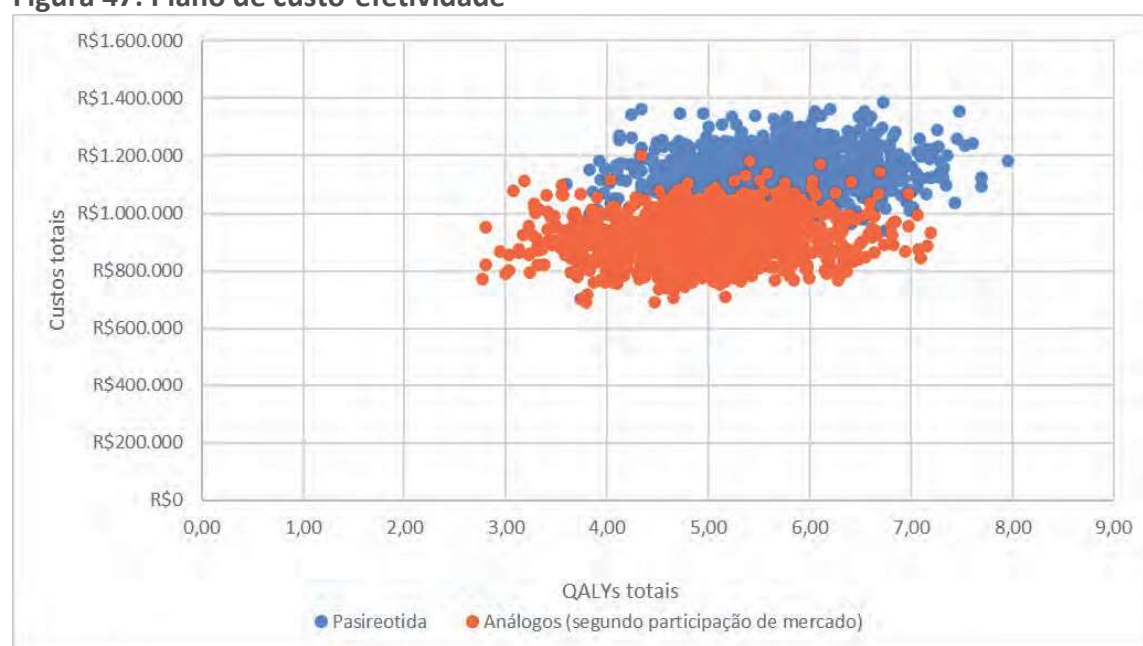
Fonte: elaboração própria.

Figura 46: Análise de sensibilidade probabilística – curva de aceitabilidade.



Fonte: elaboração própria.

Figura 47: Plano de custo-efetividade



Fonte: elaboração própria.

6. Avaliação do impacto orçamentário



6.1. Objetivos

A avaliação do impacto orçamentário (AIO) pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos. Esse tipo de estudo é relevante para o planejamento orçamentário quando da incorporação de uma nova tecnologia no sistema de saúde. Para tanto, integra os seguintes elementos:

- O gasto atual com uma dada condição de saúde;
- A fração de indivíduos elegível para a nova intervenção;
- Os custos diretos da nova intervenção;
- Potenciais economias associadas ao uso da intervenção;
- Custo-oportunidade e custos com a judicialização;
- O grau de inserção (velocidade de adoção) da mesma após sua incorporação.

Para o desenvolvimento da análise do impacto orçamentário, foram utilizadas as recomendações contidas na Diretriz para Análises de Impacto Orçamentário de Tecnologias em Saúde no Brasil e do *report* da ISPOR sobre princípios de boas práticas em avaliação do impacto orçamentário.^{154,155}

Nessa análise tentamos estimar as consequências financeiras na saúde pública, com a inclusão de alfa-glicosidase como opção terapêutica para pacientes com DPIT. Assim, nos propomos a responder à seguinte pergunta: "Qual é o impacto orçamentário no SUS com a incorporação da pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia, sem controle adequado com o uso otimizado de análogos da somatostatina?"

6.2. Metodologia

A presente análise de impacto orçamentário estimou a diferença de custos entre dois cenários de tratamento da acromegalia no SUS: um cenário de referência (atual) e um cenário alternativo (novo valor proposto). O cenário de referência (ausência de incorporação de pasireotida) reflete a atual situação. O cenário alternativo considera a incorporação da tecnologia para pacientes sem controle adequado, apesar de tratamento farmacológico otimizado.

O horizonte temporal utilizado foi de 5 anos (2024 a 2028), e, em conformidade com as recomendações brasileiras e internacionais para estudos de impacto orçamentário, não foram aplicadas taxas de desconto ou ajuste para inflação. O escopo do presente estudo de impacto orçamentário e os principais pressupostos adotados na sua realização são apresentados na Tabela 59.

Tabela 59: Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação de alfa-alglicosidase.

Definição ou Pressuposto	Descrição	Comentários
Perspectiva da análise	SUS, abrangência nacional.	---
Custos incluídos	Custos diretos com a intervenção.	---
Horizonte temporal	5 anos.	Projeções para os anos de 2024 a 2028.
População-alvo	Adultos com acromegalia não controlada, com tratamento prévio cirúrgico (ou contraindicação ao mesmo) e tratamento otimizado com análogos da somatostatina	
Comparadores	<u>Cenário atual:</u> paciente sem controle bioquímico adequado tem como alternativa terapêutica realizar radioterapia e seguir o tratamento com análogos da somatostatina. <u>Cenário alternativo:</u> o paciente sem controle adequado aos análogos da somatostatina tem a possibilidade de terapia com pasireotida.	---
Crítérios de interrupção da terapia	Ausência de controle completo ou parcial ($GH < 2,5$ e redução de pelo menos 50% do IGF-1 em relação à linha de base).	
Taxa de utilização	Consideramos taxa de adoção de 50% no ano 1, com incremento linear até 90% no ano 5.	Valor assumido.
Métodos para calcular o impacto orçamentário	Planilha eletrônica para cálculos (Microsoft Excel)	---
Fontes de informações	Bases de dados e relatórios disponíveis publicamente; Dados publicados na literatura científica;	Fontes de informações para cada parâmetro descritas na seção específica dos parâmetros.
Apresentação de resultados	Impacto orçamentário apresentado em valor absoluto no SUS, para cada ano e para o combinado dos 5 anos pós-incorporação.	Utilizado valor monetário corrente, sem aplicação de taxa de desconto ou de correção por inflação.

Fonte: elaboração própria.

6.2.1. Definição das intervenções

O tratamento com pasireotida consiste na administração parenteral de 40 ou 60mg do medicamento a cada 4 semanas.

Para os cuidados usuais, assumimos como o uso de altas doses de análogos da somatostatina, podendo ser octreotida 40mg IM a cada 4 semanas ou lanreotida 120mg SC a cada 4 semanas. Além disso assumimos que parcela dos pacientes deverá realizar radioterapia de forma adjuvante.

6.2.2. População alvo

Na estimativa da população alvo consideramos, inicialmente, o número de pacientes únicos no SUS anualmente em uso de octreotida ou de lanreotida, de acordo com as APACs de 2017 a 2021.

Tabela 60: Pacientes únicos em uso de octreotida ou de lanreotida, de acordo com o ano, no SUS.

	2017	2018	2019	2020	2021
Octreotida	2076	1949	2059	1932	1909
Lanreotida	680	873	839	679	808
Total de pacientes	2756	2822	2898	2611	2717

Fonte: Brasil, 2022.¹⁵⁶

Os números vinham crescente entre 2017 e 2019, reduzindo de forma importante em 2020 e 2021, provavelmente devido ao menor acesso aos serviços de saúde em decorrência da Covid-19. Assim, consideramos na projeção a partir de 2017, com incremento anual de 2,61% no quantitativo de pacientes.

Figura 48: Estimativa da população em uso de octreotida ou lanreotida no SUS.



Fonte: elaboração própria.

Com base nas estimativas do PCDT de acromegalia, estimamos que aproximadamente 30% dos pacientes não respondem adequadamente aos análogos de somatostatina, sendo candidatos ao tratamento com pasireotida.⁵² Assim, a população alvo é apresentada na Tabela 61.

Tabela 61: Pacientes população alvo para o uso da tecnologia.

