



Brasília, DF | março de 2024

Relatório de recomendação

MEDICAMENTO

PAMOATO DE PASIREOTIDA
NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM ACROMEGALIA

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo

Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Nuclimad do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (UATS) / HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO

CRUZ (HAOC) - UATS/HAOC

Perspectiva do paciente

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Monitoramento do horizonte tecnológico

Thaís Conceição Borges CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Informações sobre patentes

Munique Goncalves Guimaraes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da

Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Lista de tabelas

Tabela 1 - Principais características dos estudos incluídos.	26
Tabela 2 - Componentes da questão de pesquisa.....	37
Tabela 3 - Principais características dos modelos	43
Tabela 4 - Probabilidades de transição em três meses (primeira avaliação da árvore de decisão).....	43
Tabela 5 - Frequência dos eventos adversos relacionados às intervenções.....	44
Tabela 6 - Probabilidades atribuídas às comorbidades decorrentes da acromegalia.....	45
Tabela 7 - Valores de utilidade de acordo com o controle bioquímico da doença	45
Tabela 8 - Desutilidade relacionada a comorbidades.	46
Tabela 9 - Desutilidade relacionada a eventos adversos	46
Tabela 10 - Custo mensal com as intervenções.	47
Tabela 11 - Custos com monitoramento clínico	48
Tabela 12 - Custos dos eventos adversos	49
Tabela 13 - Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística e determinística univariada	51
Tabela 14 - Avaliação do custo-utilidade incremental da pasireotida, comparada a cuidados usuais.	52
Tabela 15 - Resultados da análise de sensibilidade determinística.	52
Tabela 16 - Análise de sensibilidade determinística univariada	53
Tabela 17 - Resultados da análise de sensibilidade probabilística	54
Tabela 18 - Custo dos medicamentos.	62
Tabela 19 - Custos de acompanhamento.....	63
Tabela 20 - Razão de custo-efetividade incremental: pasireotida vs cuidado padrão	65
Tabela 21 - Razão de custo-efetividade incremental: pasireotida vs lanreotida.....	66
Tabela 22 - Razão de custo-efetividade incremental: pasireotida vs octreotida.....	67
Tabela 23 - Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação de pasireotida	68
Tabela 24 - População alvo, taxa de adoção da pasireotida, população estimada em início de tratamento e que permanece em uso de pasireotida, entre 2024 e 2028	69
Tabela 25 - Proporção de pacientes em uso, e custos mensais e anuais com cada tratamento	70
Tabela 26 - Custos de tratamento considerando a aquisição de pasireotida por meio de importação direta (sem imposto).....	71
Tabela 27 - Custos estimados no cenário atual, sem a incorporação da pasireotida	71
Tabela 28 - Custos estimados no cenário alternativo, com a incorporação da pasireotida	71
Tabela 29 - Estimativa do impacto orçamentário no cenário base	72
Tabela 30 - Estimativa do impacto orçamentário nos cenários avaliados na análise de sensibilidade	72
Tabela 31 - Estimativa da população elegível (demanda interna).	73
Tabela 32 - Market share: cenário referência (demanda interna).	74
Tabela 33 - Market share: cenário proposto (demanda interna).	74
Tabela 34 - Resultado da análise de impacto orçamentário (análise principal da demanda interna).	74
Tabela 35 - Resultado da análise de impacto orçamentário (análise complementar da demanda interna).	75

Lista de quadros

Quadro 1 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	17
Quadro 2 - Preço da tecnologia	19
Quadro 3 - Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo demandante em comparação ao NATS.....	20
Quadro 4 - Estratégia de busca nas plataformas consultadas.....	22
Quadro 5 - Avaliação da qualidade da evidência	34
Quadro 6 - Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfecho] e study types [tipos de estudos])	36
Quadro 7 - Características do modelo de análise de custo-efetividade	59
Quadro 8 - Probabilidades de transição: análise 1	61
Quadro 9 - Probabilidades de transição: análise 2	61
Quadro 10 - Posologia dos medicamentos.	62
Quadro 11 - Tecnologia em desenvolvimento para tratamento acromegalia.....	79

Lista de figuras

Figura 1 - Fluxograma do processo de elegibilidade.	25
Figura 2 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.	28
Figura 3 - Proposta do demandante de fluxograma terapêutico de acromegalia, considerando a disponibilização da pasireotida	38
Figura 4 - Estrutura do modelo, correspondendo à árvore de decisão nos seis primeiros meses.	40
Figura 5 - Estrutura do modelo, correspondendo ao modelo de Markov a partir do sexto mês	41
Figura 6 - Análise de sensibilidade determinística univariada: variação na razão de custo utilidade incremental	53
Figura 7 - Análise de sensibilidade probabilística – curva de aceitabilidade.....	54
Figura 8 - Plano de custo-efetividade	55
Figura 9 - Modelo de Markov.	60
Figura 10 - Análise probabilística: pasireotida vs cuidado padrão	65
Figura 11 - Análise probabilística: pasireotida vs lanreotida	66
Figura 12 - Análise probabilística: pasireotida vs octreotida	67

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
4.2 Tratamento recomendado	14
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
5.1 Contraindicações	18
5.2 Eventos adversos	18
5.3 Preço proposto para incorporação	18
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante (demanda externa)	19
6.2 Busca e seleção de estudos realizadas pelo NATS (demanda externa)	21
6.3 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS (demanda externa)	25
6.4 Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS (demanda externa)	27
6.5 Efeitos desejáveis da tecnologia	28
6.6 Efeitos indesejáveis da tecnologia	30
6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS (demanda externa)	32
6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	36
6.9 Evidência Clínica (demanda interna)	36
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	37
7.1 Avaliação de custo-efetividade pelo demandante (demanda externa)	37
7.2 Análise crítica de custo-efetividade pelo NATS (demanda externa)	55
7.3 Avaliação econômica realizada pelo NATS (demanda interna)	58
7.4 Análise do impacto orçamentário pelo demandante (demanda externa)	67
7.5. Análise crítica do impacto orçamentário realizada pelo NATS (demanda interna)	72
7.6. Análise de impacto orçamentário realizada pelo NATS (demanda interna)	73
8. PERSPECTIVA DO PACIENTE	75
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	78
10. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	80
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	83
13. REFERÊNCIAS	84

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação da pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia no Sistema Único de Saúde (SUS). O relatório abrange duas demandas, a primeira, interna, originária da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) e a segunda, externa, que corresponde à análise das evidências científicas apresentadas pelo demandante Recordati Rare Diseases® sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do uso de pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia que não responderam ao tratamento cirúrgico (ou com contraindicação para este procedimento) e tratamento farmacológico otimizado, com análogos da somatostatina (octreotida ou lanreotida).

Em relação à demanda interna, foi advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Acromegalia e corresponde à análise de pasireotida para adolescentes e adultos com tumor após cirurgia e sem resposta a análogos da somatostatina de primeira geração. Além disso, especificou-se que a população não deveria ter diagnóstico de diabetes ou, caso diagnosticada, ter a doença controlada.

A análise crítica da demanda externa foi elaborada pelo Nuclimed do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), ao passo que os estudos que compõem a demanda interna foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pamoato de pasireotida.

Indicação: Na demanda externa, a indicação incluiu pacientes que não responderam ao tratamento cirúrgico (ou com contraindicação para este procedimento) e ao tratamento farmacológico otimizado, com análogos da somatostatina (octreotida ou lanreotida). Na demanda interna, a indicação avaliada inclui (i) pacientes com acromegalia, com tumor após cirurgia e sem diabetes, sem resposta a análogos da somatostatina de 1ª geração e (ii) pacientes adolescentes com gigantismo/acromegalia, com tumor após cirurgia e sem diabetes, sem a normalização de fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-1) após 6 meses de tratamento com análogos de somatostatina (ou otimização de dose ou associação com cabergolina).

Demandante: Recordati Rare Diseases® e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS).

Introdução: 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 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 se baseia 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 de 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 radioterapia é uma alternativa adicional, sendo pouco utilizada na prática clínica para esse propósito.

Pergunta (demanda externa): em pacientes com acromegalia que não obtiveram resposta ao tratamento cirúrgico, ou apresentam contraindicação para tal, e ao tratamento farmacológico otimizado com análogos da somatostatina (octreotida ou lanreotida), a administração do pamoato de pasireotida é eficaz, segura e custo-efetiva em comparação com análogos da somatostatina, cabergolina e ausência de tratamento?

Evidências clínicas (demanda externa): Foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados, sendo que 3 deles estavam presentes na análise do demandante externo. Dentre os efeitos desejáveis, a pasireotida aumentou a probabilidade de o paciente atingir resposta bioquímica em comparação ao controle. Ademais, tanto os escores de qualidade de vida como a redução do tamanho tumoral foram melhores com o uso de pasireotida em relação aos outros análogos da somatostatina. Com relação ao perfil de segurança, os eventos adversos mais frequentes foram principalmente diarreia leve a moderada, colestase, cefaleia, hiperglicemia e diabetes. Não houve diferença entre pasireotida e o controle em relação à taxa de ocorrência de evento adverso grave. Em comparação ao controle, pasireotida aumentou a taxa de ocorrência de episódios de hiperglicemia. Em relação à qualidade da evidência, foi considerada moderada para os desfechos resposta bioquímica, tamanho tumoral e eventos adversos gerais; e baixa para os desfechos qualidade de vida, eventos adversos graves e episódios de hiperglicemia. A análise do demandante externo inferiu que os estudos em geral mostram consistência nos resultados, apresentando marcada superioridade da pasireotida frente aos análogos de primeira geração.

Avaliação econômica (demanda externa): Em relação à avaliação econômica, o demandante externo propôs uma análise de custo-utilidade da pasireotida, em comparação a outros

tratamentos de segunda linha, no contexto do SUS. O modelo utilizado pelo demandante 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 análise de custo-utilidade em relação aos cuidados usuais resultou em uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$319.571/QALY. Observa-se que os critérios de resposta bioquímica e periodicidade de acompanhamento clínico adotados pelo demandante divergem do PCDT em alguns pontos. Na análise de sensibilidade determinística foi proposto um cenário alternativo desconsiderando os custos com radioterapia, no qual não ficou claro o racional aplicado no cálculo dos parâmetros desse cenário.

Análise do impacto orçamentário (demanda externa): O impacto orçamentário, apresentado pela demanda externa no período de 5 anos (2024-2028), foi de aproximadamente R\$ 96,2 milhões. Na análise de sensibilidade conduzida pelo demandante, considerou-se que a taxa de adoção equivalente a 100% do ano 1 ao ano 5 está superestimada. O custo anual/paciente em cuidados usuais realizados pelo demandante (R\$64.809,14) foi considerado correto.

Pergunta (demanda interna): a pasireotida é eficaz, efetiva e segura para o tratamento de adultos e adolescentes com gigantismo/acromegalia com tumor após cirurgia, sem resposta a análogos da somatostatina de primeira geração e sem diabetes ou com a doença controlada?

Evidência clínica (demanda interna): É importante ressaltar que embora haja divergência nas populações, a evidência clínica encontrada para demanda interna ou externa é semelhante, uma vez que não foi identificado estudos específicos para indivíduos com tumor após cirurgia.

Avaliação econômica (demanda interna): Em avaliação econômica conduzida pela UATS/HAOC foi identificado que na comparação com cuidado padrão (i.e., octreotida ou lanreotida em alta dose), a pasireotida foi associada a um maior custo e efetividade incremental, com RCEI de R\$ 482.841 para cada AV ganho e R\$ 253.484 para cada QALY ganho. Ao considerar lanreotida apenas (RCEI de R\$ 1,3 milhão por AV ganho e R\$ 698.748 por QALY ganho) ou octreotida apenas (RCEI de R\$ 875.334 por AV ganho e R\$ 459.536 por QALY ganho) as RCEI são maiores. Destaca-se que ainda que a análise tenha sido conduzida em resposta à demanda interna, ela é aplicável para a pergunta proposta pelo demandante externo.

Análise do impacto orçamentário (demanda interna): Em análise de impacto orçamentário conduzida pela UATS/HAOC como resposta à demanda interna, portanto, população elegível diferente da proposta da demanda externa, foi estimado de 657 a 683 indivíduos elegíveis ao ano para lanreotida (5% de difusão no último ano), octreotida (5% de difusão no último ano da análise) ou pasireotida (90% de difusão no último ano da análise). Para essa população e a este *market share* o impacto orçamentário da incorporação de pasireotida seria de R\$ 131,8 milhões acumulado em cinco anos.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública de número 47/2023 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 20/11/2023 a 30/11/2023 e 24 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos. No relato, a participante falou sobre a importância da tecnologia avaliada para a melhoria dos sintomas e incremento da qualidade de vida, de modo que atualmente faz uso da dose mínima do medicamento e seu quadro clínico permanece estável.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foi identificada uma tecnologia potencial para o tratamento da acromegalia, a paltusotina, um agonista não peptídico do receptor de somatostatina tipo 2.

Recomendações internacionais: As agências Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), do Japão, e Haute Autorité de Santé (HAS), da França, apresentam recomendações favoráveis para o uso de pasireotida para a indicação em avaliação. O demandante externo identificou que as agências Scottish Medicines Consortium (SMC), da Escócia, e The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), da Austrália, também recomendam a tecnologia em questão.

Considerações finais: As evidências avaliadas demonstram superioridade da pasireotida em comparação aos análogos de primeira geração em relação à resposta bioquímica, redução do tamanho tumoral e qualidade de vida. O perfil de segurança pode ser considerado adequado, entretanto os episódios de hiperglicemia se constituem em uma preocupação nesses pacientes. A qualidade da evidência divergiu por desfecho, sendo considerada moderada para a resposta bioquímica, desfecho de maior interesse. O demandante externo em sua análise obteve resultados semelhantes em benefícios clínicos e segurança aos descritos pelo grupo elaborador. Considerando as RCEI apresentadas tanto na demanda interna quanto na externa, constata-se que todos os valores excedem o limiar alternativo estabelecido pela Conitec, sendo este três vezes superior ao valor de referência (40.000,00/QALY e R\$ 35.000,00/anos de vida ganhos). O impacto orçamentário incremental, apresentado pela demanda externa no período de 5 anos (2024-2028) foi de aproximadamente R\$ 96,2 milhões, enquanto na demanda interna este valor foi de R\$ 131,8 milhões.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de março de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do pamoato de pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia. Para essa recomendação, o comitê reconheceu a eficácia clínica da tecnologia em questão, entretanto constatou uma relação de custo-efetividade desfavorável.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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).

É uma doença que 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).

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 ^(3,17-22).

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 ⁽¹⁷⁻²¹⁾. 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.⁽¹⁸⁾

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⁽¹⁸⁾, sendo estimado que 20-56% dos pacientes com acromegalia apresentem diabetes mellitus tipo 2 (DM2), devido ao efeito de resistência à insulina promovido pelo GH em excesso sobre o fígado e sobre tecidos periféricos^(17,18), bem como disfunção tireoidiana e bócio^(23,24) — observado em 25-90% dos pacientes⁽¹⁸⁾ —, desregulação menstrual e galactorréia^(23,24); e alterações respiratórias, sendo que a apneia do sono afeta 60-80% dos pacientes com a doença, em virtude da obstrução das vias aéreas resultante dos distúrbios anatômicos promovidos pela hipersecreção de GH⁽¹⁸⁾.

Essa doença também está associada a uma redução da expectativa de vida da ordem de até 10 anos^(3,25,26), e afeta de forma importante a qualidade de vida, pois 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. Há também os sintomas psicológicos, como a fadiga crônica, a ansiedade e a depressão, que 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^(1,27) e a redução da autoestima, frente às alterações na aparência física dos indivíduos acometidos^(1,28-30). Em

síntese, a acromegalia não se limita apenas ao impacto físico. Ela permeia todos os aspectos da vida, incluindo desafios à qualidade de vida.

A acromegalia apresenta prevalência global de 40-70 casos por milhão acometendo principalmente indivíduos entre 40 e 50 anos de idade ^(2,8,13,18,23,31-35). 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 ⁽³⁶⁾. 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 ^(1,8,18,19,37,38).

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 ^(1-3,19,30).

No contexto brasileiro, há a necessidade de dados bem estabelecidos quanto ao cenário epidemiológico da acromegalia ^(23,39), sendo necessários mais estudos acerca do tema. O demandante apresentou uma análise de microdados de autorização de procedimento de alta complexidade (APACs) do DATASUS, identificando, em 2021, 4477 pacientes únicos que receberam prescrição de tratamento farmacológico para acromegalia, sendo 2346 em uso de cabergolina, 1909 em uso da octreotida e 808 utilizando a lanreotida.

Sendo assim, o diagnóstico precoce, que tem por base a constatação de níveis séricos elevados de GH e IGF-1 ^(3,40), aliado às terapias disponíveis, como o tratamento cirúrgico, farmacológico e a radioterapia, é de suma importância no manejo da doença.

4.2 Tratamento recomendado

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 potenciais complicações decorrentes da doença. De acordo com o Protocolo Clínico

e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Acromegalia, publicado em 2019, 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. ⁽³⁹⁾

O PCDT vigente aponta que o tratamento da acromegalia envolve procedimentos cirúrgicos, radioterapia e terapia medicamentosa, com as seguintes classes: agonistas da dopamina, análogos da somatostatina e antagonistas do receptor de GH. O PCDT inclui as duas primeiras classes no SUS: agonistas da dopamina (cabergolina) e análogos da somatostatina (octreotida e lanreotida). ⁽³⁹⁾

Na maioria dos casos, o tratamento primário da acromegalia é cirúrgico. A radioterapia pode ser considerada terapia de segunda linha (em pacientes que não atingiram controle da doença após o tratamento cirúrgico) ou terceira linha (naqueles que não tiveram controle após tratamento cirúrgico e medicamentoso). Em relação aos análogos da somatostatina (octreotida e lanreotida), existem estudos sobre o uso desses medicamentos como tratamento primário, tratamento prévio à cirurgia e tratamento secundário (após a cirurgia). Nos pacientes sem resposta ao tratamento com análogos de somatostatina, agonistas da dopamina (cabergolina) podem ser adicionados. ⁽³⁹⁾

Em relação a primeira linha do tratamento, a cirurgia de ressecção do adenoma hipofisário ocorre por via transesfenoidal, com objetivo de 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. ⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ 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 ^(3,45). 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%. ^(3,46) 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. ^(23,43,47-49) Nesse sentido, a principal desvantagem do tratamento cirúrgico decorre da persistência de hipersecreção de GH pós-operatória ³ em proporção relevante dos pacientes com acromegalia. Além disso, é importante mencionar que o procedimento é contraindicado para pacientes com Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) não controlada ou cardiomiopatia severa e para indivíduos em idade avançada. ⁽⁵⁰⁾

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 ⁽³⁹⁾. Os análogos da somatostatina de primeira geração clinicamente disponíveis atualmente são a octreotida e a lanreotida, cujos mecanismos de ação são semelhantes e envolvem a interação com receptores de somatostatina (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 inibitórios ⁽³⁾ sobre a indução de síntese e secreção de GH pelo GHRH ^(3,51), a replicação celular dos somatotropos ⁽³⁾, a afinidade do GHR ao GH, a síntese de IGF-1 no hepatócito ^(3,52) 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 ^(3,53-56). 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 ^(3,57). Estudos demonstraram não haver discrepância quanto à segurança e efetividade entre os fármacos, sendo essa estimada em 40-70% ^(3,58). Quanto ao efeito sobre o crescimento tumoral hipofisário, a administração de ligantes do receptor da somatostatina (LRS) está associada à redução do seu volume: aproximadamente 75% dos pacientes apresentam redução de mais de 20% do volume tumoral ^(3,59). Entretanto, essa terapia pode apresentar efeitos colaterais, como o desenvolvimento de colelitíase assintomática e de distúrbios gastrointestinais passageiros, bradicardia sinusal ⁽³⁾ e, segundo uma metanálise de 31 estudos, redução dos níveis plasmáticos de insulina no jejum. ^(3,60)

Por fim, a radioterapia é recomendada como terapia de segunda ou terceira linha no manejo da acromegalia ⁽¹⁵⁾. A radioterapia convencional promove remissão bioquímica em cerca de 50% dos pacientes com acromegalia depois de 10 anos e redução dos níveis de GH em 77% dos 884 pacientes em até 20 anos ^(3,61,62). 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 na exposição à radiação ⁽³⁾. Além disso, foram identificados em aproximadamente 50% dos pacientes danos hipofisários residuais em 10 anos, expressos na forma de deficiência de

Hormônio tireoestimulante (TSH) (27% dos casos), de hormônio folículo estimulante e luteinizante (FSH/LH) (18%) e de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (15%).^(3,61)

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A pasireotida é um ciclo-hexapeptídeo injetável análogo da somatostatina, que exerce a sua atividade farmacológica via ligação a receptores da somatostatina (SSTR), sendo que se liga com alta afinidade a quatro dos cinco SSTRs (63). A descrição técnica da tecnologia em questão é apresentada no Quadro 1.

Quadro 1 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Pamoato de pasireotida
Apresentação	10 mg, 20 mg, 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.
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	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.
Indicação proposta	Pacientes que não responderam ao tratamento cirúrgico (ou com contraindicação para este procedimento e ao tratamento farmacológico otimizado, com análogos da somatostatina (octreotida ou lanreotida).
Posologia e forma de administração	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 pasireotida de 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. 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.
Patente	Foram encontrados 9 (nove) objetos patentários com pedidos correspondentes depositados no Brasil. Vale destacar algumas informações relacionadas as patentes vigentes: I- a patente PI0416227, de titularidade da RECORDATI AG (CH), versa sobre “Micropartículas compreendendo análogos de somatostatina, seu uso, composição farmacêutica e kit.”, foi concedida em 12/11/2004 e tem vigência prevista até 12/11/2024. Este objeto está relacionado com a formulação; II- a patente PI0707560, de titularidade da NOVARTIS AG (CH), versa sobre “Combinação de análogos de somatostatina com seletividade diferente para subtipos de receptores de somatostatina humana, seu uso, composição farmacêutica, e embalagem comercial”, foi concedida em 07/02/2007 e tem vigência prevista até 07/02/2027. Este objeto está relacionado com combinação de drogas.

Ademais, 7(sete) documentos (PI0917975; PI0112859; PI0811904; PI9609335; PI0413437; PI0112859 e PI0922256) estão em domínio público no Brasil. Observa-se 1(um) produto (SIGNIFOR LP®) registrados na ANVISA para este princípio ativo pamoato de pasireotida, cujo a empresa detentora do registro é a RECORDATI RARE DISEASES COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA – ME (CNPJ: 53.056.057/0001-79), com a situação válida e vencimento em 04/2027.

Fonte patente: ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm>. Acesso em 21 fev 2024. CORTELLIS INTELLIGENCE. Disponível em <<https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>> Acesso em 21 fev 2024. ANVISA. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351325100202049/?substancia=25792>>. Acesso em 21 fev 2024. INPI. Disponível em: <<https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>>. Acesso em 21 fev 2024.

5.1 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.

5.2 Eventos adversos

As reações adversas aqui apresentadas estão embasadas na avaliação de segurança com 491 pacientes portadores de acromegalia que receberam pasireotida (419 pacientes receberam pamoato de pasireotida e 72 receberam diaspato de pasireotida via subcutânea) em estudos de fase I, II e III. Dentre as reações citam-se distúrbios do sangue e do sistema linfático, endócrinos, metabólicos e nutricionais, do sistema nervoso, cardíacos, gastrintestinais, hepatobiliares, da pele e do tecido subcutâneo, além de distúrbios gerais e condições do local de administração e laboratoriais.

5.3 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS) e, além disso, na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Cmed). Foram considerados os menores preços de compras públicas, bem como o preço da pasireotida sugerido para incorporação pelo demandante externo na proposta submetida à avaliação da Conitec (Quadro 2).

Quadro 2 - Preço da tecnologia

Medicamento	Preço proposto pelo demandante	PMVG 18% ¹	Preço praticado em compras públicas ²
Frasco-ampola com 40mg	R\$ 6.329,59	R\$ 8.883,48	R\$ 8.412,37
Frasco-ampola com 60mg	R\$ 9.254,80	R\$ 12.988,97	NI ³

¹ Tabela CMED publicada em 07/02/2024;

² Preço unitário de menor valor das compras realizadas no seguinte período: 11-08-2022 a 11/02/2024, via BPS;

³ Não informado

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste parecer técnico-científico é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante Recordati Rare Diseases sobre eficácia e segurança do pamoato de pasireotida para pacientes que não responderam ao tratamento cirúrgico (ou com contraindicação para este procedimento) e tratamento farmacológico otimizado, com análogos da somatostatina (octreotida ou lanreotida), visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante (demanda externa)

O demandante considerou a seguinte pergunta de pesquisa em sua avaliação: “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)?”.

Entretanto, o grupo responsável pela elaboração deste relatório considera que a pergunta não foi formulada de maneira apropriada, pois pode levar ao entendimento equivocado de que o uso do medicamento será avaliado para pacientes além daqueles que não responderam ao tratamento com análogos da somatostatina, contrariando a indicação aprovada pela Anvisa. Desta forma consideramos a seguinte pergunta: em pacientes com acromegalia que não obtiveram resposta ao tratamento cirúrgico, ou apresentam contraindicação para tal, e ao tratamento farmacológico otimizado com análogos da somatostatina (octreotida ou lanreotida), a administração do pamoato de pasireotida é eficaz, segura e custo-efetiva em comparação com análogos da somatostatina, cabergolina e ausência de tratamento?

Quanto à pergunta PICO, observa-se que o demandante a formulou de maneira pouco específica, no que diz respeito à população. Diante disso, o grupo elaborador propôs algumas modificações, as quais são apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3 - Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo demandante em comparação ao NATS

PICO	Demandante	NATS
P - População	Pacientes com acromegalia, refratários ao tratamento convencional	Pacientes que não responderam ao tratamento cirúrgico (ou com contraindicação) e ao tratamento farmacológico otimizado, com análogos da somatostatina (octreotida ou lanreotida)
I – Intervenção	Pamoato de pasireotida	Idem
C - Comparação	Análogos da somatostatina, cabergolina ou ausência de tratamento	idem
O – Desfechos	Primário: Resposta bioquímica (níveis de GH e IGF-I) Secundários: qualidade de vida, tamanho tumoral e eventos adversos (ex. hiperglicemia)	idem

No aspecto metodológico, para identificar as evidências o demandante realizou busca nas bases *Medline* (via Pubmed), *Embase*, *Cochrane Library* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Também foram citadas buscas complementares em registros de ensaios clínicos (*ClinicalTrials.gov*) e em listas de referências de revisões sistemáticas de interesse.

As estratégias de busca foram amplas (pág. 37 do dossiê), utilizando termos adequados para a doença e para a intervenção, sem restrições de datas, idioma ou filtros de delineamento de estudo. Como critérios de inclusão foram considerados estudos de intervenção, comparativos 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.

O demandante não apresenta os critérios de exclusão aplicados, mas apresenta os motivos para ter referências excluídas durante a elegibilidade por texto completo, conforme é apresentado na figura 2 (pág 41 do dossiê).

Foi apresentado fluxograma com os resultados do processo de busca e elegibilidade (pág. 41 do dossiê) informando que após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 1.858 citações foram localizadas. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 47 citações foram selecionadas para leitura na íntegra. Destas, 8 estudos foram selecionados e incluídos (dois ensaios clínicos randomizados [ECR] controlado por placebo, dois estudos de extensão e quatro estudos não comparados (estudos que avaliam diferentes doses de pasireotida, sem grupo controle, foram classificados como estudos não comparados para o presente dossiê).

O demandante também incluiu evidências adicionais, sendo cinco estudos retrospectivos, e realizou uma revisão adicional identificando duas revisões sistemáticas que avaliaram a efetividade (eficácia e segurança) do uso pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia.

A avaliação do risco de viés apresentada pelo demandante utilizou a ferramenta RoB 2.0 para análise dos ECRs, o que pode ser considerado adequado, além de ter realizado a avaliação por desfecho para cada estudo. Também apresentou risco de viés com a ferramenta JBI *checklist for case series* para estudos não-randomizados.

Em relação a avaliação da certeza da evidência, o demandante utilizou a ferramenta adequada, GRADE, considerando os desfechos resposta bioquímica (alta qualidade de evidência), qualidade de vida (questionário AcroQoL) (baixa qualidade de evidência), diabetes mellitus (alta qualidade de evidência), episódio de hiperglicemia (baixa qualidade de evidência), evento adverso geral (moderada qualidade de evidência), e evento adverso grave (baixa qualidade de evidência).

O demandante concluiu que os estudos em geral mostram consistência nos resultados, apresentando marcada superioridade da pasireotida frente aos análogos de primeira geração.

6.2 Busca e seleção de estudos realizadas pelo NATS (demanda externa)

Com base na pergunta PICO reformulada pelo grupo elaborador (quadro 3), foram realizadas buscas nas bases de dados: *Cochrane Library*, *MEDLINE* (via *Pubmed*), *LILACS* (via *BVS*) e *EMBASE*. A busca foi realizada entre 4 e 5 de janeiro de 2024, segundo critérios de inclusão definidos pelo demandante. O Quadro 4 apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados.

Quadro 4 - Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
Cochrane Library	#1 [Acromegaly] explode all trees #2 Syndrome, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly) #3 Somatotropin Hypersecretion Syndromes (Acromegaly) #4 Hypersecretion Syndrome, Somatotropin (Acromegaly) #5 Somatotropin Hypersecretion Syndrome (Acromegaly) #6 Inappropriate GH Secretion Syndrome (Acromegaly) #7 Hypersecretion Syndromes, Somatotropin (Acromegaly) #8 Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome (Acromegaly) #9 Syndromes, Somatotropin Hypersecretion (Acromegaly) #10 [Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma] explode all trees #11 Somatotrophinoma, Familial #12 Isolated Familial Somatotrophinoma #13 Somatotrophinoma, Familial Isolated #14 GH-Secreting Pituitary Adenoma #15 Pituitary Adenoma, GH-Secreting #16 Pituitary Growth Hormone Secreting Adenoma #17 Somatotroph Adenomas #18 GH-Secreting Pituitary Adenomas #19 Pituitary Adenoma, Growth Hormone Secreting #20 Adenoma, Somatotroph #21 Pituitary Growth Hormone-Secreting Adenoma #22 Pituitary Adenoma, Growth Hormone-Secreting #23 Somatotroph Adenoma #24 Pituitary Adenomas, GH-Secreting #25 Adenomas, Somatotroph #26 Pituitary Adenoma, GH Secreting #27 GH Secreting Pituitary Adenoma #28 Acromegaly Due To Pituitary Adenoma #29 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 #25 OR #26 OR #27 OR #28 #30 pasireotide #31 SOM-230 #32 SOM 230 #33 SOM230 #34 #30 OR #31 OR 32 OR 33 #35 #29 AND #34	87
MEDLINE (via Pubmed)	((Acromegaly [Mesh] 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 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-	912

	<i>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) AND (pasireotide [Supplementary Concept] OR cyclo((4R)-4-(2-aminoethylcarbamoyloxy)-L-prolyl-L-phenylglycyl-d-tryptophyl-L-lysyl-4-o-benzyl-L-tyrosyl-L-phenylalanyl-) OR SOM-230 OR SOM 230 OR SOM230 OR Somatostatin/analogs and derivatives))</i>	
LILACS (via BVS)	(mh:(Acromegalia)) OR (Síndrome da Hipersecreção de Somatotropina (Acromegalia)) OR (Síndrome da Secreção Inadequada de Hormônio de Crescimento (Acromegalia)) OR (mh:(Acromegaly)) OR (mh:(Adenoma Hipofisário Secretor de Hormônio do Crescimento)) OR (Adenoma Hipofisário Produtor de GH) OR (Adenoma Hipofisário Produtor de Hormônio do Crescimento) OR (Adenoma Hipofisário Secretor de GH) OR (Adenoma Pituitário Produtor de GH) OR (Adenoma Pituitário Produtor de Hormônio do Crescimento) OR (Adenoma Pituitário Secretor de GH) OR (Adenoma Pituitário Secretor de Hormônio do Crescimento) OR (Adenoma Somatotrofo) OR (Adenoma Somatotrófico) AND (mh:(pasireotida)) OR (pasireotide)	23
EMBASE	<i>#1 'acromegalia' OR 'acromegalism' OR 'akromegalia' OR 'megalakria' OR 'acromegaly' #2 '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 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'</i>	645

	<i>secreting tumour' OR 'growth hormone secreting tumours' OR 'growth hormone-secreting pituitary adenoma' OR 'somatotroph adenoma' OR 'somatotroph adenomas' OR 'somatotrophic adenoma' OR 'somatotropinoma' OR 'somatotropinomas' OR 'growth hormone secreting adenoma'</i> #3 1# OR #2 #4 ' <i>pasireotide/exp OR 'cam 4071' OR 'cam4071' OR 'cyclo [4 (2 aminoethylcarbamoyloxy) prolylphenylglycyl dextro tryptophyllsyl 4 o benzyltyrosylphenylalanyl]' OR 'pasireotide diaspertate' OR 'pasireotide pamoate' OR 'signifor' OR 'signifor lar' OR 'signifor lar kit' OR 'som 230' OR 'som-230' OR 'som230' OR 'pasireotide'</i> #5 #3 AND #4	
--	--	--

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa foi realizada a avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

Foram encontradas 1667 citações de estudos, destas 954 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 55 publicações para a avaliação por texto completo, das quais 2 não puderam ser avaliadas pela indisponibilidade do texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos 4 estudos. A Figura 1 resume o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade.