	2024	2025	2026	2027	2028
Total de pacientes	986	1011	1037	1064	1091

Fonte: Brasil, 2022.¹⁵⁶

6.2.3. Taxa de adoção da tecnologia

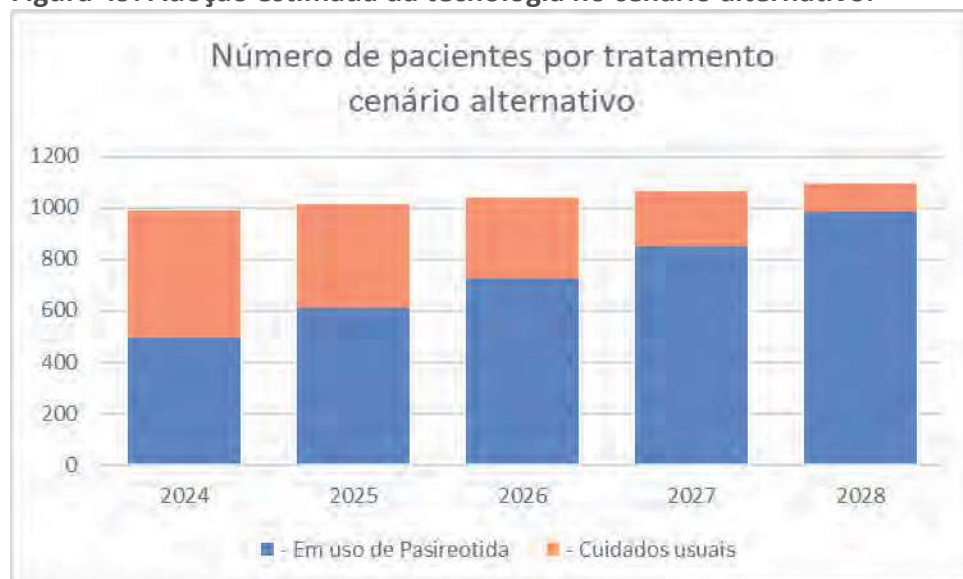
Entendemos que a totalidade da população alvo não irá ter acesso à tecnologia proposta devido a diferentes fatores tais como preferência pessoal, perfil de eventos adversos, proporção importante de pacientes tratados por não especialistas, e principalmente pela curva gradual de adoção na prática clínica de novas tecnologias, além de limitações de custeio. Assim, esperamos uma adoção gradual da tecnologia, sendo de 50% no primeiro ano, com incremento gradual nos anos subsequentes até atingir 90% no Ano 5 (Tabela 62 e Figura 49).

Tabela 62: Taxa de adoção da pasireotida no cenário alternativo.

	2024	2025	2026	2027	2028
Total de pacientes	986	1011	1037	1064	1091
Taxa de adoção	50%	60%	70%	80%	90%
Em uso de Pasireotida	493	607	726	851	982
Em cuidados usuais	493	405	311	213	109

Fonte: elaboração própria.

Figura 49: Adoção estimada da tecnologia no cenário alternativo.



Fonte: elaboração própria.

6.2.4. Dose utilizada de pasireotida

No cenário alternativo, em linha com o modelo de custo-efetividade, assumimos que parcela dos pacientes obterá controle utilizando 40mg de pasireotida, enquanto outros necessitarão de 60mg, implicando em maiores custos.

Na extensão do estudo PAOLA, entre os pacientes previamente randomizados para o uso de pasireotida 40mg, ou os do grupo controle que iniciaram com pasireotida 40mg, 63,87% passaram a utilizar pasireotida 60mg ao longo do tratamento. Assim, no impacto orçamentário, assumimos que 36,13% estarão em uso de pasireotida 40mg e 63,87% em uso de pasireotida 60mg.

6.2.5. Taxa de resposta à pasireotida

Além disso, em linha com a taxa de resposta com pasireotida 60mg no estudo PAOLA, consideramos que 20% dos pacientes irão obter controle parcial ou completo com o tratamento com pasireotida no sexto mês. Assim consideramos que 20% dos pacientes irão continuar com pasireotida, enquanto 80% irão interromper o medicamento no sexto mês, devido ao controle inadequado da doença, passando a receber o tratamento usual (Tabela 63).

Tabela 63: Estimativa de pacientes que iniciaram e interromperam pasireotida.

	2024	2025	2026	2027	2028
Total de pacientes	986	1011	1037	1064	1091
Taxa de adoção de pasireotida	50%	60%	70%	80%	90%
Número de pacientes que iniciou pasireotida (total)	493	607	726	851	982
Iniciou Pasireotida no ano correspondente	493	114	119	125	131
Falhou Pasireotida no ano correspondente	394	91	95	100	105
Respondedores (permanece em uso de pasireotida)	99	121	145	170	196

Fonte: elaboração própria.

Dessa forma, estimamos 99 pacientes respondedores no ano 1, e 196 no ano 5, correspondendo aos pacientes que permanecerão em uso de pasireotida ao longo do tempo.

6.2.6. Uso de análogos da somatostatina

Para avaliar a taxa relativa de uso de lanreotida e de octreotida, avaliamos os dados das APAC referente às prescrições desses medicamentos no SUS entre 2017 e 2021. Os dados são apresentados na Tabela 64.

Tabela 64: Pacientes únicos em uso de octreotida ou de lanreotida, de acordo com o ano, no SUS.

	2017	2018	2019	2020	2021
Octreotida	2076	1949	2059	1932	1909
Lanreotida	680	873	839	679	808
Total de pacientes	2756	2822	2898	2611	2717
% em uso de octreotida	75,3%	69,1%	71,0%	74,0%	70,3%

Fonte: Brasil, 2022.¹⁵⁶

As proporções se mantiveram relativamente estáveis durante o tempo. Dessa forma, consideramos no modelo que 70,3% dos pacientes estariam em uso de octreotida e 29,7% em uso de lanreotida, conforme observado em 2021.

6.2.7. Taxa de uso de radioterapia

Apesar da radioterapia ser indicada para o tratamento adjuvante dos pacientes com acromegalia sem resposta adequada ao tratamento farmacológico, entendemos que barreiras de acesso limitam seu uso no SUS, assim, parcela pequena acaba tendo acesso a essa terapia.

Para avaliar a taxa de utilização de uso de radioterapia, avaliamos os dados das APAC de radioterapia no SUS entre 2017 e 2021, para pacientes com CID D35.2 e D44.3, correspondendo a neoplasias da hipófise, benignas ou de comportamento incerto. Nesse período o número de pacientes únicos recebendo radioterapia aumentou de 27 em 2017 para 93 em 2021, correspondendo a 3,3% e 11,4% do total de pacientes não respondedores em uso de análogos da somatostatina.

Tabela 65: Pacientes únicos, conforme APAC, em tratamentos relacionados à acromegalia.

Ano	Tratamento com análogos (total)	Tratamento com análogos (não respondedores)	Radioterapia (pacientes únicos)	Radioterapia (%)
2017	2756	827	27	3,3%
2018	2822	847	47	5,6%
2019	2898	869	64	7,4%
2020	2611	783	75	9,6%
2021	2717	815	93	11,4%

Taxa de ausência de controle bioquímico com análogos da somatostatina assumida como 30%.

Fonte: Brasil, 2022.¹⁵⁶

Dessa forma, assumimos incremento anual de aproximadamente 2% absoluto na taxa de utilização de radioterapia nos anos subsequentes. Dessa forma, entre 2024 e 2028 projetamos taxa de utilização de radioterapia de 17,4% a 25,4% respectivamente. Como parâmetro para a avaliação do impacto orçamentário assumimos que 21,41% dos pacientes estarão em uso de radioterapia, consistindo no valor mediano para o período de análise (Tabela 66).

Tabela 66: Projeção do uso de radioterapia.

Ano	Estimativa
2022	13,4%
2023	15,4%
2024	17,4%
2025	19,4%
2026	21,4%
2027	23,4%
2028	25,4%

Fonte: elaboração própria.

6.2.8. Custos das intervenções

A composição dos custos mensais das tecnologias, de forma individual, foram previamente apresentados nas seções 5.6.1, 5.6.2, 5.6.3 e 5.6.5.

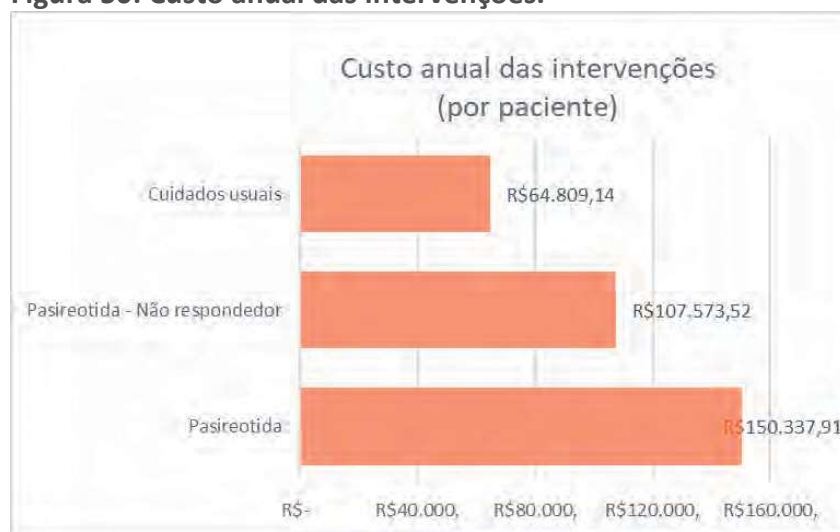
Apresentamos os custos mensais de cada tratamento na Tabela 67 e na Figura 50. O custo anual do tratamento com os cuidados usuais é de R\$ 64.908,14, considerando que a octreotida é utilizada por 70,3% dos pacientes, a lanreotida por 29,7% e apenas 21,41% dos pacientes são submetidos à radioterapia. O custo médio anual do tratamento com pasireotida é de R\$ 150.337,91, considerando que cerca de dois terços dos pacientes utilizará a dose máxima recomendada. Por fim, consideramos que os pacientes não responderam a pasireotida, a partir do sétimo mês receberá custos relacionados aos cuidados usuais. Assim, a estimativa de custo é uma média entre os tratamentos com pasireotida e cuidados usuais, correspondendo a R\$ 107.573,52.

Tabela 67: Proporção de pacientes em uso, e custos mensais e anuais com cada tratamento.