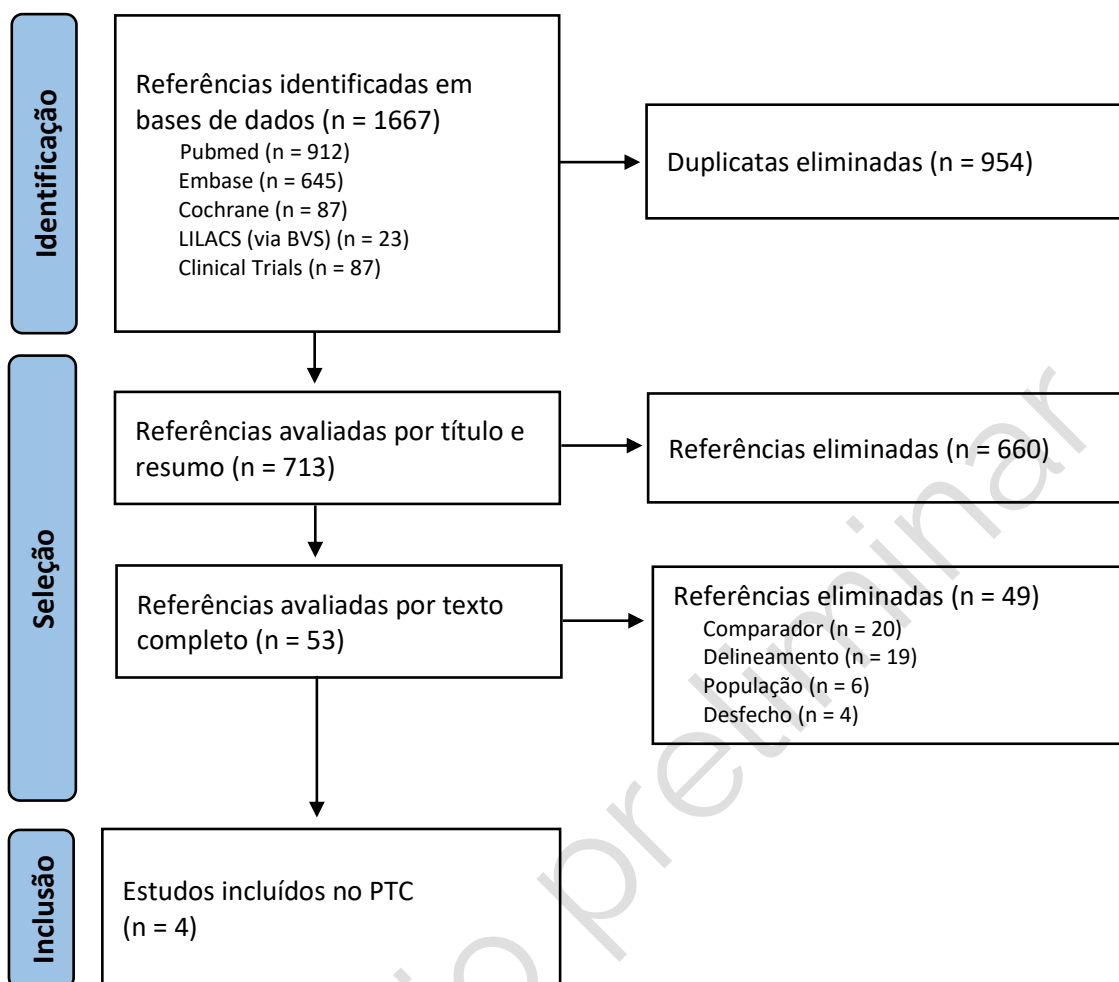


Figura 1 - Fluxograma do processo de elegibilidade.

A reprodução da busca pelo NATS alcançou resultados semelhantes aos apresentados pelo demandante, identificando um número maior de citações em virtude de menor especificidade na busca. Das quatro evidências incluídas pelo grupo elaborador, três estavam presentes no relatório do demandante: Colao e colaboradores ⁽⁶⁴⁾, Colao e colaboradores ⁽⁶⁵⁾ e Gadelha e colaboradores ⁽⁶⁶⁾.

6.3 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS (demanda externa)

Os estudos incluídos foram Colao e colaboradores ⁽⁶⁴⁾, Colao e colaboradores ⁽⁶⁵⁾ e Gadelha e colaboradores ⁽⁶⁶⁾ (PAOLA) e Schmid e colaboradores ⁽⁶⁷⁾. Na tabela 1 estão apresentadas as principais características destes estudos.

Tabela 1 - Principais características dos estudos incluídos.

Estudo	População	Delineamento	Intervenção (n)	Duração do estudo
Colao e colaboradores ⁽⁶⁴⁾	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 Octreotida 20 mg: 182	56 semanas
Colao e colaboradores ⁽⁶⁵⁾	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).	ECR	Pasireotida 60 mg: 54 Pasireotida 40 mg: 57 Pasireotida CROSSOVER: 62	24 semanas
Gadella e colaboradores ⁽⁶⁶⁾	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	Pasireotida 60 mg (65) Pasireotida 40 mg (65) Lanreotida ou octreotida (68)	24 semanas
Schmid e colaboradores ⁽⁶⁷⁾	Adultos com acromegalia inadequadamente controlada, definida como GH médio > 2,5 µg/L e IGF-1 > 1,3 vezes o limite superior normal	ECR	Pasireotida 60 mg (65) Pasireotida 40 mg (65) Lanreotida ou octreotida (68)	24 semanas

O estudo PAOLA⁽⁶⁶⁾ foi um ensaio clínico randomizado fase III, de alocação paralela, multicêntrico (51 centros) e internacional (18 países, incluindo Brasil), que teve por objetivo 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. Em relação às características dos pacientes, a mediana da idade foi 46 anos, sendo que 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.

Colao e colaboradores⁽⁶⁵⁾ é um estudo de extensão do estudo PAOLA, que teve por objetivo 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. 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. De modo 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.

O estudo de Schmid e colaboradores ⁽⁶⁷⁾ relata um dos objetivos exploratórios do estudo PAOLA, avaliando as modificações nos biomarcadores hormonais (GH, IGF-1, IGFBP-2 e IGFBP-3) e nos biomarcadores de homeostase da glicose (glicose plasmática em jejum [FPG] e hemoglobina glicada [HbA1c]) ao longo do tempo por tratamento, estado de resposta de GH/IGF-1 e uso de medicação antidiabética.

O estudo de Colao e colaboradores ⁽⁶⁴⁾ foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico que envolveu 28 países, incluindo o Brasil, tendo como objetivo avaliar a superioridade da pasireotida sobre octreotida em 12 meses de intervenção em pacientes com acromegalia ativa. Em relação às características dos pacientes, a mediana da idade foi 46 anos, sendo que 52% eram do sexo feminino e 60,3% eram caucasianos. O tempo desde o diagnóstico variou de 0,4 a 377,1 meses; 151 pacientes haviam realizado cirurgia anteriormente e um paciente havia realizado radioterapia prévia.

6.4 Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS (demanda externa)

Para a avaliação dos ECRs foi utilizada a ferramenta RoB 2.0, que analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou com algumas preocupações.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos (estudo PAOLA e Colao e colaboradores ⁽⁶⁶⁾) é apresentada na Figura 2.

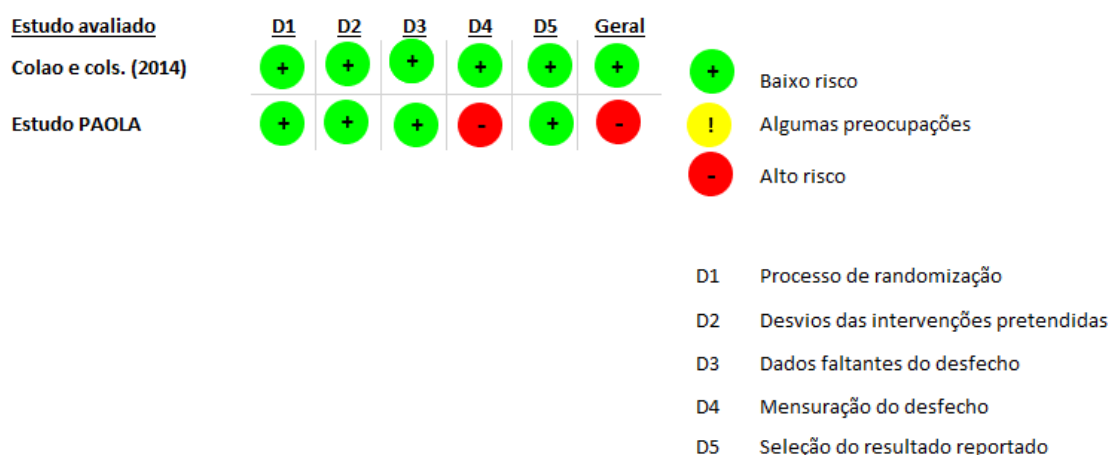


Figura 2 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

O estudo PAOLA ⁽⁶⁶⁾ apresentou alto risco de viés, devido ao domínio de avaliação do desfecho, pois não houve cegamento dos pacientes e avaliadores no momento da avaliação, o que pode acarretar viés de aferição.

6.5 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.5.1 Resposta bioquímica (níveis de GH e IGF-I)

No estudo PAOLA ⁽⁶⁶⁾, 10 pacientes (15%) do grupo pasireotida 40 mg e 13 (20%) pacientes do grupo pasireotida 60 mg alcançaram resposta bioquímica (concentração média de GH < 2,5 µg/L e concentração normalizada de IGF-1 em 24 semanas), enquanto nenhum paciente do grupo controle ativo obteve resposta bioquímica. 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% (IC 95% 11,1 a 31,8; p < 0,0001).

A normalização do IGF-1 no estudo PAOLA ⁽⁶⁶⁾ 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). A alteração percentual média nos valores de IGF-1 na semana 24 foi de -28,0% (IC95% -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 às 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). 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.

No estudo de Colao e colaboradores ⁽⁶⁵⁾, 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.

Colao e colaboradores ⁽⁶⁴⁾ obtiveram como resultados que, após os 12 meses de seguimento, a pasireotida foi superior a 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. 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).

No estudo de Schmid e colaboradores ⁽⁶⁷⁾ houve uma diminuição na média geométrica da semana 24 em relação ao valor basal nos níveis de GH e IGF-1 tanto com pasireotida quanto com controle ativo (lanreotida – GH: 5,3 [IC95% 4,1–6,8] e IGF-1: 561,1 [IC95% 508,2–619,5]), com a magnitude da redução sendo maior nos grupos de pasireotida 40 (GH: 3,6 [IC95% 2,5–5,3] e IGF-1: 400,1 [IC95% 335,3–477,3]) e 60 mg (GH: 2,4 [IC95% 1,7–3,5] e IGF-1: 319,1 [IC95% 266,1–382,6]).

6.5.2 Qualidade de vida

No estudo PAOLA ⁽⁶⁶⁾, 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.

No estudo de Colao e colaboradores ⁽⁶⁴⁾, as intervenções foram eficazes na melhora da 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.

6.5.3 Tamanho tumoral

Os resultados do estudo PAOLA ⁽⁶⁶⁾ apontaram que um maior número de pacientes que receberam 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%]).

No estudo de Colao e colaboradores ⁽⁶⁴⁾, 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.

6.6 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.6.1 Eventos adversos

No estudo PAOLA ⁽⁶⁶⁾, 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. 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. É importante mencionar que nenhuma morte ocorreu durante o estudo.

No estudo de Colao e colaboradores ⁽⁶⁵⁾, 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). 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). Quanto aos eventos adversos graves relacionados ao medicamento foram relatados em 5 (7,9%) pacientes randomizados para pasireotida 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); em 6 (9,7%) pacientes randomizados para 60 mg de pasireotida: 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 em 8 (12,9%) pacientes no grupo crossover: vertigem (n = 1), náuseas (n = 1), colecistite aguda (n = 1), colecistite (n = 1), colelitíase (n = 1), abscesso hepático (n = 1), diabetes mellitus (n = 2), hiperglicemia (n = 1), tontura (n = 1). Em relação à mortalidade, houve duas mortes durante a fase de extensão, ambas no grupo pasireotida 40 mg, mas nenhuma relacionada com o tratamento.

Em Colao e colaboradores ⁽⁶⁴⁾, 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%). 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. 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, mas não foi relacionado ao medicamento em estudo.

6.6.2 Eventos adversos relacionados à hiperglicemia

No estudo PAOLA ⁽⁶⁶⁾ 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. 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% (IC 95% 13,6 a 46,8).

No estudo de Colao e colaboradores ⁽⁶⁵⁾, 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.

Em Colao e colaboradores ⁽⁶⁴⁾, 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. 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.

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS (demanda externa)

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Foram incluídos nesta análise os desfechos resposta bioquímica, qualidade de vida, tamanho tumoral e segurança (eventos adversos gerais, eventos adversos graves e episódios de hiperglicemia).



A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE é moderada para os desfechos resposta bioquímica, tamanho tumoral e eventos adversos gerais e baixa para os desfechos qualidade de vida, eventos adversos graves e episódios de hiperglicemia. Os principais motivos para redução da qualidade foram alto risco de viés, por ausência de cegamento em um dos estudos e imprecisão, por amplitude no intervalo de segurança e baixo número de eventos. Uma análise completa está disponível no Quadro 5.

Relatório preliminar

Quadro 5 - Avaliação da qualidade da evidência

Avaliação da Certeza da Evidência							
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza Geral da Evidência	Sumário da evidência
Resposta bioquímica (níveis de GH e IGF-1)							
556 (2 ECR's)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	Em comparação ao controle, pasireotida aumentou a probabilidade de o paciente atingir resposta bioquímica em todos os estudos avaliados.
Qualidade de vida (AcroQoI)							
556 (2 ECR's)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Os escores de qualidade de vida foram melhores com o uso de pasireotida, sem atingir diferença estatística em relação ao controle.
Tamanho tumoral							
556 (2 ECR's)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	No estudo PAOLA, 19 pacientes (29,3%) obtiveram redução do volume tumoral em mais de 25% em relação ao grupo controle ativo grupo (um paciente [1,5%]. E no estudo de Colao e colaboradores, o volume do tumor diminuiu em 40% e 38% nos grupos pasireotida e octreotida, respectivamente (p = 0,838).
Segurança (eventos adversos gerais)							

Avaliação da Certeza da Evidência						
549 (2 ECR's)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
No estudo de Colao e colaboradores, 2014, os eventos adversos mais frequentes com pasireotida versus octreotida foram principalmente diarreia leve a moderada (39,3% versus 45,0%), coletitíase (25,8% versus 35,6%), cefaleia (18,5% versus 25,6%) e hiperglicemia (28,7% versus 8,3%). Já no estudo PAOLA, 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).						

Segurança (eventos adversos graves)

549 (2 ECR's)	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.						

Segurança (episódios de hiperglicemia)

549 (2 ECR's)	grave ^a	não grave	grave ^c	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Em comparação ao controle, pasireotida aumentou a taxa de ocorrência de episódios de hiperglicemia, sendo que a descontinuação devido a hiperglicemia ocorreu em 1,1% (n=2) no estudo Colao e colaboradores, 2014 e em 0,8% (n=3) e em 3,1% (n=4) no estudo PAOLA.						

Legenda: ^a Alto risco de viés devido um dos estudos ter ausência de cegamento; ^b Amplo intervalo de confiança; ^c Baixo número de eventos

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Comparando os efeitos desejáveis (resposta bioquímica, redução do tamanho tumoral e qualidade de vida) com os efeitos indesejáveis (desfechos de segurança), é possível observar que a literatura avaliada aponta benefícios potenciais no que diz respeito à redução nos níveis de GH e IGF-1 e redução em mais de 20% do tamanho tumoral, com resultados significativos, e os escores de qualidade de vida favoráveis à tecnologia avaliada. O perfil de segurança da pasireotida, em geral, foi semelhante ao dos análogos da somatostatina de primeira geração; entretanto, é importante mencionar o aumento da taxa de ocorrência de episódios de hiperglicemia.

6.9 Evidência Clínica (demanda interna)

O quadro abaixo apresenta a pergunta PICOS definida no contexto da demanda interna.