Tratamento	Proporção de pacientes	Custo mensal	Custo anual
Cuidados usuais			
Octreotida 40 mg	70,30%	R\$ 5.734,75	R\$ 68.817,00
Lanreotida 120 mg	29,70%	R\$ 2.247,22	R\$ 26.966,64
Radioterapia	21,41%	R\$ 3.278,00	R\$ 39.336,00
Valor por paciente		R\$ 5.400,76	R\$ 64.908,14
Pasireotida			
Pasireotida 40 mg	36,13%	R\$ 9.677,91	R\$ 116.134,92
Pasireotida 60 mg	63,87%	R\$ 14.140,80	R\$ 169.689,60
Valor por paciente		R\$ 12.528,16	R\$ 150.337,91
Não respondedor a pasireotida (assume 6 meses em pasireotida e 6 meses em cuidados usuais)			
Valor por paciente		-----	R\$ 107.573,52

Fonte: elaboração própria.

Figura 50: Custo anual das intervenções.



Fonte: elaboração própria.

Digno de nota, não consideramos custos com monitoramento e complicações da doença. Esse aspecto é conservador uma vez que é esperada maior taxa de complicações, assim como maiores custos em saúde, com o tratamento usual. Esses aspectos foram considerados na avaliação econômica, conforme apresentada na seção 5.6.

6.2.9. Análises de sensibilidade

De forma a avaliar a consistência do modelo, realizamos análise de sensibilidade para as principais variáveis de incerteza, assumindo:

- Taxa de adoção equivalente a 100% do ano 1 ao ano 5
- Taxa de uso de radioterapia equivalente a 0%
- Taxa de uso de radioterapia equivalente a 100%

Além disso, também realizamos análise de sensibilidade considerando a aquisição de pasireotida por meio de importação direta, conforme valores apresentados na Tabela 68.

Tabela 68: Custos de tratamento considerando a aquisição de pasireotida por meio de importação direta (sem imposto).

Tratamento	Proporção de pacientes	Custo mensal	Custo anual
Pasireotida			
Pasireotida 40 mg	36,13%	R\$ 6.901,69	R\$ 82.820,28
Pasireotida 60 mg	63,87%	R\$ 10.081,55	R\$ 120.978,60
	Valor por paciente	R\$ 12.528,16	R\$ 107.190,30
Não respondedor a pasireotida (assume 6 meses em pasireotida e 6 meses em cuidados usuais)			
	Valor por paciente	-----	R\$ 85.999,72

Fonte: elaboração própria.

6.3. Resultados

6.3.1. Cenário base

No total, estimamos em 493 pacientes tendo utilizado pasireotida no primeiro ano e 982 em cinco anos; desses, em nosso modelo, 196 mantiveram resposta.

Em cinco anos, no cenário atual, o custo estimado de tratamento é de R\$ 336,3 milhões (Tabela 69). No cenário alternativo, o custo é estimado em R\$ 432,4 milhões (Tabela 70). O impacto orçamentário no período é de aproximadamente R\$ 96,2 milhões (Tabela 71 e Figura 51).

Tabela 69: Custos estimados no cenário atual, sem a incorporação da pasireotida.

	2024	2025	2026	2027	2028	2024 - 2028
Cuidados usuais						
Cuidados usuais	986	1011	1037	1064	1091	
Custo Cuidados usuais	R\$63.912.585	R\$65.542.356	R\$67.213.686	R\$68.927.635	R\$70.685.289	
Custo total	R\$63.912.585	R\$65.542.356	R\$67.213.686	R\$68.927.635	R\$70.685.289	R\$336.281.550

Fonte: elaboração própria.

Tabela 70: Custos estimados no cenário alternativo, com a incorporação da pasireotida.

	2024	2025	2026	2027	2028	2024 - 2028
Pacientes totais	986	1011	1037	1064	1091	
Adoção de pasireotida	50%	60%	70%	80%	90%	
<u>Pasireotida</u>						
Número de pacientes (total)	493	607	726	851	982	
Iniciou pasireotida no ano	493	114	119	125	131	
Falhou no ano	394	91	95	100	105	
Manteve resposta	99	121	145	170	196	
Migrou para cuidados usuais		394	485	581	681	
Custo Pasireotida	R\$57.259.967	R\$53.594.999	R\$63.545.307	R\$73.968.231	R\$84.881.404	R\$333.249.909
<u>Cuidados usuais</u>						
Número de pacientes	493	405	311	213	109	
Custo Cuidados usuais	R\$31.956.292	R\$26.216.942	R\$20.164.106	R\$13.785.527	R\$7.068.529	R\$99.191.396
<u>Todos os pacientes</u>						
Custo total	R\$89.216.259	R\$79.811.941	R\$83.709.413	R\$87.753.758	R\$91.949.933	R\$432.441.305

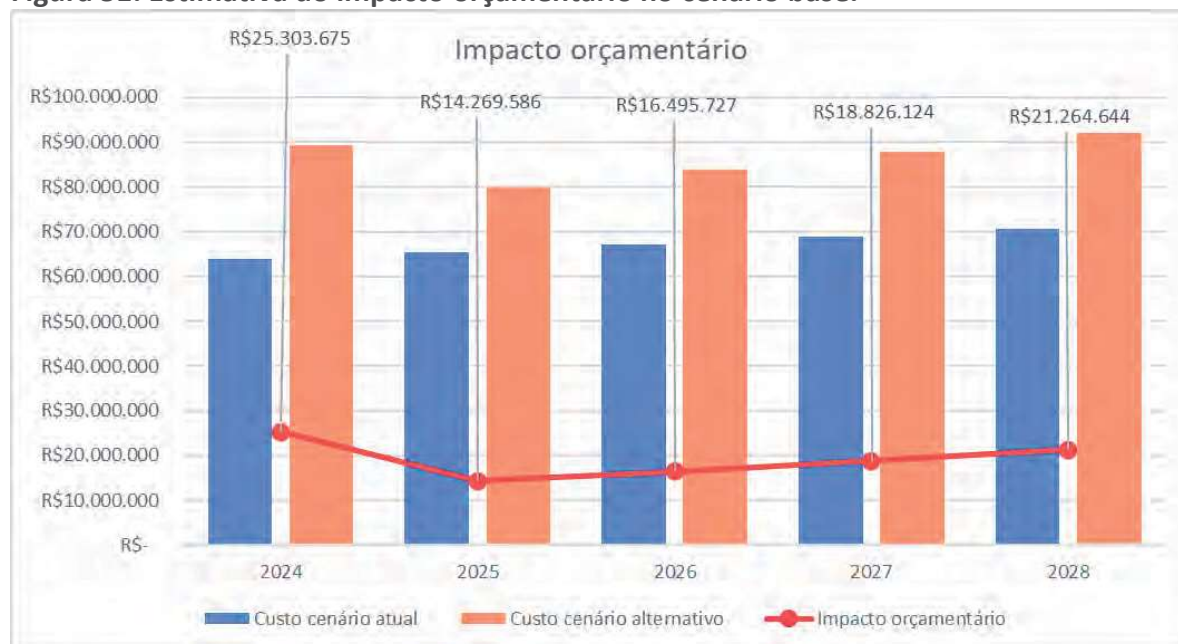
Fonte: elaboração própria.

Tabela 71: Estimativa do impacto orçamentário no cenário base.

	2024	2025	2026	2027	2028	2024 - 2028
Custo cenário atual	R\$63.912.585	R\$65.542.356	R\$67.213.686	R\$68.927.635	R\$70.685.289	R\$336.281.550
Custo cenário alternativo	R\$89.216.259	R\$79.811.941	R\$83.709.413	R\$87.753.758	R\$91.949.933	R\$432.441.305
Impacto orçamentário	R\$25.303.675	R\$14.269.586	R\$16.495.727	R\$18.826.124	R\$21.264.644	R\$96.159.755

Fonte: elaboração própria.

Figura 51: Estimativa do impacto orçamentário no cenário base.



Fonte: elaboração própria.

6.3.2. Análise de sensibilidade

Na Tabela 72 apresentamos os resultados do impacto orçamentário para as análises de sensibilidade previamente referidas. O impacto orçamentário variou de R\$ 47,6 a R\$ 126,1 milhões. Os maiores valores foram obtidos assumindo uma taxa de adoção de 100% da tecnologia, enquanto o menor impacto orçamentário foi obtido através da estimativa considerando a modalidade de compra por meio de importação direta.

Tabela 72: Estimativa do impacto orçamentário nos cenários avaliados na análise de sensibilidade.

	2024	2025	2026	2027	2028	2024 - 2028
Cenário de referência	R\$25.303.675	R\$14.269.586	R\$16.495.727	R\$18.826.124	R\$21.264.644	R\$96.159.755
Importação direta	R\$12.538.460	R\$7.070.856	R\$8.173.952	R\$9.328.708	R\$10.537.042	R\$47.649.019
Radioterapia: 0%	R\$27.795.233	R\$15.674.658	R\$18.120.000	R\$20.679.861	R\$23.358.493	R\$105.628.246
Radioterapia: 100%	R\$16.157.682	R\$9.111.856	R\$10.533.360	R\$12.021.437	R\$13.578.556	R\$61.402.891
Adoção pasireotida: 100%	R\$50.607.349	R\$18.159.604	R\$18.622.674	R\$19.097.552	R\$19.584.540	R\$126.071.718

Fonte: elaboração própria.

7. Decisões de outros órgãos e agências de ATS



Foram realizadas buscas por estudos de avaliação de tecnologia nas seguintes organizações internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE - Inglaterra), *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CADTH - Canadá), *Scottish Medicines Consortium* (SMC - Escócia) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/PBS - Austrália). As recomendações das agências avaliadas são apresentadas na Tabela 73.

Tabela 73: Recomendações das agências internacionais.

Agência (país)	Recomendação e critérios para uso de inotersena
NICE (Inglaterra)	Medicamento não avaliado por essa agência
CADTH (Canadá)	Medicamento não avaliado por essa agência para acromegalia.
PBS (Austrália)	Recomendou o uso de pasireotida no tratamento de pacientes com acromegalia
SMC (Escócia)	Recomendou o uso de pasireotida no tratamento de pacientes com acromegalia

Fonte: elaboração própria.

7.1. *National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra)*

A incorporação de pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia não foi avaliada pelo NICE.

7.2. *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH (Canadá)*

A incorporação de pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia não foi avaliada pelo CADTH.

7.3. *Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS (Austrália)*

Em novembro de 2015, O PBS recomendou a listagem de pasireotida como terapia de segunda linha para o tratamento de pacientes com acromegalia.

7.4. *Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia)*

Em setembro de 2015, o SMC recomendou o uso de pasireotida para o tratamento de pacientes adultos com acromegalia para os quais a cirurgia não é uma opção ou não foi

curativa e que são inadequadamente controlados pelo tratamento com outro análogo da somatostatina.

8. Considerações finais



Realizamos uma extensa e abrangente revisão sistemática da literatura de forma a identificar os benefícios e os riscos da pasireotida no tratamento de pacientes com acromegalia. Ao total, identificamos dez ensaios clínicos de intervenção, com dois deles sendo estudos controlados com o uso de análogos da somatostatina (octreotida ou lanreotida). Os estudos em geral mostram consistência nos resultados, apresentando marcada superioridade da pasireotida frente aos análogos de primeira geração.

O estudo PAOLA avaliou a população de interesse para incorporação, consistindo em pacientes com acromegalia inadequadamente controlados, apesar do uso de octreotida ou lanreotida em altas doses.¹¹⁹ Nesse estudo, houve resposta bioquímica completa em 15,4% e 20% dos pacientes em uso de pasireotida 40mg e 60mg respectivamente, enquanto a resposta bioquímica foi 0% no grupo em uso de octreotida ou lanreotida. Normalização de IGF-1 ocorreu em 24,6% dos pacientes em uso de pasireotida 40mg, em 26,2% com o uso de pasireotida 60mg, e em 0% em pacientes em uso de octreotida ou lanreotida. Dados consistentes foram observados durante a extensão do estudo, em período de acompanhamento de até 5,8 anos.¹¹⁶ Melhora absoluta semelhante foi observada em estudo com pacientes sem tratamento prévio com análogos, documentando resposta bioquímica atingida em 31,3% dos pacientes em uso de pasireotida frente a 19,2% em uso de octreotida.¹²¹ A confiança na evidência para resposta bioquímica é alta, de acordo com o GRADE.

Estudos de vida real mostram resultados semelhantes, ou até mesmo mais animadores. Adicionalmente aos dados dos ensaios clínicos, identificamos quatro estudos de vida real, sendo o de Gadelha e et al, 2023 o mais relevante para nosso contexto, tendo sido realizado em um centro do SUS.¹³⁴ Nesse estudo, 50 pacientes foram acompanhados por até 14 anos em uso de pasireotida (mediana 58 meses). No total, vinte e sete pacientes (54%) continuavam em tratamento com pasireotida, apresentando resposta bioquímica adequada.

É importante contextualizar que a acromegalia possui a particularidade de possuir desfechos laboratoriais como desfecho de interesse. O objetivo terapêutico, conforme definição por diretrizes internacionais e pelo PCDT vigente de acromegalia, é a obtenção da resposta bioquímica, geralmente definida como concentração média de GH < 2,5 µg/L e

normalização de IGF-1. A normalização dos níveis de GH e de IGF-1 resultam em normalização da função endócrina, assim modificando a história natural da doença. Nesse contexto agências regulatórias, como o caso do FDA, validaram o uso da dosagem de GH e de IGF-1 como desfecho para a aprovação de fármacos.¹⁵⁷ Os estudos clínicos, por sua vez, após resultados positivos nesses biomarcadores, seguindo o princípio da equipolência, procedem com estudo de extensão, oferecendo tratamento aos pacientes inicialmente randomizados para os cuidados usuais, como foi o caso do estudo PAOLA, com a extensão descrita em Colao et al., 2014.^{116,158}

Sobre eventos adversos, um ponto de atenção extensamente discutido ao longo do relatório é o risco de hiperglicemia. A associação da pasireotida com piora glicêmica está bem estabelecida, com cerca de 1/3 dos pacientes em uso de pasireotida nos estudos clínicos randomizados apresentando episódio de hiperglicemia. No estudo Colao et al., 2014,¹²¹ 19% dos pacientes com o uso de pasireotida e 4% dos pacientes em uso de octreotida apresentaram DM2 como evento adverso ao longo dos 12 meses de estudo. Já no estudo PAOLA,¹¹⁹ os resultados mostram que há um aumento na prevalência de diabetes em 24 semanas de 16% no grupo pasireotida 40 mg e 24% no grupo de pasireotida 60 mg *versus* 8% no grupo controle. Contudo, a taxa descontinuação devido a eventos relacionados à glicemia foram baixos; no estudo Colao et. al, 2014 apenas 3% dos pacientes descontinuaram (6 pacientes; 3 por DM2, 2 por hiperglicemia e 1 por aumento na HbA1C), e no estudo PAOLA a descontinuação foi de 4% (5 pacientes; 1 por DM2 e 4 por hiperglicemia). Demais eventos adversos possuem pouca relevância nesse contexto, sendo semelhante entre pasireotida e cuidados usuais.

Dados de vida real reforçam esses achados. Apesar de ser frequente, a transcendência do problema é relativamente pequena. No estudo de Gadelha e et al, 2023, dos 50 pacientes acompanhados, apenas seis (12%) interromperam devido a eventos adversos relacionados à hiperglicemia; os pacientes – em geral – possuíam controle adequado com antidiabéticos, com a metformina sendo o medicamento mais utilizado.¹³⁴

Em adição, o estudo de Wolf et al., 2022, que investigou os mecanismos associados à hiperglicemia em pacientes em uso de pasireotida, nos apresenta uma perspectiva interessante. Foi verificado que a piora na homeostase da glicose ocorreu principalmente em torno dos sete meses de tratamento com pasireotida, e não teve efeito na eficácia do medicamento em normalizar os níveis de IGF-1. A hiperglicemia foi mediada por uma

secreção diminuída de insulina, que ocorreu logo após o início do tratamento (primeiros sete meses) e depois permaneceu estável a longo prazo; não foram observadas alterações significativas na sensibilidade à insulina, apesar de uma redução importante nas concentrações de GH/IGF-1.¹³⁷

Em relação à avaliação de custo-efetividade, a razão de custo-utilidade incremental dependerá do modelo de aquisição definido. O custo tendo por base a o preço com incidência de impostos (PIS, COFINS e ICMS) resultaria em uma RCUI de R\$ 319.571/QALY, com análises de sensibilidade apresentando valores consistentes. Por sua vez, em uma modalidade com desoneração tributária, como no caso de aquisição por modelo de importação direta, a RCUI resultante seria de R\$ 173.393/QALY. Apesar de não haver definição de limiar de disposição a pagar para doenças ultrarraras (considerando a população alvo para a tecnologia, a prevalência da condição é bastante inferior a 1 caso para cada 50.000 habitantes), esse valor resultante se aproxima do limiar de 3 vezes o PIB per capita, que possui sua adoção sugerida para condições especiais.

Atualmente o paciente com acromegalia possui elevado custo, utilizando terapias como octreotida, lanreotida e radioterapia, a despeito de atingir resposta bioquímica adequada. Nesse contexto, o impacto orçamentário incremental com a incorporação da pasireotida está estimado em aproximadamente R\$ 96,2 milhões em cinco anos, reduzindo para R\$ 47,6 milhões no caso de importação direta.

Por fim, os dados corroboram para a eficácia da pasireotida, em especial em pacientes refratários à cirurgia e sem resposta adequada com o tratamento farmacológico convencional. A hiperglicemia, é uma preocupação em especial nesses pacientes, contudo a relação de risco-benefício é favorável nessa população em especial, que carece de alternativas terapêuticas eficazes.