Quadro 6 - Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos])

População	1. Pacientes com acromegalia, com tumor após cirurgia e sem resposta a análogos da somatostatina de primeira geração; 2. Pacientes adolescentes com gigantismo/acromegalia, com tumor após cirurgia e sem a normalização de IGF-I após seis meses sem resposta aos análogos de somatostatina (ou otimização de dose ou associação com cabergolina) (portanto, indicação offlabel).
Intervenção	Pasireotida em monoterapia
Comparador	Tratamento padrão (lanreotida/octreotida/cabergolina) ou placebo
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Tamanho tumoral Controle de níveis de IGF-I Controle de níveis de GH Qualidade de vida Melhora de sintomas (apneia do sono, DM, HAS, sudorese, edema de tecidos moles e redução de características da acromegalia) Eventos adversos
Tipo de estudo (<i>Study type</i>)	ECRs, estudos observacionais comparativos e revisões sistemáticas com meta-análises

Fonte: Elaboração própria. Legenda: DM: diabetes mellitus; ECR: ensaio clínico randomizado; GH: *Growth Hormone*; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; IGF-I: *insulin-like growth factor-I*

Destacamos que as duas demandas divergem em termos de população-alvo:

- Demanda externa: adultos com acromegalia, inelegíveis ou sem resposta a cirurgia, com controle inadequado da doença com tratamento farmacológico otimizado;
- Demanda interna: adolescentes e adultos com acromegalia, com tumor após cirurgia e sem resposta a análogos da somatostatina de primeira geração.

Em resumo, a população proposta na demanda externa é mais ampla, enquanto a da atualização do PCDT é mais restrita (presença de tumor após cirurgia). É importante ressaltar que embora haja divergência nas populações, a evidência clínica encontrada para demanda interna ou externa é semelhante, uma vez que não foram identificados estudos específicos para indivíduos com tumor após cirurgia. Dessa forma, para os propósitos da demanda interna e para simplificação deste relatório, uma síntese e análise das evidências clínicas encontradas não é apresentada.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação de custo-efetividade pelo demandante (demanda externa)

O demandante externo conduziu uma análise de custo-utilidade do pamoato de pasireotida, em comparação a outros tratamentos de segunda linha, no contexto do SUS. Para tal, empregou a seguinte questão de pesquisa: “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)”, estruturada conforme Tabela 2.

Tabela 2 - 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 IGF-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: dossiê do demandante.

O modelo foi construído empregando o racional do uso da pasireotida segundo o estudo PAOLA ⁽⁶⁶⁾, que consiste na indicação do medicamento para os casos de controle bioquímico inadequado com tratamento farmacológico (octreotida ou lanreotida em dose máxima, podendo estar associado a cabergolina, quando houver indicação médica). Nesse caso, o pamoato de pasireotida seria iniciado na dose de 40mg a cada quatro semanas, podendo ser aumentada a dose para 60mg. Caso o paciente obtenha controle completo ou parcial da doença, teria seu uso continuado; no caso de ausência de controle, o paciente teria o tratamento com o medicamento suspenso, procedendo com radioterapia associada a análogos da somatostatina (Figura 3).

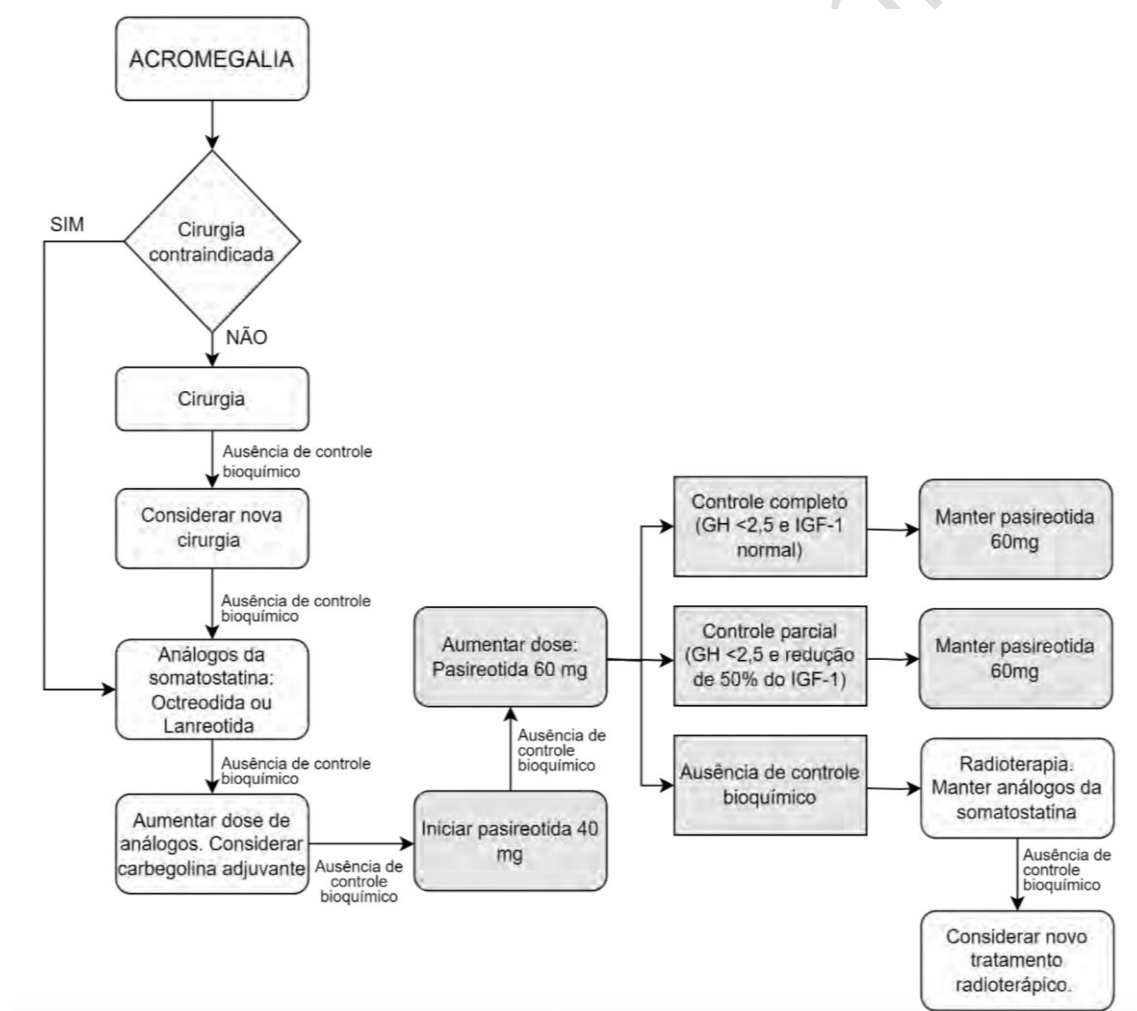


Figura 3 - Proposta do demandante de fluxograma terapêutico de acromegalia, considerando a disponibilização da pasireotida

Em cinza, modificações no fluxograma terapêutico do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando a incorporação de pasireotida. O controle bioquímico adequado consistiu em concentração de GH < 2,5 µg/L e valores normais de IGF-

1 (de acordo com sexo e idade). A avaliação de controle bioquímico a cada 3-6 meses foi considerada pelo demandante.

Fonte: Dossiê do demandante.

No dossiê, foi incluída a população de adultos com acromegalia não controlada, com tratamento prévio cirúrgico (ou contra-indicação) e uso de octreotida ou lanreotida em doses altas, com idade média de 46 anos. Para ausência de controle bioquímico, considerou-se os seguintes critérios, em linha com o estudo PAOLA ⁽⁶⁶⁾:

- 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.

As estratégias terapêuticas consideradas foram:

- Cuidados usuais: acompanhamento clínico com 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 considerou-se que a radioterapia será realizada anualmente, ao longo de 10 anos.
- Pasireotida: uso inicial de pasireotida na dose de 40mg, sendo elevada para 60mg após três meses, caso não haja controle bioquímico da doença. No caso de controle da doença (completo ou parcial), será mantido o tratamento com a dose de 60mg; no caso de ausência de controle, será interrompida a pasireotida e o paciente será encaminhado para o tratamento com radioterapia (anualmente, ao longo de 10 anos) associado aos análogos da somatostatina em doses altas.

7.1.1 Estrutura do modelo

O modelo proposto pelo demandante 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 4 e na Figura 5.

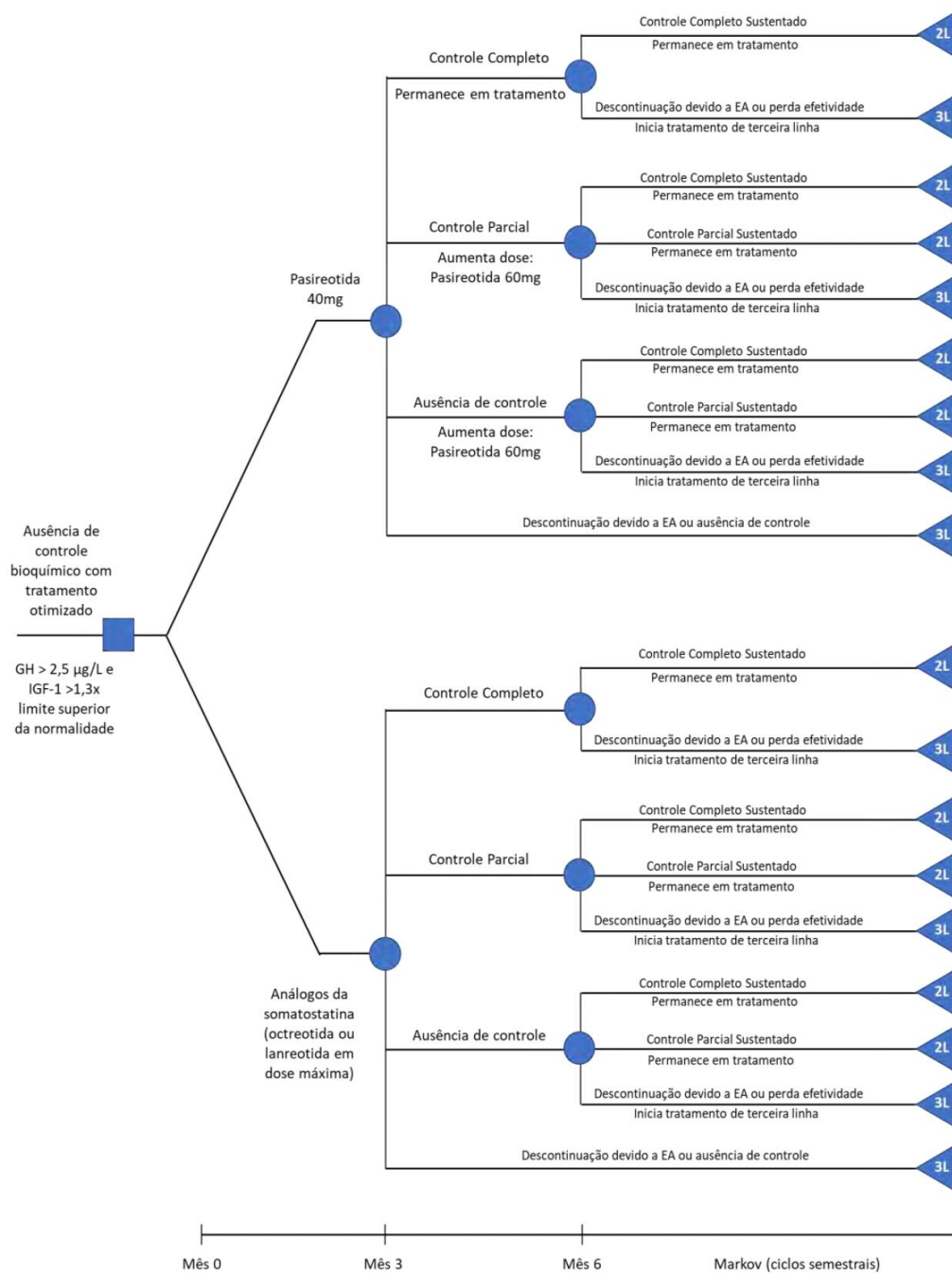


Figura 4 - Estrutura do modelo, correspondendo à árvore de decisão nos seis primeiros meses.

Fonte: dossiê do demandante.

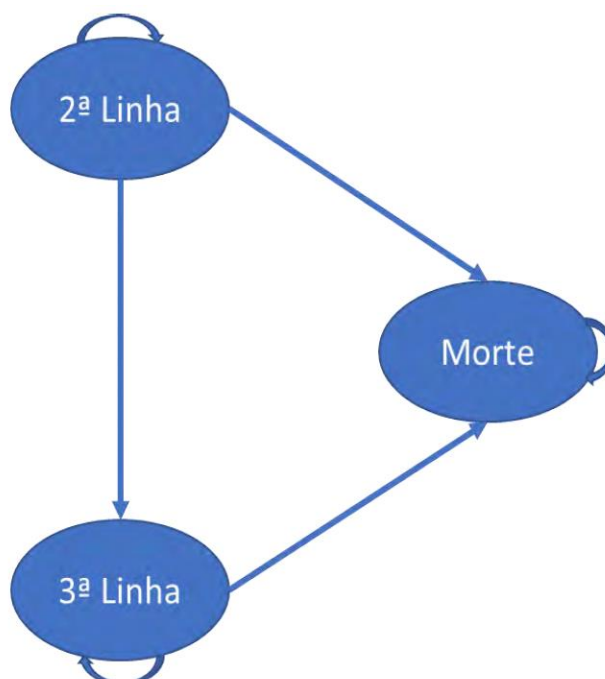


Figura 5 - Estrutura do modelo, correspondendo ao modelo de Markov a partir do sexto mês

Fonte: dossiê do demandante.

Todos os pacientes iniciam no modelo como “ausência de controle bioquímico”, tendo recebido tratamento otimizado com octreotida ou lanreotida em dose máxima. Os estados transicionais são definidos pela linha terapêutica (sendo, por sua vez, definidos 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 à 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 pasireotida, ou análogos da somatostatina 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).

Quanto à cabergolina, o demandante não considerou seu uso diretamente no modelo, alegando baixa efetividade (podendo gerar controle apenas em pacientes com níveis limítrofes de GH e IGF-1), e indicação *off-label*.

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 ⁽⁶⁶⁾. Foram consideradas as perspectivas de custos do Sistema Único de Saúde, com taxa de desconto de 5% para custos e para efetividade. Os resultados foram apresentados como custos totais e anos de vida ajustados para qualidade (QALY), ao longo do tempo do modelo, para cada uma das alternativas. As principais características do modelo estão sumarizadas na Tabela 3. Todas as análises foram realizadas no *software Microsoft Excel*, utilizando macros em módulos *Visual Basic for Applications* (VBA).

Tabela 3 - 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: dossiê do demandante.

7.1.2. Parâmetros clínicos

Para a efetividade das intervenções, foram utilizados os dados apresentados no estudo PAOLA ⁽⁶⁶⁾. As probabilidades de transição em três meses estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Probabilidades de transição em três meses (primeira avaliação da 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: dossiê do demandante.

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, 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, assumiu-se que 60% dos pacientes obterão controle bioquímico em 10 anos de acompanhamento.

Foi considerada uma probabilidade de descontinuação de 2,41% em três meses ⁽⁶⁶⁾ na fase inicial (árvore de decisão) e de 1,22% a cada ciclo de seis meses do modelo de Markov ⁽⁶⁵⁾. Para cada intervenção, a incidência de eventos adversos foi baseada em ensaios clínicos randomizados, sumarizada na Tabela 5.

Tabela 5 - 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: dossiê do demandante, adaptada de An e colaboradores ⁽⁶⁸⁾ e Bronstein e colaboradores ⁽⁶⁹⁾

As distribuições de comorbidades para pacientes com controle completo e sem controle foram derivadas da literatura ^(70,71), e para pacientes com controle parcial considerou-se a média entre pacientes com controle completo e sem controle. Para o tratamento de terceira linha, foi considerada a média ponderada dos valores de controle completo (equivalente a 60%) e sem controle (equivalente a 40%), conforme Tabela 6.

Tabela 6 - 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: dossiê do demandante.

Quanto à mortalidade da população em controle bioquímico, assumiu-se a mesma probabilidade da população geral conforme Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) ⁽⁷²⁾, com extrapolação exponencial para obter dados de mortalidade entre 80 e 100 anos de idade. Para a população com a doença não controlada e em tratamento de terceira linha (radioterapia), foram atribuídas taxas padronizadas de mortalidade de 2,5 e 2,11, respectivamente, em relação à população geral ^(73,74). Nos pacientes com controle parcial, foi atribuída uma taxa padronizada de mortalidade de 1,75, que segundo o demandante, corresponde à metade do risco observado para a população com doença não controlada.

7.1.3. Parâmetros de utilidade

As estimativas de utilidade são apresentadas na Tabela 7, e foram obtidas da literatura internacional ^(75,76), exceto para o controle parcial da doença, assumido como a utilidade média entre controle completo e ausência de controle. Não foram identificados valores de utilidades referentes ao contexto nacional para a acromegalia. Em relação à radioterapia, foi adicionada desutilidade na ordem de -0,1172 como proxy, decorrente de hipopituitarismo ^(77,78).