9. Referências

1. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primer*. 2019;5(1):20.
2. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *Q J Med*. 2016;110(7):411–20.
3. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009;119(11):3189–202.
4. Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, Ezrin C, Kovacs K. Pathophysiology of acromegaly. *Endocr Rev*. 1983;4(3):271–90.
5. Grunenwald S, Tack I, Chauveau D, Bennet A, Caron P. Impact of growth hormone hypersecretion on the adult human kidney. *Ann Endocrinol*. 2011;72(6):485–95.
6. Gruppette M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2013;16(4):545–53.
7. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):181–90.
8. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769–75.
9. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377–82.
10. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4268–75.
11. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the "real-life" outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):399–409.
12. Hoskuldsdottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary*. 2015;18(6):803–7.
13. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004;151(4):439–46.
14. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006:

- acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(2):203–8.
15. Donangelo I, Une K, Gadelha M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2003;47(4):331–46.
 16. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand*. 1988;223(4):327–35.
 17. Miller WL, Eberhardt NL. Structure and evolution of the growth hormone gene family. *Endocr Rev*. 1983;4(2):97–130.
 18. Amar AP, Weiss MH. Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurg Clin N Am*. 2003;14(1):11–23.
 19. Zhu X, Lin CR, Prefontaine GG, Tollkuhn J, Rosenfeld MG. Genetic control of pituitary development and hypopituitarism. *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15(3):332–40.
 20. Pulichino A-M, Vallette-Kasic S, Drouin J. Transcriptional regulation of pituitary gland development: binary choices for cell differentiation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2004;11(1):13.
 21. Lanning NJ, Carter-Su C. Recent advances in growth hormone signaling. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006;7(4):225–35.
 22. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML, Furlanetto R, Evans WS, Alberti KG, et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest*. 1988;81(4):968–75.
 23. Ganong WF. The pituitary gland. Em: *Review of medical physiology*. 20. ed New York: McGraw Hill; 2001. p. 383–97.
 24. Melmed S, Yamashita S, Yamasaki H, Fagin J, Namba H, Yamamoto H, et al. IGF-I receptor signalling: lessons from the somatotroph. *Recent Prog Horm Res*. 1996;51:189–215; discussion 215-216.
 25. Mayo KE, Miller T, DeAlmeida V, Godfrey P, Zheng J, Cunha SR. Regulation of the pituitary somatotroph cell by GHRH and its receptor. *Recent Prog Horm Res*. 2000;55:237–66; discussion 266-267.
 26. Casanueva FF, Camiña JP, Carreira MC, Pazos Y, Varga JL, Schally AV. Growth hormone-releasing hormone as an agonist of the ghrelin receptor GHS-R1a. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(51):20452–7.
 27. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25(1):102–52.
 28. Clemmons D. Insulin-like growthfactor 1 and its binding proteins. Em: *Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 643–73.

29. Clemmons DR. Use of mutagenesis to probe IGF-binding protein structure/function relationships. *Endocr Rev.* 2001;22(6):800–17.
30. Roemmler J, Bidlingmaier M, Schopohl J. Endogenous estradiol may influence IGF-I levels in acromegalic women treated with pegvisomant. *Pituitary.* 2010;13(1):89–93.
31. Vallette S, Serri O. Oral estroprogesterin: an alternative low cost therapy for women with postoperative persistent acromegaly? *Pituitary.* 2010;13(4):311–4.
32. Porto LB, Rosa JWC, Rosa JWC, Casulari LA, Zimmermann IR, Naves LA. Long-term real-life outcomes in a georeferenced cohort of acromegalic patients in Brazil. *Endocrine.* 2020;68(2):390–8.
33. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):101–22, viii.
34. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):555–74.
35. Taslipinar A, Bolu E, Kebapcilar L, Sahin M, Uckaya G, Kutlu M. Insulin-like growth factor-1 is essential to the increased mortality caused by excess growth hormone: a case of thyroid cancer and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with pituitary acromegaly. *Med Oncol.* 2009;26(1):62–6.
36. Asa SL, Kovacs KT, Melmed S. Functional anatomy of the hypothalamic pituitary axis. *Em: The pituitary.* 2. ed Malden: Blackwell Science; 2002. p. 3–44.
37. Akirov A, Asa SL, Amer L, Shimon I, Ezzat S. The clinicopathological spectrum of acromegaly. *J Clin Med.* 2019;8(11):1962.
38. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(3):432–5.
39. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999;2(1):29–41.
40. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LAD, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, et al. Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(2):91–105.
41. Crisafulli S, Luxi N, Sultana J, Fontana A, Spagnolo F, Giuffrida G, et al. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(2):251–63.
42. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26(4):481–512.
43. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore).* 1994;73(5):233–40.

44. Melmed S. Acromegaly. Em: The pituitary. 2. ed Malden: Blackwell Science; 2002. p. 419–54.
45. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, Bertherat J, Syro LV, Raverot G, et al. Clinical biology of the pituitary adenoma. *Endocr Rev.* 2022;43(6):1003–37.
46. Melmed S, Katznelson L. Causes and clinical manifestations of acromegaly [Internet]. UpToDate. Waltham; 2023 [capturado em 17 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-clinical-manifestations-of-acromegaly>.
47. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(1):95–102.
48. Andela CD, Scharloo M, Pereira AM, Kaptein AA, Biermasz NR. Quality of life (QoL) impairments in patients with a pituitary adenoma: a systematic review of QoL studies. *Pituitary.* 2015;18(5):752–76.
49. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5(1):17–9.
50. Webb SM. Quality of life in acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2006;83(3–4):224–9.
51. Roerink SHPP, Wagenmakers MAEM, Wessels JF, Sterenborg RBTM, Smit JW, Hermus ARMM, et al. Persistent self-consciousness about facial appearance, measured with the Derriord appearance scale 59, in patients after long-term biochemical remission of acromegaly. *Pituitary.* 2015;18(3):366–75.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da acromegalia. Brasília: CONITEC; 2019. (Relatório de recomendação). Report No.: 414.
53. Chanson P. Les conséquences de l’acromégalie. Cachan: Éditions Médicales Internationales; 2001.
54. Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Clemmons D, Frohman LA, et al. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(12):1242–7.
55. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21(3):597–614.
56. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1509–17.
57. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(11):3223–6.

58. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):2929–34.
59. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):2935–41.
60. Renehan AG, O’Connell J, O’Halloran D, Shanahan F, Potten CS, O’Dwyer ST, et al. Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2003;35(11–12):712–25.
61. Sata A, Ho KKY. Growth hormone measurements in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary.* 2007;10(2):165–72.
62. Boguszewski CL. O laboratório no diagnóstico e seguimento da acromegalia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2002;46(1):34–44.
63. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3537–42.
64. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):526–9.
65. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3141–8.
66. Lesén E, Granfeldt D, Houchard A, Dinét J, Berthon A, Olsson DS, et al. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):203–12.
67. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(5):645–55.
68. Matsubayashi K, Kawakami K. Prevalence, incidence, comorbidities, and treatment patterns among Japanese patients with acromegaly: a descriptive study using a nationwide claims database. *Endocr J.* 2020;67(10):997–1006.
69. Guo X, Wang K, Yu S, Gao L, Wang Z, Zhu H, et al. Patient characteristics, diagnostic delays, treatment patterns, treatment outcomes, comorbidities, and treatment costs of acromegaly in china: a nationwide study. *Front Endocrinol.* 2020;11:610519.
70. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4072–7.

71. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery*. 2001;48(6):1239–43; discussion 1244–1245.
72. Placzek H, Xu Y, Mu Y, Begelman SM, Fisher M. Clinical and economic burden of commercially insured patients with acromegaly in the United States: a retrospective analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(12):1106–12.
73. Mercado M, Abreu C, Vergara-López A, González-Virla B, Espinosa-de-Los-Monteros A-L, Sosa-Eroza E, et al. Surgical and pharmacological outcomes in acromegaly: real-life data from the mexican acromegaly registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):dgaa664.
74. Netuka D, Májovský M, Masopust V, Belšán T, Marek J, Kršek M, et al. Intraoperative magnetic resonance imaging during endoscopic transsphenoidal surgery of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *World Neurosurg*. 2016;91:490–6.
75. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: a consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):667–78.
76. Vale W, Vaughan J, Yamamoto G, Spiess J, Rivier J. Effects of synthetic human pancreatic (tumor) GH releasing factor and somatostatin, triiodothyronine and dexamethasone on GH secretion in vitro. *Endocrinology*. 1983;112(4):1553–5.
77. Murray RD, Kim K, Ren S-G, Chelly M, Umehara Y, Melmed S. Central and peripheral actions of somatostatin on the growth hormone-IGF-I axis. *J Clin Invest*. 2004;114(3):349–56.
78. Saveanu A, Gunz G, Dufour H, Caron P, Fina F, Ouafik L, et al. Bim-23244, a somatostatin receptor subtype 2- and 5-selective analog with enhanced efficacy in suppressing growth hormone (GH) from octreotide-resistant human GH-secreting adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):140–5.
79. Ben-Shlomo A, Wawrowsky KA, Proekt I, Wolkenfeld NM, Ren S-G, Taylor J, et al. Somatostatin receptor type 5 modulates somatostatin receptor type 2 regulation of adrenocorticotropin secretion. *J Biol Chem*. 2005;280(25):24011–21.
80. Ren S-G, Taylor J, Dong J, Yu R, Culler MD, Melmed S. Functional association of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in inhibiting human growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4239–45.
81. Shimon I, Yan X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest*. 1997;100(9):2386–92.
82. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3013–8.

83. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):2957–68.
84. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang T-C, Chervin A, Farrall AJ, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(6):859–68.
85. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1500–8.
86. Sharma K, Patel YC, Srikant CB. Subtype-selective induction of wild-type p53 and apoptosis, but not cell cycle arrest, by human somatostatin receptor 3. *Mol Endocrinol Baltim Md.* 1996;10(12):1688–96.
87. Sharma K, Patel YC, Srikant CB. C-terminal region of human somatostatin receptor 5 is required for induction of Rb and G1 cell cycle arrest. *Mol Endocrinol Baltim Md.* 1999;13(1):82–90.
88. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327–35.
89. Pfizer. Dostinex: cabergoline tablets [Internet]. New York: FDA; 2019 [capturado em 17 jun. 2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020664s017lbl.pdf.
90. Pfizer. Somavert: pegvisomant [Internet]. New York: FDA; 2019 [capturado em 17 jun. 2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021106s064lbl.pdf.
91. Pfizer. Somavert: summary of product characteristics [Internet]. London: EMA; 2022 [capturado em 17 jun. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/somavert-epar-product-information_en.pdf.
92. Ma L, Luo D, Yang T, Wu S, Li M, Chen C, et al. Combined therapy of somatostatin analogues with pegvisomant for the treatment of acromegaly: a meta-analysis of prospective studies. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):126.
93. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet Lond Engl.* 2001;358(9295):1754–9.
94. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Pegvisomanto para acromegalia. Brasília: CONITEC; 2018. (Relatório de recomendação). Report No.: 348.

95. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Pegvisomanto para o tratamento da acromegalia. Brasília: CONITEC; 2013. (Relatório de recomendação).
96. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Pegvisomanto para acromegalia. Brasília: CONITEC; 2015. (Relatório de recomendação). Report No.: 149.
97. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JAH. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1239–45.
98. Jallad RS, Musolino NR, Kodaira S, Cescato VA, Bronstein MD. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(2):310–5.
99. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):800–4.
100. Castinetti F, Taieb D, Kuhn J-M, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4483–8.
101. Brown RJ, Adams JJ, Pelekanos RA, Wan Y, McKinstry WJ, Palethorpe K, et al. Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer. *Nat Struct Mol Biol.* 2005;12(9):814–21.
102. Guo X, Wang K, Yu S, Gao L, Wang Z, Zhu H, et al. Quality of life and its determinants in patients with treated acromegaly: a cross-sectional nationwide study in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):211–25.
103. Gheorghiu ML. Updates in the outcomes of radiation therapy for Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(2):101514.
104. Hannon MJ, Barkan AL, Drake WM. The role of radiotherapy in acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):42–9.
105. Colao A, Grasso LFS, Di Cera M, Thompson-Leduc P, Cheng WY, Cheung HC, et al. Association between biochemical control and comorbidities in patients with acromegaly: an Italian longitudinal retrospective chart review study. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(4):529–38.
106. 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.
107. Wu T-E, Lin H-D, Lu R-A, Wang M-L, Chen R-L, Chen H-S. The role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in the mortality of patients with acromegaly after trans-

- sphenoidal surgery. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc*. 2010;20(6):411–5.
108. Novartis Pharma. Signifor [bula profissional] [Internet]. São Paulo: Novartis; 2021 [capturado em 7 ago. 2022]. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-SIGNIFOR-LP-Po-para-suspensao-injetavel-Medico.pdf>.
 109. Rohatgi A. WebPlotDigitizer: extract data from plots, images, and maps [Internet]. San Francisco, California, USA; 2019 [capturado em 7 jun. 2020]. Disponível em: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>.
 110. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019;22(4):153–60.
 111. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. 2015 [capturado em 3 out. 2020]. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.
 112. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
 113. The Joanna Briggs Institute. Critical appraisal checklist for case series [Internet]. Adelaide: JBI; 2017 [capturado em 6 jun. 2020]. Disponível em: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf.
 114. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, organizadores. GRADE handbook [Internet]. 2013 [capturado em 25 abr. 2020]. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
 115. Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S, Colao A, Sheppard M, Gu F, et al. Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study. *BMC Endocr Disord*. 2016;16(1):16.
 116. Colao A, Bronstein MD, Brue T, De Marinis L, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the Phase III PAOLA study. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):583.
 117. Petersenn S, Bollerslev J, Arafat AM, Schopohl J, Serri O, Katznelson L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of pasireotide LAR in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, open-label, phase I study. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(11):1308–17.
 118. Gadelha M, Bex M, Colao A, Pedroza García EM, Poiana C, Jimenez-Sanchez M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of switching to pasireotide in patients with acromegaly inadequately controlled with first-generation somatostatin analogs. *Front Endocrinol*. 2020;10:931.

119. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):875–84.
120. Fleseriu M, Rusch E, Geer EB. Safety and tolerability of pasireotide long-acting release in acromegaly—results from the acromegaly, open-label, multicenter, safety monitoring program for treating patients who have a need to receive medical therapy (ACCESS) study. *Endocrine*. 2017;55(1):247–55.
121. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):791–9.
122. Tahara S, Murakami M, Kaneko T, Shimatsu A. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism: results from a multicenter, open-label, randomized, phase 2 study. *Endocr J*. 2017;64(7):735–47.
123. Webb SM, Prieto L, Badia X, Albareda M, Catalá M, Gaztambide S, et al. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):251–8.
124. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement ¹ †. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):526–9.
125. Leon-Carrion J, Martin-Rodriguez JF, Madrazo-Atutxa A, Soto-Moreno A, Venegas-Moreno E, Torres-Vela E, et al. Evidence of cognitive and neurophysiological impairment in patients with untreated naive acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4367–79.
126. U. S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events. Version 3.0 [Internet]. Washington: NCI; 2006 [capturado em 29 jun. 2023]. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
127. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S62–9.
128. Trepp R, Everts R, Stettler C, Fischli S, Allemann S, Webb SM, et al. Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(1):103–10.
129. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933–51.

130. Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2(1):13.
131. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen Mf, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20(10):1727–36.
132. The Joanna Briggs Institute. Checklist for quasi-experimental studies: non-randomized experimental studies [Internet]. JBI; 2017 [capturado em 25 abr. 2020]. Disponível em: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Quasi-Experimental_Appraisal_Tool2017_0.pdf.
133. Lasolle H, Ferriere A, Vasiljevic A, Eimer S, Nunes M-L, Tabarin A. Pasireotide-LAR in acromegaly patients treated with a combination therapy: a real-life study. *Endocr Connect*. 2019;8(10):1383–94.
134. Gadelha M, Marques NV, Fialho C, Scaf C, Lamback E, Antunes X, et al. Long-term efficacy and safety of pasireotide in patients with acromegaly: 14 years' single-center real-world experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;dgad378.
135. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
136. Shanik MH, Cao PD, Ludlam WH. Historical response rates of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly: a systematic review. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2016;22(3):350–6.
137. Leonart LP, Ferreira VL, Tonin FS, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Medical treatments for acromegaly: a systematic review and network meta-analysis. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2018;21(7):874–80.
138. Mondin A, Manara R, Voltan G, Tizianel I, Denaro L, Ferrari M, et al. Pasireotide-induced shrinkage in GH and ACTH secreting pituitary adenoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2022;13:935759.
139. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, Mohideen P, Colao A, Abs R, et al. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2781–9.
140. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2. ed. Brasília: MS; 2014.
141. An Z, Lei T, Duan L, Hu P, Gou Z, Zhang L, et al. Efficacy and safety of lanreotide autogel compared with lanreotide 40 mg prolonged release in Chinese patients with active acromegaly: results from a phase 3, prospective, randomized, and open-label study (LANTERN). *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):57.

142. Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):533–40.
143. Colao A, Pivonello R, Grasso LFS, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, et al. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):713–21.
144. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4216–23.
145. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas completas de mortalidade [Internet]. 2021 [capturado em 17 maio. 2023]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>.
146. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(1):59–71.
147. Liu S, Adelman DT, Xu Y, Sisco J, Begelman SM, Webb SM, et al. Patient-centered assessment on disease burden, quality of life, and treatment satisfaction associated with acromegaly. *J Investig Med*. 2018;66(3):653–60.
148. Kyriakakis N, Lynch J, Gilbey SG, Webb SM, Murray RD. Impaired quality of life in patients with treated acromegaly despite long-term biochemically stable disease: results from a 5-years prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(6):806–15.
149. Gupta T, Chatterjee A. Modern radiation therapy for pituitary adenoma: review of techniques and outcomes. *Neurol India*. 2020;68(Supplement):S113–22.
150. Whittington MD, Munoz KA, Whalen JD, Ribeiro-Oliveira A, Campbell JD. Economic and clinical burden of comorbidities among patients with acromegaly. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc*. 2021;59:101389.
151. Shirowa T, Noto S, Fukuda T. Japanese population norms of EQ-5D-5L and health utilities index mark 3: disutility catalog by disease and symptom in community settings. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2021;24(8):1193–202.
152. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Cilgavimabe + tixagevimabe para profilaxia pré-exposição à Covid- 19, em indivíduos adultos e pediátricos (com 12 anos de idade ou mais, pesando pelo menos 40 kg): relatório de recomendação. Brasília: CONITEC; 2022. (764).
153. Nilson EAF, Andrade RDCS, Brito DAD, Michele Lessa De O. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. *Rev Panam Salud Pública*. 2020;44:1.

154. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2014;17(1):5–14.
155. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2012;28(7):1223–38.
156. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. [Avaliação de microdados] [Internet]. TabNet. Brasília; 2022 [capturado em 14 jul. 2023]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/>.
157. U. S. Food & Drug Administration. Table of surrogate endpoints that were the basis of drug approval or licensure [Internet]. Center for Drug Evaluation and Research. Washington: FDA; 2022 [capturado em 19 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>.
158. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med.* 1987;317(3):141–5.
159. Marques NV, Wildemberg LEA, Gadelha MR. Long-term, real-world experience of pasireotide dose reduction in patients with acromegaly [published online ahead of print, 2023 Aug 1]. *Endocr Connect.* 2023;EC-23-0155.