Tabela 7 - Valores de utilidade de acordo com o controle bioquímico da doença

Controle bioquímico	Utilidade
Controle completo	0,75
Controle parcial	0,64
Ausência de controle	0,53
Em terceira linha terapêutica	0,55

Fonte: dossiê do demandante.

Foram atribuídos valores de desutilidade para cada comorbidade e evento adverso relacionado às terapias de acordo com dados da literatura ^(78,79), assumindo duração de cada

evento adverso como equivalente a meio mês para a estimativa de perda de QALY. Os valores são apresentados na Tabela 8 e Tabela 9.

Tabela 8 - Desutilidade relacionada a comorbidades.

Comorbidade	Desutilidade
Hipertensão moderada	0.1282
Hipertensão grave	0.1282
Arritmia	0.0940
Diabetes	0.1442
Apneia do sono	0.1342

Fonte: dossiê do demandante.

Tabela 9 - Desutilidade relacionada a eventos adversos

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

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: dossiê do demandante.

7.1.4. Participação de mercado dos comparadores

O demandante avaliou os dados das APACs referente às prescrições de octreotida e lanreotida no SUS entre 2017 e 2021 para definir uma taxa relativa de uso desses medicamentos. Foi considerado no modelo que 70,3% dos pacientes estariam em uso de octreotida e 29,7% em uso de lanreotida.

7.1.5. Parâmetros de custos

Foram contemplados apenas os custos diretos cobertos pelo SUS. Custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise. Os valores obtidos a partir do SIGTAP foram ajustados aplicando o fator de correção de 2,8. O comparativo do custo mensal de cada tratamento é apresentado na Tabela 10, considerando o custo de administração e o mês possuindo 4,35 semanas.

Tabela 10 - 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 ¹	R\$19,40 ⁵	R\$5.275,50	R\$5.734,75
Lanreotida (alta dose)	120mg SC a cada 4 semanas	R\$2.047,86 ²	R\$19,40 ⁵	R\$2.067,26	R\$2.247,22
Pasireotida	40mg IM a cada 4 semanas	R\$8.883,48 ³	R\$19,40 ⁵	R\$8.902,88	R\$9.677,91
	60mg IM a cada 4 semanas	R\$12.988,97 ⁴	R\$19,40 ⁵	R\$13.008,37	R\$14.140,80

¹ Contrato DLOG/SE/MS número 264/2022, para a apresentação Frasco-ampola com 20mg (R\$ 2.628,05)

² Contrato DLOG/SE/MS número 232/2022, para a apresentação Seringa preenchida com 120mg

³ PMVG 18%, para a apresentação Frasco-ampola com 40mg

⁴ PMVG 18%, para a apresentação Frasco-ampola com 60mg

⁵ Códigos 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; aplicado fator de correção de 2,8.

Fonte: dossiê do demandante.

Para o tratamento de terceira linha, foram considerados os custos com octreotida e lanreotida, já apresentados, e radioterapia - procedimento Radioterapia de Sistema Nervoso

Central (03.04.01.050-2) - com o custo de R\$3.278,00. Nesse caso não foi empregado fator de correção, uma vez que o procedimento foi acrescentado no SIGTAP, em maio de 2019, contemplando um reembolso que se espera ser próximo do custo real.

Para o acompanhamento clínico dos pacientes, foi estimado um custo mensal de R\$47,24 conforme Tabela 11.

Tabela 11 - 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: dossiê do demandante.

Custos com complicações e com eventos adversos foram estimados com base na tabela SIGTAP e dados da literatura. Foram atribuídos no modelo custo de R\$95,42 para comorbidades cardiovasculares e de R\$152,98 para diabetes. Os custos com eventos adversos estão descritos na Tabela 12.

Tabela 12 - Custos dos eventos adversos

Evento adverso	Custo do evento	Memória de cálculo
Distensão abdômnal	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 • Colecistectomia - 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: dossiê do demandante.

7.1.6. Análises de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística considerou os seguintes cenários alternativos:

- Custo da pasireotida por importação direta: equivalente ao PMVG 0%, sem imposto, correspondente a R\$6.329,59 e R\$9.254,80 para as apresentações de 40 e 60 mg, respectivamente; Um custo de administração de R\$19,40; Um custo mensal de R\$6.901,69 (40mg IM a cada 4 semanas) e R\$10.081,55 (60mg IM a cada 4 semanas);

- 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.

Foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada testando independentemente diversas variáveis, assumindo variação aproximada de 20% superior e inferior ao parâmetro do cenário base. A análise de sensibilidade probabilística multivariada utilizou os mesmos parâmetros, cujas distribuições e valores estão apresentados na Tabela 13. 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, e correspondem também aos valores mínimos e máximos utilizados na análise de sensibilidade determinística univariada.

Tabela 13 - 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: dossiê do demandante.

7.1.7. Resultados

A análise de custo-utilidade da pasireotida em relação aos cuidados usuais resultou em uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$319.571/QALY, e está apresentada na Tabela 14.

Tabela 14 - Avaliação do custo-utilidade incremental da 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: dossiê do demandante.

O resultado da análise de sensibilidade determinística está apresentado na Tabela 15, com maior impacto observado para a compra de pasireotida por modalidade de importação direta.

Tabela 15 - 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 lanreotida	R\$ 339.534/QALY
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: dossiê do demandante.

Na análise de sensibilidade univariada, observou-se impacto relevante na RCUI com os parâmetros "utilidade no estado de saúde controle completo" e "utilidade em tratamento de terceira linha terapêutica (radioterapia + análogos)". Na Figura 6 e na Tabela 16 estão as 15 variáveis com maior impacto no modelo, com suas respectivas variações na RCUI e suas estimativas absolutas.

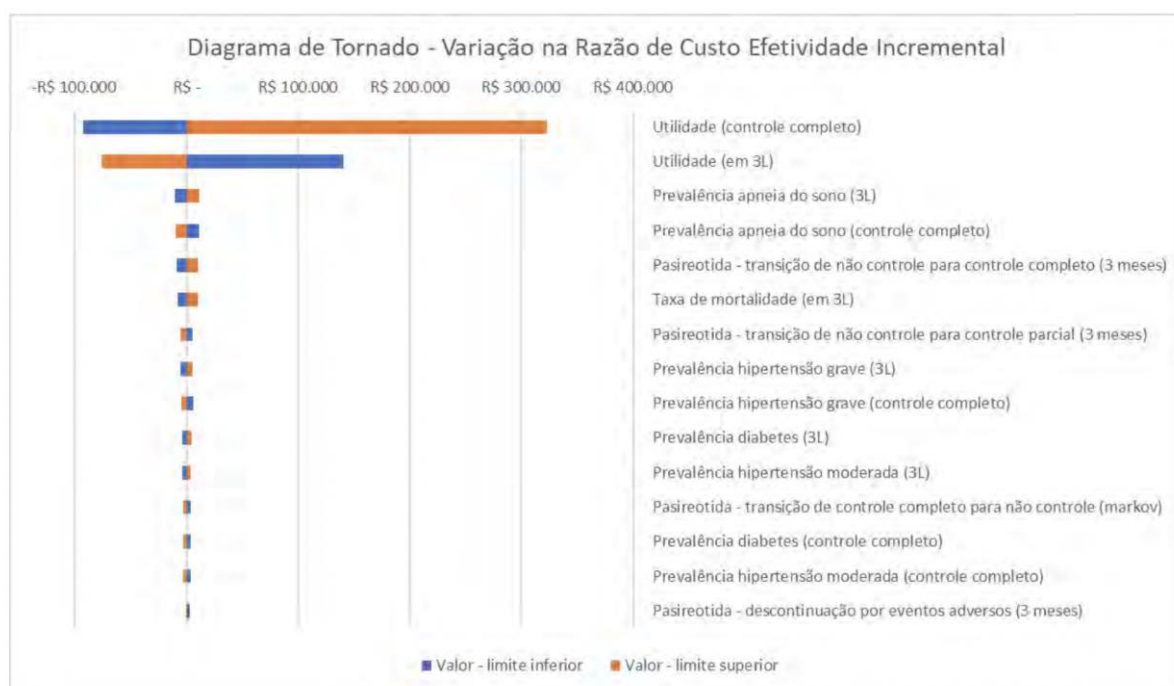


Figura 6 - Análise de sensibilidade determinística univariada: variação na razão de custo utilidade incremental

Fonte: dossiê do demandante.

Tabela 16 - 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: dossiê do demandante.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística foram consistentes com a análise do cenário base (Tabela 17). A razão de custo utilidade incremental na análise de sensibilidade 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 são apresentados na Figura 7 e Figura 8.

Tabela 17 - 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: dossiê do demandante.

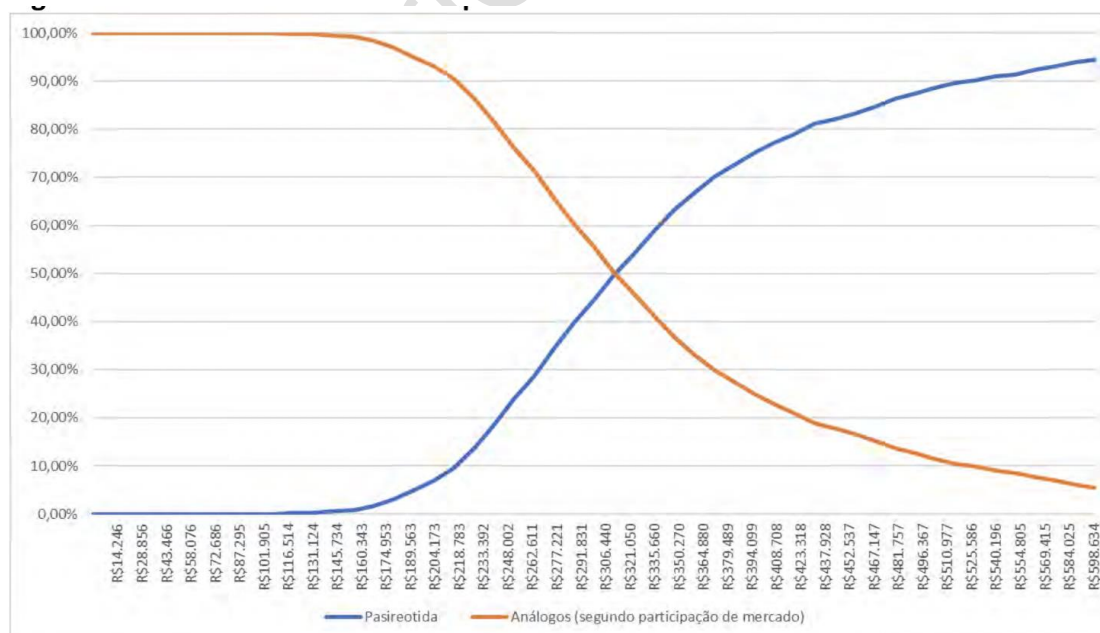


Figura 7 - Análise de sensibilidade probabilística – curva de aceitabilidade

Fonte: dossiê do demandante.

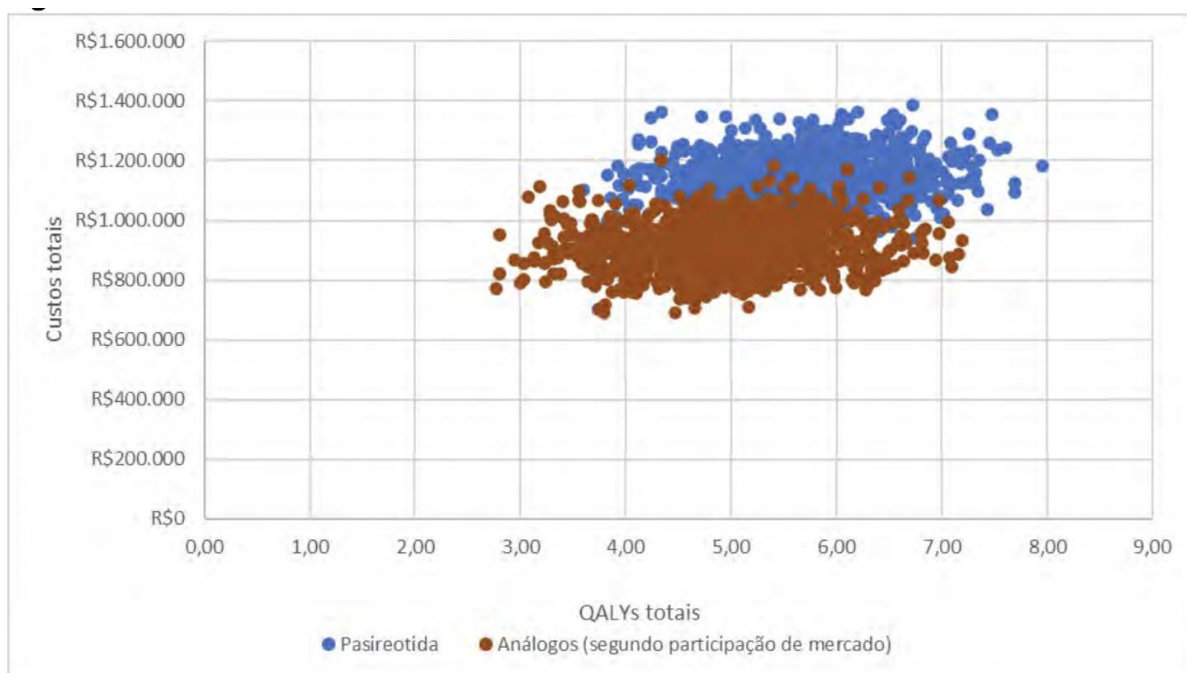


Figura 8 - Plano de custo-efetividade

Fonte: dossiê do demandante.

7.2 Análise crítica de custo-efetividade pelo NATS (demanda externa)

Consideramos necessário informar, na questão de pesquisa apresentada pelo demandante, que a população corresponde a pacientes adultos.

No fluxograma terapêutico proposto (Figura 3), a pasireotida é inserida após aumento da dose dos análogos de somatostatina e associação de cabergolina, o que está de acordo com o PCDT ⁽³⁹⁾. No modelo econômico proposto, o demandante alega que pacientes com resposta parcial ingressam no modelo de Markov como “em tratamento de segunda linha”, com combinação de cabergolina. Apesar disso, o uso da cabergolina não foi considerado no modelo econômico. Ainda que esta seja uma questão a ser apontada, uma vez que o PCDT vigente determina a associação da cabergolina aos análogos de somatostatina, previamente à radioterapia, para os pacientes que não apresentarem controle da doença após 3-6 meses de uso regular de análogos, o custo da cabergolina é muito baixo comparado aos demais componentes do modelo, o que não deve levar a uma redução substancial do custo com os cuidados usuais, e consequentemente a um aumento da RCUI.

Quanto aos critérios de resposta bioquímica adotados pelo demandante, o valor de GH < 2,5 µg/L para controle completo, baseado no estudo PAOLA, ⁽⁶⁶⁾ diverge do PCDT, ⁽³⁹⁾ que considera valor de GH após sobrecarga de glicose abaixo de 1 ng/mL, tal qual a extensão do estudo PAOLA, ⁽⁶⁵⁾ que considera como resposta bioquímica adequada valores de GH <1,0 µg/L e IGF-1 normalizado. Outro aspecto é que não há no PCDT critérios definidos para controle parcial da doença. Além disso, o modelo não considera resposta excessiva à pasireotida, com IGF-1 abaixo do normal, e consequente redução de 20mg da dose de pasireotida, conforme descrito na bula do medicamento ⁽³⁹⁾.

Na definição das estratégias terapêuticas, o demandante considerou, tanto nos cuidados usuais quanto no grupo pasireotida com ausência de controle, a realização anual de radioterapia, ao longo de 10 anos. Conforme consulta a especialistas clínicos em acromegalia, é realizada uma única sessão de radioterapia, ou então o fracionamento da dose prevista em mais de uma sessão, mas não de forma anual.

Em seis meses de tratamento, no início do modelo de Markov proposto, o demandante considerou 100% de ineficácia dos análogos da somatostatina em altas doses, com todos os pacientes no grupo de cuidados usuais migrando para a terceira linha de tratamento (radioterapia associada a análogos da somatostatina). Uma metanálise realizada com 90 estudos identificou que o tratamento com qualquer formulação de octreotida ou lanreotida, sem estratificação por linha de tratamento, produziu uma taxa de resposta de GH de 55% e 59%, respectivamente, e de 56% e 53%, respectivamente, para IGF-1 ⁽⁸⁰⁾. Diante desses dados, pode-se esperar que a taxa de resposta não seja necessariamente os 55% apresentados na metanálise, mas que a conduta adotada pelo demandante superestima os custos do braço “cuidados usuais”, levando a uma redução do custo incremental e consequentemente da RCU. Além disso, diverge da abordagem empregada na AIO, em que foi considerada uma taxa de utilização de radioterapia de 21,4%, calculada a partir dos dados das APACs de radioterapia no SUS.