Apêndice 1: Referências excluídas após leitura do artigo completo.

Tabela 1: Referências excluídas após leitura do artigo completo na revisão sistemática de estudos clínicos.

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Sem autor, 2016 ¹	Pasireotide (SIGNIFOR) in acromegaly. After treatment failure: better than pegvisomant	Delineamento
Badia, 2012 ²	Improvements in health-related quality of life in acromegaly with pasireotide lar and octreotide lar: Results from a large, randomized, double-blind phase III trial	Dados duplicados
Bronstein, 2012 ³	Pasireotide LAR is significantly more effective than octreotide LAR at providing biochemical control in patients with acromegaly: Results of a 12-month randomized, double-blind, multicenter, phase III study	Dados duplicados
Chang, 2016 ⁴	Serial follow-up of presurgical treatment using pasireotide long-acting release with or without octreotide long-acting release for naïve active acromegaly	População
Colao, 2013 ⁵	Pasireotide LAR and octreotide LAR normalize prolactin levels in patients with acromegaly and hyperprolactinemia: Results from a randomized, double-blind, 12-month, phase III Study	População
Colao, 2014 ⁶	Phase III, multicenter, randomized study (PAOLA) demonstrating that pasireotide LAR has superior efficacy over octreotide LAR and lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly	Dados duplicados
Colao, 2015 ⁷	Metformin-based oral antidiabetic therapy is effective at controlling hyperglycemia associated with pasireotide in patients with acromegaly	Dados duplicados
Colao, 2015 ⁸	Efficacy and safety of pasireotide long-acting release (LAR) in patients with inadequately-controlled acromegaly treated with first-generation somatostatin analogues (SSA): U study design of a phase IIIb open-label, single arm trial	Delineamento
Coopmans, 2018 ⁹	Efficacy and safety of switching to pasireotide LAR monotherapy or in combination with pegvisomant in acromegaly patients controlled with combination therapy of first-generation somatostatin analogues and pegvisomant (PAPE Study): A prospective, open-label 48-week study	População
Farrall, 2010 ¹⁰	Long-term treatment of acromegaly with pasireotide (SOM230): Results from a Phase II extension study	População
Fleseriu, 2012 ¹¹	Switching patients with acromegaly from octreotide LAR to pasireotide LAR improves biochemical control: Crossover extension to a randomized, double-blind, multicenter, phase III study	Dados duplicados
Fleseriu, 2014 ¹²	Pasireotide LAR provides superior efficacy over octreotide LAR and lanreotide ATG in patients with inadequately	Dados duplicados

	controlled acromegaly: A phase III, multicenter, randomized study (PAOLA)	
Fleseriu, 2016¹³	Safety and tolerability of pasireotide long-acting release in acromegaly-results from the acromegaly, open-label, multi-center, safety monitoring program for treating patients who have need to receive medical therapy (ACCESS) study	Dados duplicados
Freda, 2013¹⁴	Improvement of biochemical control in patients with acromegaly switched from octreotide LAR to Pasireotide LAR: Crossover extension to a double-blind, multicenter, randomized, phase iii study	Dados duplicados
Gadelha, 2015¹⁵	Biochemical control is maintained with pasireotide lar in patients with acromegaly: Results from the extension of a randomized phase iii study (PAOLA)	Dados duplicados
Gadelha, 2015¹⁶	Proactive monitoring and early intervention in the management of pasireotide-induced hyperglycemia: Lessons from the phase III, 24-week paola study	Dados duplicados
Gadelha, 2017¹⁷	Long-acting pasireotide provides clinical benefit in patients with acromegaly: Results from a 30-month analysis of the phase 3 PAOLA study	Dados duplicados
Geer, 2015¹⁸	An acromegaly, open-label, multi-center, safety monitoring program for treating patients with SOM230 (pasireotide) LAR who have need to receive medical therapy (access)-interim analysis results	Dados duplicados
Glamocak, 2014¹⁹	An acromegaly, open-label, multi-center, safety monitoring program for treating patients with SOM230 (pasireotide) LAR who have need to receive medical therapy (ACCESS)	Delineamento
Lasolle, 2019²⁰	Pasireotide-LAR in acromegaly patients treated with a combination therapy: a real-life study	Delineamento
Ma, 2005²¹	Pharmacokinetic-pharmacodynamic comparison of a novel multiligand somatostatin analog, SOM230, with octreotide in patients with acromegaly	Desfecho
Muhammad, 2017²²	Efficacy and safety of switching to pasireotide lar alone or in combination with pegvisomant in acromegaly patients controlled with combination treatment of first-generation somatostatin analogues and weekly pegvisomant (pape study): A prospective open-label 48 week study, preliminary results 24 weeks	População
Muhammad, 2018²³	Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Controlled With Pegvisomant and First-Generation Somatostatin Analogues (PAPE Study)	População
Muhammad, 2018²⁴	Efficacy and Safety of switching to Pasireotide in Acromegaly Patients controlled with Pegvisomant and Somatostatin Analogues: PAPE extension study	População
Naves, 2012²⁵	Pasireotide LAR improves health-related quality of life and signs and symptoms in patients with acromegaly: Results of a 12-month randomized, double-blind, multicenter, phase III study	Dados duplicados

Petterssen, 2010²⁶	Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial	Intervenção
Petterssen, 2014²⁷	Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, Phase II extension study	População
Schmid, 2014²⁸	Exploratory data evaluating the effect of pasireotide on GH, IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-3, HbA1c and glucose in patients with inadequately controlled acromegaly enrolled in a 24-week study (PAOLA)	Desfecho
Schmid, 2016²⁹	Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly	Desfecho
Shen, 2014³⁰	Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of pasireotide LAR and octreotide LAR support the efficacy results of a randomized, double-blind, Phase III study in patients with medically naïve acromegaly	Desfecho
Shen, 2015³¹	Analysis of pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) data for efficacy and safety from a randomized phase III study of pasireotide LAR in patients with acromegaly inadequately controlled on first-generation somatostatin analogs (SSA)	Desfecho
Sheppard, 2012³²	Pasireotide lar and octreotide LAR maintain biochemical control in patients with acromegaly: Extension phase of a 12-month randomized, double-blind, multicenter, phase III study	Dados duplicados
Sheppard, 2013³³	Inhibition of GH and IGF-1 is maintained with pasireotide LAR and octreotide LAR in patients with acromegaly: 12-month extension phase of a double-blind, multicenter, randomized, phase III study	População
Sheppard, 2015³⁴	Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study	População
Stelmachowska-Banaś, 2022³⁵	Real-world experience with pasireotide-LAR in resistant acromegaly: a single center 1-year observation	Delineamento
van der Hoek, 2004³⁶	A single-dose comparison of the acute effects between the new somatostatin analog SOM230 and octreotide in acromegalic patients	Intervenção
van der Hoek, 2005³⁷	The somatostatin analogue SOM230, compared with octreotide, induces differential effects in several metabolic pathways in acromegalic patients	Intervenção
Gadelha, 2023³⁸	Long-term Efficacy and Safety of Pasireotide in Patients With Acromegaly: 14 Years of Single-Center Real-World Experience	Delineamento
Wolf, 2022³⁹	Impairment in insulin secretion without changes in insulin resistance explains hyperglycemia in patients with acromegaly treated with pasireotide LAR	Delineamento

Fonte: elaboração própria.

Tabela 2: Referências excluídas após leitura do artigo completo na revisão sistemática de revisões sistemáticas.

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Chiloiro, 2022 ⁴⁰	Second line treatment of acromegaly: Pasireotide or Pegvisomant?	Delineamento
Shanik, 2016 ⁴¹	Historical response rates of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly: A systematic review.	Intervenção

Referências

1. Pasireotide (Signifor®) in acromegaly. *Prescrire Int.* 2016;25(168):38–9.
2. Badia X, Forsythe A, Nelson LM, Coles TM, Mcleod LD, Webb SM. PDB63 improvements in health-related quality of life in acromegaly with pasireotide LAR and octreotide LAR: results from a large, randomized, double-blind phase III trial. *Value Health.* 2012;15(7):A505.
3. Bronstein MD, Sheppard M, Freda P, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, et al. Pasireotide LAR is significantly more effective than octreotide LAR at providing biochemical control in patients with acromegaly: Results of a 12-month randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *Endocr Rev.* 2012;33(3).
4. Chang J-S, Tseng H-M, Chang T-C. Serial follow-up of presurgical treatment using pasireotide long-acting release with or without octreotide long-acting release for naïve active acromegaly. *J Formosa Med Ass.* 2016;115(6):475–80.
5. Colao A, Bronstein MD, Gu F, Reséndiz KH, Ruffin M, Chen Y, et al. Pasireotide LAR and octreotide LAR normalize prolactin levels in patients with acromegaly and hyperprolactinemia: Results from a randomized, double-blind, 12-month, phase III Study. *Endocr Rev.* 2013;34(3 Suppl. 1).
6. Colao A, Bronstein MD, Brue T, Coculescu MG, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Phase III, multicenter, randomized study (PAOLA) demonstrating that pasireotide LAR has superior efficacy over octreotide LAR and lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocr Rev.* 2014;35(Suppl. 3).
7. Colao A, Gu F, Gadelha MR, Van Der Lely AJ, Fleseriu M, Passos V, et al. Metformin-based oral antidiabetic therapy is effective at controlling hyperglycemia associated with pasireotide in patients with acromegaly. *Endocr Rev.* 2015;36(Suppl. 2).
8. Colao A, Pedroncelli AM, Kandra A, Reséndiz KH, Gadelha MR. Efficacy and safety of pasireotide long-acting release (LAR) in patients with inadequately-controlled acromegaly treated with first-generation somatostatin analogues (SSA): U study design of a phase IIIb open-label, single arm trial. *Endocr Rev.* 2015;36(Suppl. 2).