A probabilidade de atingir controle bioquímico em 10 anos de uso da radioterapia foi considerada adequada, uma vez que o PCDT relata controle da doença com radioterapia convencional em 50%-60% dos pacientes em 5-10 anos. No entanto, não ficou claro o que ocorre com esses pacientes após 10 anos de radioterapia, uma vez que o horizonte temporal é de *lifetime*. Conforme o PCDT vigente, os pacientes em radioterapia e uso de análogos da somatostatina devem suspender o tratamento medicamentoso ao alcançarem controle da doença.

Quanto aos eventos adversos, o demandante não apresentou no relatório a incidência desses eventos para o tratamento de terceira linha, informação constante na planilha enviada pelo demandante.

Com relação à distribuição de comorbidades para a terceira linha, na qual o demandante considerou a média ponderada dos valores de controle completo (60%) e sem controle (40%), não foi esclarecido o racional empregado na definição dos pesos (porcentagens) dessa média ponderada. Além disso, para os pacientes submetidos a radioterapia foi considerada desutilidade de -0,1172 decorrente de hipopituitarismo, contudo os custos relacionados a essa condição não foram apresentados.

A desutilidade para comorbidades como diabetes, hipertensão, apneia do sono e hipopituitarismo foram obtidos a partir do estudo de Whittington *e colaboradores* ⁽⁷⁸⁾. Todavia, dentre as condições associadas a maiores riscos de prevalência entre pacientes com acromegalia listadas pelo mesmo estudo, apenas o câncer colorretal não foi apresentado no relatório ou considerado no modelo.

Para a mortalidade, o demandante assumiu uma taxa padronizada de mortalidade para os pacientes com controle parcial correspondente à metade do risco observado para a população com doença não controlada ^(2,5), o que equivale a uma taxa de 1,25, e não 1,75 conforme empregado no relatório.

O demandante propôs acompanhamento clínico anualmente, o que não corresponde à periodicidade de monitorização recomendada no PCDT vigente ⁽³⁹⁾, que é trimestral no primeiro ano e, após esse período, uma vez ao ano, podendo ser modificada de acordo com a resposta ao tratamento. As comorbidades associadas (hipertensão, diabetes, cardiomiopatia acromegálica e hipopituitarismo) também devem ser avaliadas e acompanhadas, conforme PCDT ⁽³⁹⁾. A planilha enviada pelo demandante apresenta dados de custos de manejo dessas comorbidades, segundo prevalência por estado de saúde. No entanto, esses dados não são apresentados no relatório, e não ficou claro como eles foram empregados na ACU e com que periodicidade.

Ainda com relação à composição do custo de acompanhamento clínico, os seguintes valores divergem em relação ao SIGTAP:

- 02.02.01.047-3 (Glicemia de jejum) – R\$ 1,85, que multiplicado ao fator de correção de 2,8 = R\$ 5,18. O valor empregado pelo demandante é de R\$ 10,16.

- 02.05.01.003-2 (Ecocardiograma) – R\$ 67,86, que multiplicado ao fator de correção de 2,8 = R\$ 190,01. O valor empregado pelo demandante é de R\$ 189,42.

Com relação aos custos dos eventos adversos, o relatório do demandante não esclarece como esses custos foram empregados nos cálculos frente à incidência apresentada para os eventos adversos. Além disso, alguns valores utilizados divergem do SIGTAP:

- 02.02.01.047-3 (Glicemia de jejum) – R\$ 1,85, que multiplicado ao fator de correção de 2,8 = R\$ 5,18. O valor empregado pelo demandante é de R\$ 10,16.

- 02.05.01.003-2 (Ecocardiograma) – R\$ 67,86, que multiplicado ao fator de correção de 2,8 = R\$ 190,01. O valor empregado pelo demandante é de R\$ 189,42.

Faltou ainda informar na nota de rodapé da tabela de custos dos eventos adversos o código do SIGTAP empregado para dosagem de potássio (02.02.01.060-0).

Na análise de sensibilidade determinística foi proposto um cenário alternativo desconsiderando os custos com radioterapia. Não ficou claro o racional aplicado no cálculo dos parâmetros desse cenário.

Por fim, a planilha encaminhada pelo demandante apresenta variáveis e parâmetros utilizados, bem como os resultados obtidos, mas não evidencia na íntegra (a cada ciclo) o percurso metodológico proposto. A apresentação dos valores como dados numéricos ao invés de fórmulas e a referência de algumas células a dados externos à planilha prejudicam a verificação dos resultados.

7.3 Avaliação econômica realizada pelo NATS (demanda interna)

Apresentamos na sequência, métodos e resultados da análise de custo-efetividade realizada pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) durante o processo de atualização do PCDT Acromegalia ⁽³⁹⁾. Como destacado no tópico de evidência clínica, uma vez que a evidência disponível avalia a população ampla e alinhada com a proposta da demanda externa, a análise a seguir tem o propósito de identificar a custo-efetividade de pasireotida para adultos com acromegalia no SUS, isto é, como forma de responder às demandas interna e externa.

Dessa forma, foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade do uso do medicamento pasireotida em comparação ao cuidado padrão, lanreotida ou octreotida.

A população-alvo consistiu em pacientes adultos com acromegalia que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e para aqueles pacientes cujo tratamento médico apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações séricas de IGF-1 ou não foi tolerado.

Esta avaliação tomou como base o modelo desenvolvido para avaliação da custo-efetividade do pegvisomanto. O quadro a seguir apresenta um resumo dessas informações.

Quadro 7 - Características do modelo de análise de custo-efetividade

População-alvo	Pacientes adultos com acromegalia que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e para aqueles pacientes cujo tratamento médico apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações séricas de IGF-1 ou não foi tolerado
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Pasireotida
Comparadores	Lanreotida, octreotida, cuidado padrão (i.e., lanreotida ou octreotida em alta dose)
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (correspondente a 40 ciclos anuais)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de markov
Análise de sensibilidade	Análise univariada determinística e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensitivity Assessment – PSA</i>).

Fonte: Elaboração própria.

7.3.1 Intervenção e comparador

A intervenção analisada é a pasireotida. Os comparadores em questão foram lanreotida, octreotida, cuidado padrão (i.e., lanreotida ou octreotida em alta dose).

Adicionalmente, a cabergolina não foi incluída na análise devido à ausência de evidências, a qual impossibilitou a comparação nas meta-análises em rede ou em algum dos estudos primários selecionados.

7.3.2 Modelo econômico

Em virtude das características da tecnologia em avaliação e da condição clínica em questão, foi desenvolvido um modelo de Markov, sendo considerado um horizonte temporal *lifetime* (i.e., vida toda), ciclos anuais e uma taxa de desconto de 5% (min: 0%; max: 10%) foi aplicada para custos e desfechos. A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

O modelo foi construído com base no estudo de Leonart e colaboradores ⁽⁸¹⁾. Neste modelo de Markov foram considerados os seguintes estados de saúde: “doença descontrolada”, “doença controlada” e “óbito”; conforme apresentado na figura a seguir. Os pacientes receberiam o tratamento inicialmente no estado de saúde “doença ativa”. Ao final do primeiro ciclo, os pacientes que responderam ao tratamento e alcançaram o desfecho de controle de IGF-1 seguiriam para o estado “doença controlada”, onde permaneceriam pelos próximos ciclos, exceto em caso de óbito. Os pacientes que não responderam ao tratamento no primeiro ciclo, descontinuariam o tratamento inicial e seguiriam para o estado “doença não controlada”, onde permaneceriam pelos próximos ciclos, exceto em caso de óbito.

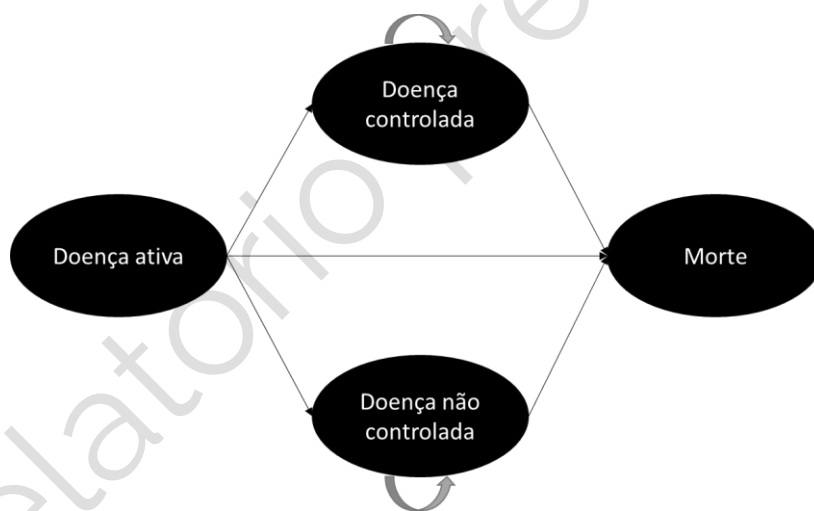


Figura 9 - Modelo de Markov.

Fonte: elaboração própria.

Duas análises foram elaboradas considerando diferentes fontes de dados de eficácia:

- Análise 1: pasireotida versus cuidado padrão (octreotida ou lanreotida em alta dose), tomando como base os dados disponíveis no estudo de Gadelha e colaboradores ⁽⁶⁶⁾
- Análise 2: pasireotida versus lanreotida ou octreotida, tomando como base os dados apresentados na meta-análise em rede no relatório de recomendação do pegvisomanto.

As probabilidades de alcance do desfecho ‘controle de IGF-1’ foram obtidas a partir da síntese de evidências do relatório de avaliação de pegvisomanto (demanda interna motivada pela atualização do PCDT de acromegalia), o qual também incluiu estudos avaliando a pasireotida, e estão apresentadas nos quadros abaixo.

Quadro 8 - Probabilidades de transição: análise 1

	Valor usado no caso-base	Valor mínimo utilizado nas análises de sensibilidade	Valor máximo utilizado nas análises de sensibilidade
Probabilidade de controle da doença - Pasireotida	25%	15%	38%
Probabilidade de controle da doença – cuidado padrão (octreotida ou lanreotida em alta dose)	1%	0%	10%

Fonte: valores baseados no estudo de Gadelha e colaboradores. Nota: nas análises de sensibilidade foi utilizada a distribuição beta.

Quadro 9 - Probabilidades de transição: análise 2

Probabilidade de controle da doença	Risco relativo (meta-análise em rede)	Valor usado no caso-base	Valor mínimo utilizado nas análises de sensibilidade	Valor máximo utilizado nas análises de sensibilidade
Pasireotida	-	39%*	-	-
Lanreotida	0,59 (IC95% 0,34-1,02)	23%	13%	39%
Octreotida	0,61 (IC95% 0,44-0,84)	24%	17%	32%

Fonte: *obtido a partir de Colao (66). As demais probabilidades foram calculadas considerando os riscos relativos e intervalos de confiança obtidos na meta-análise em rede do relatório de recomendação do pegvisomanto. Nota: nas análises de sensibilidade foi utilizada a distribuição beta.

Para os pacientes com a doença controlada foi considerado o risco de morte por outras causas considerando os dados da Tábua de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) ⁽⁷²⁾. Para os pacientes com a doença descontrolada, aplicou-se uma taxa de mortalidade padronizada de 2,4 (min 1,91; max 3,01) ⁽⁷⁴⁾.

Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram: anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV) ganhos. Em relação aos valores de utilidade, estes foram obtidos a partir do estudo de Liu e colaboradores ⁽⁷⁵⁾, sendo de 0,53 (min 0,48; max 0,58) para o estado de doença descontrolada, e de 0,75 (min 0,69; max 0,81) para doença controlada.

7.3.3 Estimativas de custo e recursos

Para esta análise, foram considerados apenas os custos médicos diretos relacionados com os medicamentos, acompanhamento e comorbidades.

Nas tabelas a seguir são apresentadas as posologias recomendadas em bula (pasireotida) ou PCDT (lanreotida e octreotida), e as estimativas de custos consideradas no modelo. Para lanreotida e octreotida foram considerados as doses máximas recomendadas.

Quadro 10 - Posologia dos medicamentos.

Medicamento	Posologia
Octreotida LAR	Octreotida de liberação prolongada: frasco-ampola de 10, 20 e 30 mg/mL. Deve-se iniciar com 20 mg de 28/28 dias. A dose deve ser modificada de acordo com a resposta do paciente (baseada em níveis séricos de GH e IGF-1), devendo os ajustes ser feitos em intervalos de 3-6 meses. Nos pacientes que não apresentam resposta, a dose deve ser aumentada para 30 mg de 28/28 dias. A dose máxima é de 40 mg de 28/28 dias, podendo ser atingida nos pacientes sem resposta à dose de 30 mg. Nos casos com controle da doença, pode-se tentar a redução da dose (de 30 mg para 20 mg, por exemplo) ou o aumento do intervalo de aplicação (de 4 para 6 semanas, por exemplo). A aplicação é feita por via intramuscular.
Lanreotida	Lanreotida solução injetável de liberação prolongada: seringa preenchida de 60, 90 e 120 mg. Deve-se iniciar com 90 mg, com intervalo entre as doses de 28-56 dias. Após 3 meses, avalia-se a resposta clínica e o controle da doença por meio da dosagem dos níveis séricos de GH e IGF-1. Se os sintomas se mostrarem estáveis e os níveis hormonais normais, a dose poderá ser reduzida para 60 mg, com intervalo entre as doses de 28-56 dias. Se os sintomas e os níveis de IGF-1 estiverem normais, mas os níveis de GH basal estiverem acima de 1-2,5 ng/mL, a dose é mantida em 90 mg, com intervalo entre as doses de 28-56 dias. Se o paciente apresentar sintomas não controlados ou níveis elevados de GH ou IGF-1, a dose deverá ser aumentada para 120 mg, com intervalo entre as doses de 28-56 dias (dose máxima). A aplicação é feita por via subcutânea profunda.
Pasireotida	A dose inicial recomendada de pasireotida para o tratamento de acromegalia 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 pasireotida com 40 mg.

Fonte: Elaboração própria com base no PCDT Acromegalia e bula dos medicamentos.

Tabela 18 - Custo dos medicamentos.

Procedimento	Apresentação	Valor unitário	Custo anual ponderado caso-base (min;max)	Posologia ponderada no caso-base
Octreotida	OCTREOTIDA, COMPOSIÇÃO:SAL ACETATO, CONCENTRAÇÃO:10 MG, FORMA FARMACEUTICA:PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL, CARACTERÍSTICA	R\$ 2.801,11	R\$ 68.517,02 (R\$ 39.931,49; R\$ 68.517,02)	Dose máxima recomendada

	ADICIONAL:C/ SISTEMA DE APLICAÇÃO			
	OCTREOTIDA, COMPOSIÇÃO:SAL ACETATO, CONCENTRAÇÃO:20 MG, FORMA FARMACEUTICA:PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL, CARACTERÍSTICA ADICIONAL:C/ SISTEMA DE APLICAÇÃO	R\$ 2.628,05		
	OCTREOTIDA, COMPOSIÇÃO:SAL ACETATO, CONCENTRAÇÃO:30 MG, FORMA FARMACEUTICA:PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL, CARACTERÍSTICA ADICIONAL:C/ SISTEMA DE APLICAÇÃO	R\$ 3.444,05		
Lanreotida	LANREOTIDA ACETATO, CONCENTRAÇÃO:120 MG/ML, FORMA FARMACEUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL, CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS:LIBERAÇÃO PROLONGADA	R\$ 1.931,69		
	LANREOTIDA ACETATO, CONCENTRAÇÃO:180 MG/ML, FORMA FARMACEUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL, CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS:LIBERAÇÃO PROLONGADA	R\$ 2.047,86	R\$ 26.644,10 (R\$ 13.815,46; R\$ 26.644,10)	Dose máxima recomendada
	LANREOTIDA ACETATO, CONCENTRAÇÃO:240 MG/ML, FORMA FARMACEUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL, CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS:LIBERAÇÃO PROLONGADA	R\$ 2.047,86		
Pasireotida	PASIREOTIDA, CONCENTRAÇÃO:40 MG, FORMA FARMACÊUTICA:PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL + DILUENTE	R\$ 8.295,68	R\$ 107.843,84 (R\$ 107.843,84; R\$ 161.765,76)	100% 40 mg. Fonte: bula do medicamento.

Fonte: Elaboração própria. Notas: os custos dos medicamentos foram obtidos no Banco de Preço em Saúde, sendo considerado o menor valor (últimos 90 dias), data da busca 02 de janeiro de 2024, compras administrativas; para análise de sensibilidade probabilística (PSA) aplicou-se a distribuição gama; não foram considerados custos de administração intramuscular (03.01.10.020-9 - ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA INTRAMUSCULAR – R\$ 0,00).

Tabela 19 - Custos de acompanhamento.

Procedimento	Valor unitário	Quantidade anual (nº de vezes/ano)
02.02.06.032-2 - DOSAGEM DE SOMATOMEDINA C (IGF1)	R\$ 15,35	Ano 1: 4; Ano 2+ controlado: 1; Ano 2+ descontrolado: 2
02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES	R\$ 2,01	Ano 1: 2; Ano 2+ controlado: 1; Ano 2+ controlado: 2
02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)	R\$ 2,01	Ano 1: 2; Ano 2+ controlado: 1; Ano 2+ controlado: 2
02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)	R\$ 2,01	Ano 1: 2; Ano 2+ controlado: 1; Ano 2+ controlado: 2
02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA	R\$ 2,01	Ano 1: 2; Ano 2+ controlado: 1; Ano 2+ controlado: 2
02.07.01.007-2 - RESSONANCIA MAGNETICA DE SELA TURCICA	R\$ 268,75	Ano 1: 2; Ano 2+ controlado: 1; Ano 2+ controlado: 2
02.02.01.047-3 - DOSAGEM DE GLICOSE	R\$ 1,85	Ano 1: 2; Ano 2+ controlado: 1; Ano 2+ controlado: 2

02.02.06.025-0 - DOSAGEM DE HORMONIO TIREOESTIMULANTE (TSH)	R\$ 8,96	Ano 1: 2; Ano 2+ controlado: 1; Ano 2+ controlado: 2
02.05.01.002-4 - ECOCARDIOGRAFIA TRANSESOFAGICA	R\$ 165,00	1x/ano
02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA	R\$ 5,15	1x/ano
02.11.05.010-5 - POLISSONOGRAMA	R\$ 125,00	1x/ano
Consulta - cardiologista	R\$ 10,00	1x/ano
Consulta - especialista	R\$ 10,00	Ano 1: 4; Ano 2+ controlado: 1; Ano 2+ controlado: 2
Custo_ano1	R\$ 981,75	
Custo_ano2+_controlada	R\$ 618,10	
Custo_ano2+_não controlada	R\$ 931,05	

Fonte: Elaboração própria com base em Leonart e colaboradores e do PCDT atualmente vigente de acromegalia.

Notas: os custos anuais foram variados na análise de sensibilidade probabilística em $\pm 5\%$ (distribuição beta); os custos foram obtidos a partir da tabela SIGTAP.

Adicionalmente, para o estado de saúde “doença não controlada” foi considerado o uso dos análogos de somatostatina em alta dose (70% octreotida e 30% lanreotida). Além disso, também foi considerado o uso de radioterapia em parte dos pacientes/ciclo (caso-base 3%; min 1%; max 10%), sendo: 60% 03.04.01.051-0 - RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA e 40% 03.04.01.050-2 - RADIOTERAPIA DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL (custo ponderado de R\$ 4.332,20; min R\$ 4.115,59; max R\$ 4.548,81). Essas informações foram estabelecidas com base nos dados identificado no DATASUS, SIA-AR, ano de 2022, todos os estados, filtro pelo CIDs D35.2 (Neoplasia benigna da glândula hipófise - pituitária) e D44.3 (Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido da glândula hipófise - pituitária). Desse modo, no caso-base foi considerado um custo anual de R\$ 56.085,11 (min R\$ 53.280,85, max R\$ 58.889,36).

Por fim, foram considerados os custos com tratamento de comorbidades, (estados doença controlada e descontrolada), obtidos a partir do estudo de Leonart e colaboradores⁽⁸¹⁾, os quais foram atualizados de acordo com a inflação do período, sendo estes respectivamente, de R\$ 4.374,09 (min R\$ 4.155,39; max R\$ 4.592,79) e de R\$ 5.449,47 (min R\$ 5.177,00; max R\$ 5.721,94).

7.3.4 Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em janeiro de 2024; exceto os custos referentes ao tratamento de comorbidades (estados doença controlada e descontrolada), conforme já explanado, que foram obtidos do estudo de Leonart e colaboradores⁽⁸¹⁾ e atualizado considerando inflação do período (IPCA acumulado: 32,36%; março de 2019 a janeiro de 2024).

7.3.5 Heterogeneidade e efeitos distributivos, caracterização da incerteza e validação

Para análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA), incluindo todas as variáveis do modelo (valores mínimo e máximos, e distribuição adotada apresentadas ao longo do texto). Os resultados foram expressos em gráficos de dispersão.

7.3.6 Resultado da análise 1

A pasireotida foi associada a um maior custo e efetividade na comparação com o cuidado padrão, de modo que foi alcançada uma RCEI de R\$ 253 mil por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). Outras informações estão apresentadas a seguir.

Tabela 20 - Razão de custo-efetividade incremental: pasireotida vs cuidado padrão

Comparadores	Custos	AV	AVAQ
Cuidado padrão	R\$ 819.989,74	12,91	6,88
Pasireotida	R\$ 1.089.931,43	13,47	7,941
Incremental	R\$ 269.941,69	0,559	1,065
RCEI	-	R\$ 482.840,92	R\$ 253.483,49

Fonte: Elaboração própria. AV: ano de vida; AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados a seguir.

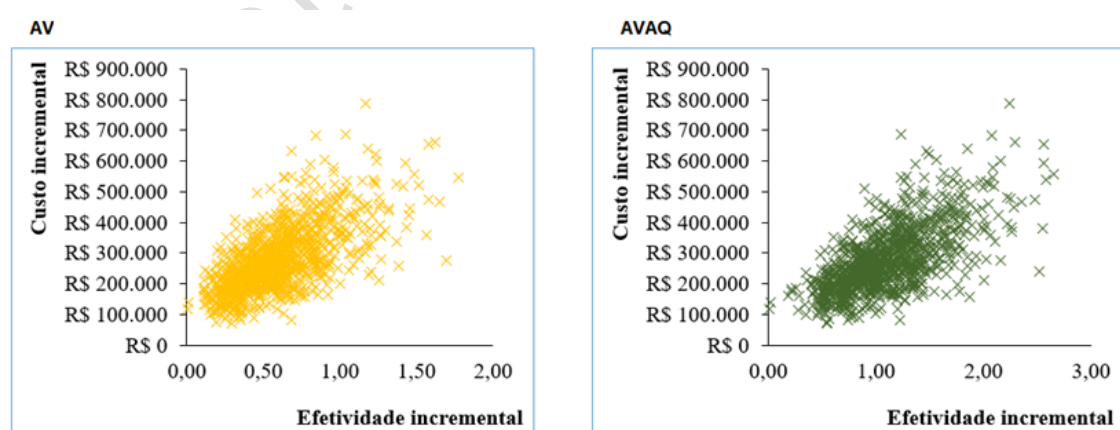


Figura 10 - Análise probabilística: pasireotida vs cuidado padrão

Fonte: Elaboração própria.

7.3.7 Resultado da análise 2

A pasireotida foi associada a um maior custo e efetividade na comparação com a lanreotida, de modo que foi alcançada uma RCEI de R\$ 698 mil/AVAQ. Outras informações estão apresentadas a seguir.

Tabela 21 - Razão de custo-efetividade incremental: pasireotida vs lanreotida.

Comparadores	Custos	AV	AVAQ
Lanreotida	R\$ 721.214,66	13,41	7,83
Pasireotida	R\$ 1.204.157,93	13,78	8,518
Incremental	R\$ 482.943,27	0,363	0,691
RCEI	-	R\$ 1.330.990,54	R\$ 698.748,01

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística corroboram os achados determinísticos, indicando que na maioria das simulações a pasireotida apresentou custo e efetividade incremental, como apresentado na figura a seguir.

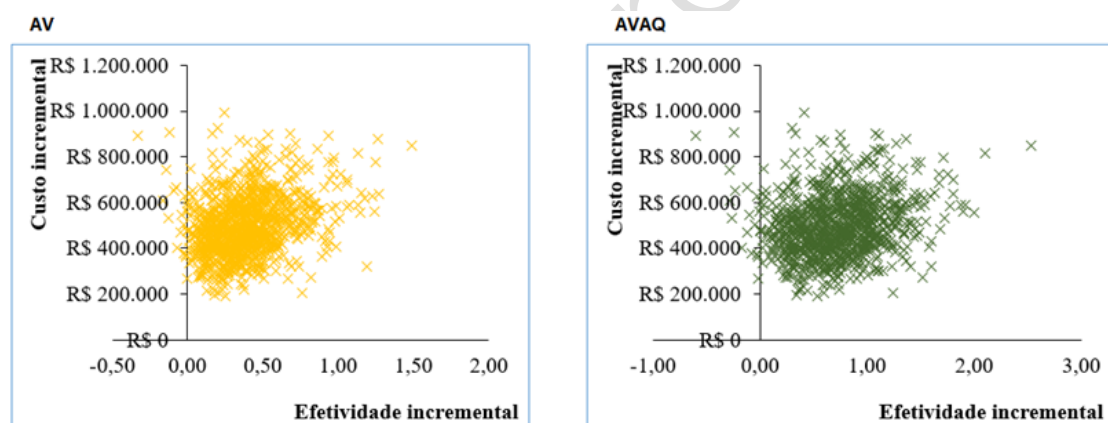


Figura 11 - Análise probabilística: pasireotida vs lanreotida

Fonte: Elaboração própria.

A pasireotida foi associada a um maior custo e efetividade na comparação com a octreotida, de modo que foi alcançada uma RCEI de R\$ 459 mil/AVAQ ganho. Outras informações estão apresentadas a seguir.

Tabela 22 - Razão de custo-efetividade incremental: pasireotida vs octreotida

Comparadores	Custos	AV	AVAQ
Octreotida	R\$ 902.040,48	13,43	7,86
Pasireotida	R\$ 1.204.157,93	13,78	8,518
Incremental	R\$ 302.117,44	0,345	0,657
RCEI	-	R\$ 875.334,22	R\$ 459.535,98

Fonte: Elaboração própria. AV: ano de vida; AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística corroboram os achados determinísticos, indicando que na maioria das simulações a pasireotida apresentou custo e efetividade incremental, como apresentado na figura a seguir.

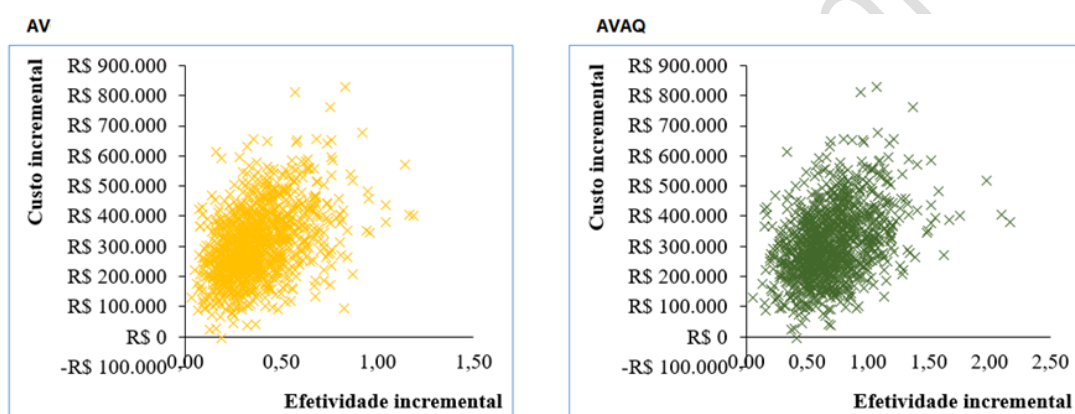


Figura 12 - Análise probabilística: pasireotida vs octreotida

Fonte: Elaboração própria.

7.4 Análise do impacto orçamentário pelo demandante (demanda externa)

O demandante externo afirmou que desenvolveu a AIO conforme a Diretriz para Análises de Impacto Orçamentário de Tecnologias em Saúde no Brasil e o *report* da ISPOR sobre princípios de boas práticas em avaliação do impacto orçamentário ^(82,83).

O escopo do estudo de impacto orçamentário e os principais pressupostos adotados na sua realização são apresentados na Tabela 23.

Tabela 23 - Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação de pasireotida

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.	---
Critérios 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: dossiê do demandante.

O tratamento com pasireotida consistiu na administração parenteral de 40 ou 60mg do medicamento a cada 4 semanas. Para os cuidados usuais, assumiu-se 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, e que parte dos pacientes deverá realizar radioterapia de forma adjuvante.

Na estimativa da população alvo, foi considerado o número de pacientes únicos no SUS anualmente em uso de octreotida ou de lanreotida, de acordo com as APACs de 2017 a 2021. Em virtude da redução desse número em 2020 e 2021, atribuído ao menor acesso aos serviços de saúde em decorrência da pandemia de Covid-19, foi realizada uma projeção a partir de 2017, com incremento anual de 2,61% no quantitativo de pacientes. Com base nas estimativas do

PCDT de acromegalia vigente, estimou-se que aproximadamente 30% dos pacientes não respondem adequadamente aos análogos de somatostatina, sendo candidatos ao tratamento com pasireotida. Foi empregada adoção gradual da tecnologia, sendo de 50% no primeiro ano, com incremento nos anos subsequentes até atingir 90% no Ano 5.

No cenário alternativo, assumiu-se que 36,13% e 63,87% dos pacientes estarão em uso de pasireotida 40mg e 60mg, respectivamente, conforme extensão do estudo PAOLA ⁽⁶⁶⁾. Além disso, em linha com a taxa de resposta da pasireotida 60mg no estudo PAOLA, considerou-se que 20% dos pacientes irão obter controle parcial ou completo com o tratamento no sexto mês, continuando com pasireotida, enquanto 80% irão interromper o medicamento no sexto mês, passando a receber o tratamento usual. Dessa forma, foi estimado uma quantidade de pacientes que permanecerão em uso de pasireotida equivalente a 99 no ano 1 e 196 no ano 5 (Tabela 24).

Tabela 24 - População alvo, taxa de adoção da pasireotida, população estimada em início de tratamento e que permanece em uso de pasireotida, entre 2024 e 2028

	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: dossiê do demandante.

Foi considerado no modelo que 70,3% dos pacientes estariam em uso de octreotida e 29,7% em uso de lanreotida, conforme dados das APAC referente às prescrições desses medicamentos no SUS em 2021.

A taxa de utilização de radioterapia foi calculada avaliando-se os dados das APACs de radioterapia no SUS entre 2017-2021, para pacientes com CID D35.2 e D44.3 (neoplasias da hipófise, benignas ou de comportamento incerto). No período, o número de pacientes únicos recebendo radioterapia variou de 3,3% a 11,4% do total de indivíduos não respondedores em uso de análogos da somatostatina, considerando como não respondedores 30% dos pacientes em uso dos análogos. Assumiu-se então incremento anual de aproximadamente 2% absoluto na taxa de utilização de radioterapia nos anos subsequentes, com uma taxa de utilização de radioterapia projetada para 2024 a 2028 de 17,4% a 25,4%. Como parâmetro para a avaliação do impacto orçamentário, assumiu-se que 21,41% dos pacientes estarão em uso de

radioterapia, consistindo no valor mediano para o período de análise (projeção para o ano 2026).

7.4.1 Custos das intervenções

A composição dos custos mensais das tecnologias, de forma individual, está descrita na Análise de Custo-Efetividade realizada pelo demandante. Os custos mensal e anual de cada tratamento estão apresentados na Tabela 20, considerando as taxas de utilização descritas anteriormente. Além disso, para os pacientes que não respondem a pasireotida, o custo a partir do sétimo mês foi estimado pela média entre os tratamentos com pasireotida e cuidados usuais.

Tabela 25 - 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: dossiê do demandante.

Não foram considerados custos com monitoramento e complicações da doença, em uma abordagem conservadora, uma vez que o demandante espera uma maior taxa de complicações, assim como maiores custos em saúde, com o tratamento usual.

7.4.2 Análises de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade para as principais variáveis de incerteza, assumindo-se:

- 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%;
- Aquisição de pasireotida por meio de importação direta, conforme valores apresentados na Tabela 21.

Tabela 26 - 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: dossiê do demandante.

7.4.3 Resultados

Os custos estimados para os cenários atual e alternativo, bem como o impacto orçamentário da incorporação da pasireotida, estão apresentados nas Tabelas 22, 23 e 24. O impacto orçamentário no período de 5 anos (2024-2028) é de aproximadamente R\$ 96,2 milhões.

Tabela 27 - 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: dossiê do demandante.

Tabela 28 - Custos estimados no cenário alternativo, com a incorporação da pasireotida

	2024	2025	2026	2027	2028	2024 - 2028
Pacientes totais						
Pacientes totais	986	1011	1037	1064	1091	
Adoção de pasireotida	50%	60%	70%	80%	90%	
Pasireotida						
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
Cuidados usuais						
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
Todos os pacientes						
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: dossiê do demandante.