9. Coopmans EC, Muhammad A, Janssen J, Lely Van Der AJ, Neggers SJCMM. Efficacy and safety of switching to pasireotide LAR monotherapy or in combination with pegvisomant in acromegaly patients controlled with combination therapy of first-generation somatostatin analogues and pegvisomant (PAPE Study): A prospective, open-label 48-week study. *Endocr Rev.* 2018;39(2 Suppl. 1).
10. Farrall A, Ruffin M, Wetli-Hermosillo K, Petersenn S. Long-term treatment of acromegaly with pasireotide (SOM230): results from a phase II extension study. *Endocrine Abstracts.* 2010;22:P645.
11. Fleseriu M, Sheppard M, D Bronstein M, Freda P, Gu F, Shen C-C, et al. Switching patients with acromegaly from octreotide LAR to pasireotide LAR improves biochemical control: Crossover extension to a randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *Endocr Rev.* 2012;33(3).
12. Fleseriu M, Gadelha M, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Guitelman M, et al. Pasireotide LAR provides superior efficacy over octreotide LAR and lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly: A phase III, multicenter, randomized study (PAOLA). *Growth Horm IGF Res.* 2014;24((Fleseriu M.) Northwest Pituitary Center, Departments of Medicine and Neurological Surgery, Oregon Health Science University, Portland, United States):S20–1.
13. Fleseriu M, Rusch E, Warsi G, Geer EB. Safety and tolerability of pasireotide long-acting release in acromegaly-results from the acromegaly, open-label, multi-center, safety monitoring program for treating patients who have need to receive medical therapy (ACCESS) study. *Endocr Rev.* 2016;37(2 Suppl. 1).
14. Freda PU, Fleseriu M, Van Der Lely AJ, Colao A, Sheppard MC, Gu F, et al. Improvement of biochemical control in patients with acromegaly switched from octreotide LAR to Pasireotide LAR: Crossover extension to a double-blind, multicenter, randomized, phase III study. *Endocr Rev.* 2013;34(3 Suppl. 1).
15. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu MGR, De Marinis L, Fleseriu M, et al. Biochemical control is maintained with pasireotide lar in patients with acromegaly: Results from the extension of a randomized phase iii study (PAOLA). *Endocr Rev.* 2015;36(Suppl. 2).
16. Gadelha MR, Brue T, Fleseriu M, Shimon I, Reséndiz KH, Kandra A, et al. Proactive monitoring and early intervention in the management of pasireotide-induced hyperglycemia: Lessons from the phase III, 24-week paola study. *Endocr Rev.* 2015;36(Suppl. 2).
17. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, De Marinis L, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Long-acting pasireotide provides clinical benefit in patients with acromegaly: Results from a 30-month analysis of the phase 3 PAOLA study. *Endocr Rev.* 2017;38(3 Suppl. 1).
18. Geer EB, Glamocak A, Warsi G, Chang W, Chari D, Ludlam WH. An acromegaly, open-label, multi-center, safety monitoring program for treating patients with SOM230

(pasireotide) LAR who have need to receive medical therapy (access)-interim analysis results. *Endocr Rev.* 2015;36(Suppl. 2).

19. Glamocak A, Warsi G, Zimmermann L, Ludlam WH. An acromegaly, open-label, multicenter, safety monitoring program for treating patients with SOM230 (pasireotide) LAR who have need to receive medical therapy (ACCESS). *Endocr Rev.* 2014;35(Suppl. 3).
20. Lasolle H, Ferriere A, Vasiljevic A, Eimer S, Nunes M-L, Tabarin A. Pasireotide-LAR in acromegaly patients treated with a combination therapy: a real-life study. *Endocr Connect.* 2019;8(10):1383–94.
21. Ma P, Wang Y, Vanderhoek J, Nedelman J, Schran H, Tran L, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic comparison of a novel multiligand somatostatin analog, SOM230, with octreotide in patients with acromegaly. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(1):69–80.
22. Muhammad A, Van Der Lely AJ, Janssen JAMJL, Neggers SJMM. Efficacy and safety of switching to pasireotide lar alone or in combination with pegvisomant in acromegaly patients controlled with combination treatment of first-generation somatostatin analogues and weekly pegvisomant (pape study): A prospective open-label 48 week study, preliminary results 24 weeks. *Endocr Rev.* 2017;38(3 Suppl. 1).
23. Muhammad A, Van Der Lely AJ, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, et al. Efficacy and safety of switching to pasireotide in patients with acromegaly controlled with pegvisomant and first-generation somatostatin analogues (PAPE Study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):586–95.
24. Muhammad A, Coopmans EC, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, et al. Efficacy and safety of switching to pasireotide in acromegaly patients controlled with pegvisomant and somatostatin analogues: PAPE extension study. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(5):269–77.
25. Naves L, Serri O, Minuto F, Pronin V, Chervin A, Ludlam WH, et al. Pasireotide LAR improves health-related quality of life and signs and symptoms in patients with acromegaly: Results of a 12-month randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *Endocr Rev.* 2012;33(3).
26. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, Mohideen P, Colao A, Abs R, et al. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2781–9.
27. Petersenn S, Farrall AJ, Block C, Melmed S, Schopohl J, Caron P, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, Phase II extension study. *Pituitary.* 2014;17(2):132–40.
28. Schmid HA, Brue T, Colao A, Gadelha M, Shimon I, Kapur K, et al. Exploratory data evaluating the effect of pasireotide on GH, IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-3, HbA1c and glucose in patients with inadequately controlled acromegaly enrolled in a 24-week study (PAOLA). *Endocr Rev.* 2014;35(Suppl. 3).

29. Schmid HA, Brue T, Colao A, Gadelha MR, Shimon I, Kapur K, et al. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine*. 2016;53(1):210–9.
30. Shen G, Darstein C, Reséndiz KH, Wang Y, Hu K. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of pasireotide LAR and octreotide LAR support the efficacy results of a randomized, double-blind, Phase III study in patients with medically naïve acromegaly. *Endocr Rev*. 2014;35(Suppl. 3).
31. Shen G, Darstein C, Reséndiz KH, Hu K. Analysis of pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) data for efficacy and safety from a randomized phase III study of pasireotide LAR in patients with acromegaly inadequately controlled on first-generation somatostatin analogs (SSA). *Endocr Rev*. 2015;36(Suppl. 2).
32. Sheppard M, Gadelha M, D Bronstein M, Freda P, Gu F, Shen C-C, et al. Pasireotide lar and octreotide LAR maintain biochemical control in patients with acromegaly: Extension phase of a 12-month randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *Endocr Rev*. 2012;33(3).
33. Sheppard MC, Bronstein MD, Freda PU, Serri O, De Marinis L, Naves LA, et al. Inhibition of GH and IGF-1 is maintained with pasireotide LAR and octreotide LAR in patients with acromegaly: 12-month extension phase of a double-blind, multicenter, randomized, phase III study. *Endocr Rev*. 2013;34(3 Suppl. 1).
34. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, Serri O, De Marinis L, Naves L, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Pituitary*. 2015;18(3):385–94.
35. Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I, Tomasik A, Zgliczyński W. Real-world experience with pasireotide-LAR in resistant acromegaly: a single center 1-year observation. *Pituitary*. 2022;25(1):180–90.
36. Van Der Hoek J, De Herder WW, Feelders RA, Van Der Lely A-J, Uitterlinden P, Boerlin V, et al. A single-dose comparison of the acute effects between the new somatostatin analog SOM230 and octreotide in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):638–45.
37. Van Der Hoek J, Van Der Lelij A-J, Feelders RA, De Herder WW, Uitterlinden P, Poon KW, et al. The somatostatin analogue SOM230, compared with octreotide, induces differential effects in several metabolic pathways in acromegalic patients. *Clin Endocrinol*. 2005;63(2):176–84.
38. Gadelha M, Marques NV, Fialho C, Scaf C, Lamback E, Antunes X, et al. Long-term efficacy and safety of pasireotide in patients with acromegaly: 14 years of single-center real-world experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;dgad378.
39. Wolf P, Dormoy A, Maione L, Salenave S, Young J, Kamenický P, et al. Impairment in insulin secretion without changes in insulin resistance explains hyperglycemia in

patients with acromegaly treated with pasireotide LAR. *Endocr Connect.* 2022;11(12):e220296.

40. Chiloiro S, Bianchi A, Giampietro A, Pontecorvi A, Raverot G, Marinis LD. Second line treatment of acromegaly: Pasireotide or Pegvisomant? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022;36(6):101684.
41. Shanik MH, Cao PD, Ludlam WH. Historical response rates of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly: a systematic review. *Endocr Pract.* 2016;22(3):350–6.