Tabela 29 - 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: dossiê do demandante.

Os resultados do impacto orçamentário para as análises de sensibilidade estão apresentados na Tabela 25. Os maiores valores foram obtidos assumindo uma taxa de adoção de pasireotida de 100%, enquanto o menor impacto orçamentário foi obtido considerando a compra por meio de importação direta.

Tabela 30 - 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: dossiê do demandante.

7.5. Análise crítica do impacto orçamentário realizada pelo NATS (demanda interna)

No dossiê do demandante, o custo anual/paciente em cuidados usuais apresentado na Tabela 67 e no texto da página 178 (R\$ 64.908,14) diverge daquele constante na planilha enviada pelo demandante (R\$64.809,14). Faz-se necessário corrigir o valor no dossiê, considerando que o valor da planilha, empregado nos cálculos da AIO, é o valor correto.

Na análise de sensibilidade conduzida pelo demandante, considerou-se que a taxa de adoção equivalente a 100% do ano 1 ao ano 5 está superestimada. As Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário ⁽⁸⁴⁾ sugerem o emprego de valores percentuais crescentes que simulem a curva de incorporação da nova tecnologia no mercado, de modo a se atingir 100% de incorporação apenas no último ano do horizonte temporal, caso haja previsão de que esse valor seja atingido nesse período.

Quanto às taxas de uso de radioterapia de 0% e 100%, consideramos improváveis tais cenários. De acordo com a literatura, 57% e 67% dos pacientes em uso de octreotida, e 48% e

47% dos pacientes em uso de lanreotida, apresentaram resposta ao tratamento quando avaliados os níveis de GH e IGF-1, respectivamente ⁽⁸⁵⁾.

7.6. Análise de impacto orçamentário realizada pelo NATS (demanda interna)

Apresentamos na sequência, métodos e resultados da análise de impacto orçamentário realizada pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) durante o processo de atualização do PCDT Acromegalia ⁽³⁹⁾. A análise tem foco na população priorizada na demanda interna, portanto, adolescentes e adultos com acromegalia, com tumor após cirurgia e sem resposta a análogos da somatostatina de primeira geração.

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS). O horizonte temporal estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (84).

No cenário referência foram considerados os mesmos comparadores utilizados na avaliação econômica, isto é, lanreotida e octreotida. O cenário proposto englobou a possibilidade de incorporação da pasireotida.

O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida e cálculo epidemiológico. Inicialmente, a partir de dados do DATASUS (SIA-AM, ano de 2022, filtro por CID E220) foram estimados 4.378 pacientes com acromegalia e em tratamento medicamentoso (desse total, 5% dos pacientes são referentes a crianças e adolescentes). Na sequência, aplicou-se uma proporção de 50% (min 40%; max 60%) referente à parcela de pacientes com tumor após cirurgia ^{9,10}, e de 30% (min 20%; max 40%) referente à proporção de pacientes que não responderam ao tratamento com análogo de somatostatina ⁽²⁴⁾. Desse modo, foram estimados 657 pacientes elegíveis no primeiro ano. Para os anos subsequentes, aplicou-se uma taxa de crescimento populacional de 1% (min 0,5%; max 1,5%). O número de indivíduos elegíveis a cada ano está apresentado na tabela abaixo.

Tabela 31 - Estimativa da população elegível (demanda interna).

Estimativa da população elegível	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com acromegalia em tratamento medicamentoso	4.378	4.422	4.466	4.511	4.556
Pacientes com tumor	2.189	2.211	2.233	2.255	2.278

Pacientes com falha terapêutica a análogo de somatostatina	657	663	670	677	683
--	-----	-----	-----	-----	-----

Fonte: Elaboração própria.

As tabelas a seguir apresentam o Market share considerado na análise.

Tabela 32 - Market share: cenário referência (demanda interna).

Cenário referência	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Lanreotida	35%	35%	35%	35%	35%
Octreotida	65%	65%	65%	65%	65%
Pasireotida	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Tabela 33 - Market share: cenário proposto (demanda interna).

Cenário proposto	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Lanreotida	10%	10%	5%	5%	5%
Octreotida	40%	30%	25%	15%	5%
Pasireotida	50%	60%	70%	80%	90%

Fonte: elaboração própria.

Para esta análise, foram considerados apenas os custos dos medicamentos, os quais são similares aos utilizados na avaliação econômica.

Utilizando os dados da análise principal, observou-se que a incorporação da pasireotida para a população-alvo da demanda interna tem como resultado um incremento de custos de R\$ 19 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 32 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 131 milhões em cinco anos.

Tabela 34 - Resultado da análise de impacto orçamentário (análise principal da demanda interna).

Resultado AIO	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em 5 anos
Cenário atual	R\$ 35.370.845	R\$ 35.724.553	R\$ 36.081.799	R\$ 36.442.617	R\$ 36.807.043	R\$ 180.426.858
Cenário proposto	R\$ 55.158.293	R\$ 58.318.294	R\$ 62.938.513	R\$ 66.228.745	R\$ 69.578.489	R\$ 312.222.334
Impacto orçamentário	R\$ 19.787.448	R\$ 22.593.741	R\$ 26.856.714	R\$ 29.786.128	R\$ 32.771.446	R\$ 131.795.477

Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente, realizou-se uma análise considerando, além dos custos, a probabilidade de falha à pasireotida e, consequente, descontinuação do tratamento, seguindo racional semelhante ao apresentado na demanda externa. Como premissa, nos casos de falha ao tratamento com pasireotida, foi definido que os pacientes usariam o medicamento por seis meses, seguido do uso dos cuidados usuais nos meses e anos subsequentes. Os resultados estão apresentados a seguir.

Tabela 35 - Resultado da análise de impacto orçamentário (análise complementar da demanda interna).

Resultado AIO	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em 5 anos
Cenário atual	R\$ 36.831.091	R\$ 37.199.402	R\$ 37.571.396	R\$ 37.947.110	R\$ 38.326.581	R\$ 187.875.579
Cenário proposto	R\$ 47.485.636	R\$ 43.772.275	R\$ 45.102.971	R\$ 46.455.903	R\$ 47.831.383	R\$ 230.648.167
Impacto orçamentário	R\$ 10.654.545	R\$ 6.572.874	R\$ 7.531.575	R\$ 8.508.793	R\$ 9.504.802	R\$ 42.772.588

Fonte: elaboração própria.

8. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 20/11 a 30/11/2023. 24 pessoas se inscreveram e os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos. A representante declara não ter nenhum vínculo com a indústria.

A participante inicia seu relato dizendo ter 31 anos de idade e ser moradora do Rio de Janeiro, RJ. A seguir, fala que começou a ter os primeiros sintomas da doença em 2014, quando tinha 21 anos. Entre eles, destaca: síndrome do túnel do carpo, devido à compressão do nervo do punho, interrupção da menstruação, fascite plantar (inflamação do tecido que liga o osso do calcânhar aos dedos) e comprometimento da visão periférica.

Diante dos sintomas ligados à menstruação, foi ao ginecologista, e buscou outros especialistas médicos, como angiologista e ortopedista. De todo modo, a diminuição da visão periférica que fez com que ela procurasse uma clínica geral de confiança de seus familiares e lá foi solicitada a ressonância magnética do crânio, na qual foi detectado o tumor na hipófise de 3,5 cm.

No mês seguinte, foi encaminhada para cirurgia – realizada por meio do plano de saúde –, quando foi retirada uma fração significativa do tumor. Porém, não foi possível a retirada total, pois parte dele estava ao redor da artéria carótida. Posteriormente, ela iniciou o tratamento em um hospital universitário de sua cidade e, então, foi iniciado o tratamento com lanreotida. A paciente começou o uso desse medicamento em janeiro de 2017 e com ele permaneceu por onze meses, além do acompanhamento médico semestral. No entanto, não houve qualquer efeito sobre os níveis de GH e IGF-1.

Diante disso, foi considerada a possibilidade de realizar radiocirurgia, na medida em que o tumor, apesar de benigno, era bastante agressivo e voltou a crescer durante o período de uso inefetivo da lanreotida. Sendo assim, no final de 2018, a paciente foi submetida a mais uma cirurgia para garantir que o espaço entre o nervo óptico e a hipófise era suficiente para a realização da radiocirurgia.

A radiocirurgia foi feita seis meses depois, já em 2019, em cinco sessões. A participante descreve esse período como sendo de grande angústia, pois sua aparência física havia mudado muito, com o crescimento de mãos e pés, mudanças no formato da mandíbula, aumento do nariz, inchaço, alargamento do tórax etc. Além dessas questões, ela começou a ter fotofobia, dores de cabeça e na parte de trás do pescoço, insônia e perda significativa de sua qualidade de vida. Ela teve obstáculos importantes em suas atividades sociais e cotidianas, tendo se mantido mais presente apenas no trabalho.

No meio de 2019, foi indicado o uso do pamoato de pasireotida. A participante buscou o plano de saúde para ter acesso ao medicamento. Com a negativa do fornecimento do pamoato de pasireotida, a participante recorreu à Justiça para obtê-lo via plano de saúde e teve êxito, já no final de dezembro de 2019. O uso da tecnologia avaliada, contudo, só foi iniciado em meados de janeiro de 2020.

A paciente começou a usar o medicamento avaliado na dose de 40 mg e diz que rapidamente sentiu os efeitos benéficos. Já na primeira semana de uso, as dores de cabeça cessaram, teve melhora no sono e cessou a fotofobia. À época, fazia acompanhamento clínico trimestral e foi percebida a efetiva queda nos níveis do GH e do IGF-1. Com aproximadamente seis meses de uso do pamoato de pasireotida, uma diminuição importante do tumor foi detectada em novo exame de ressonância. A paciente afirma que a radiocirurgia pode ter contribuído para isso, mas ressalta que os efeitos dessa intervenção são de longo prazo, muito

embora não desconsidere o seu potencial somado ao do medicamento para sua significativa melhora.

A participante fala ainda que não teve alterações nos níveis de glicose no sangue, ainda que o aumento da glicemia seja um evento adverso esperado dessa tecnologia. Em respeito a isso, foi feito um monitoramento diário nos primeiros seis meses de uso e houve até uma diminuição nesses níveis, pois, com a doença, ocorreu um descontrole dos níveis de glicose, da insulina e da hemoglobina glicada. Com o advento do pamoato de pasireotida, eles se regularizaram. Ela destaca que o medicamento contribuiu para a melhora da sua aparência e da qualidade de vida, considerando que, atualmente, sua vida é “quase normal” (sic).

Em seguida, ela relata que, no final de 2022, foi prescrita a diminuição para a dose de 20 mg, que é a mínima. Desde então, ela continua nesse regime medicamentoso e as taxas de GH e IGF-1 continuam em queda, de forma que a condição de saúde permanece controlada.

Por fim, reforça a importância desse medicamento, visto que o tratamento da acromegalia varia muito de caso a caso. Portanto, ter mais uma alternativa disponível, segundo a representante, seria crucial para os pacientes que não tiveram melhora da doença depois de diversas tentativas.

Um membro do Comitê solicita que a representante fale sobre como estaria hoje sem o medicamento, se conhece outros casos que passem por situação semelhante no sentido da busca por acesso ao tratamento e sua perspectiva sobre a sua possível incorporação. Ela diz que não conhece outros casos no ambulatório que a atende que façam uso do pamoato de pasireotida e destaca novamente que, sem ele, não teria a qualidade de vida que possui hoje. Quanto a isso, percebe a diferença quando tem alguma interrupção – ainda que breve – no fornecimento, principalmente no que tange ao retorno de sintomas, como dor de cabeça e fotofobia. Sendo assim, considera que a incorporação do medicamento avaliado pode ajudar muitas pessoas, visto que muitas não têm acesso a planos de saúde.

Ao ser perguntada sobre a frequência da obtenção do medicamento, ela relata que não o recebe em domicílio. Ela faz uso do pamoato de pasireotida a cada 28 dias em uma clínica referenciada pelo plano de saúde. É-lhe questionado ainda sobre o tempo de administração. Acerca disso, a representante afirma que a maior parte do tempo passado na clínica está ligado à necessidade de descongelar o medicamento, mas não à aplicação em si.

O vídeo da 127ª Reunião pode ser acessado em: <https://www.youtube.com/watch?v=qnCrFUwAUkc>.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais o tratamento de pacientes com acromegalia, em especial na falha de resposta com os análogos da somatostatina (octreotida e lanreotida). A busca foi realizada em janeiro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (i) Anvisa Ensaio Clínicos: Cid10 E220, fases de estudo 2, 3 e 4 (1)
- (ii) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Acromegaly | Phase 2, 3, 4 (2)
- (iii) EudraCT: iron deficiency anemia AND or Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4 (3)
- (iv) Cortellis: Current Development Status (Indication (Acromegaly) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 2 Clinical or Phase 3 Clinical or Phase 4 Clinical) (4)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Não foram consideradas as tecnologias que estão no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia (octreotida, lanreotida e cabergolina), bem como a tecnologia em análise, pasireotida.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foi identificada uma tecnologia potencial para compor o esquema terapêutico da acromegalia (**Quadro 11**).

Quadro 11 - Tecnologia em desenvolvimento para tratamento acromegalia.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovações para a população em análise
Paltusotina	Agonista não peptídico do receptor de somatostatina tipo 2	Oral	Fase 3	Anvisa, FDA e EMA: Sem registro FDA: droga órfã (2020)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 16/01/2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

A paltusotina é um agonista não peptídico do receptor de somatostatina tipo 2 que está em desenvolvimento para potencial tratamento da acromegalia. Estudo de fase 3 foi iniciado em maio de 2021 para avaliar a segurança e eficácia da paltusotina, comparada com placebo, em indivíduos com acromegalia previamente tratados com análogos de somatostatina. Em setembro de 2023, foram relatados dados positivos do estudo, atingindo seu o objetivo primário, com significância estatística, demonstrando boa segurança e tolerabilidade. A previsão de conclusão é junho de 2025 (2, 4).

Referências da seção de MHT

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
3. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
4. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>

10. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Adicionalmente, foi conduzida busca nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), utilizando como termo para a busca “*pasireotide*”. Os resultados obtidos para cada agência são apresentados a seguir.

As agências *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra e País de Gales; *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá, e *Swedish Council on Health Technology Assessment*, na Suécia, não apresentam recomendação da tecnologia em questão.

Enquanto a *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA), do Japão, apresenta aprovação da pasireotida para a indicação em avaliação desde 2018. E a *Haute Autorité de Santé* (HAS), da França, também recomenda a pasireotida para a indicação em avaliação desde 2015.

Além das recomendações apontadas na demanda interna, o demandante externo identificou que a pasireotida para a indicação em avaliação foi recomendada pela *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, e pela *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), da Austrália. Informações adicionais sobre tais recomendações podem ser consultadas no dossiê do demandante externo.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas apresentadas reforçam a eficácia do pamoato de pasireotida em pacientes com acromegalia que não obtiveram resposta ao tratamento cirúrgico ou que apresentam contraindicação para tal, assim como em casos em que o tratamento farmacológico otimizado com análogos da somatostatina não foi efetivo. Este perfil de eficácia, delineado por um aumento significativo na probabilidade de atingir a resposta bioquímica desejada e melhorias na qualidade de vida e na redução do tamanho tumoral, sugere um potencial terapêutico considerável do pamoato de pasireotida nesta população específica de pacientes. A análise feita pelo demandante externo também confirma a 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. 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. 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. A confiança na evidência para resposta bioquímica é moderada, de acordo com o GRADE.

A segurança do pamoato de pasireotida, apesar de adequada, demanda atenção especial para a gestão de eventos adversos, em particular a hiperglicemia, que se apresenta como uma preocupação relevante. 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 e colaboradores ⁽⁶⁴⁾, 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 ⁽⁶⁶⁾, 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. Entretanto, a taxa de descontinuação devido a eventos relacionados à glicemia foram baixos; no estudo Colao e colaboradores ⁽⁶⁴⁾ 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). Embora haja divergência nas populações, a evidência clínica encontrada para demanda interna ou externa é semelhante, uma vez que não foi identificado estudos específicos para indivíduos com tumor após cirurgia.

Em relação à avaliação econômica, o demandante externo propôs uma análise de custo-utilidade da pasireotida, em comparação a outros tratamentos de segunda linha, no contexto do SUS. O modelo utilizado pelo demandante 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 análise de custo-utilidade em relação aos cuidados usuais resultou em uma Razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$319.571/QALY.

Em avaliação econômica conduzida pela UATS/HAOC foi identificado que na comparação com cuidado padrão (i.e., octreotida ou lanreotida em alta dose), a pasireotida foi associada a um maior custo e efetividade incremental, com RCEI de R\$ 482.841 para cada AV ganho e R\$ 253.484 para cada QALY ganho. Ao considerar lanreotida apenas (RCEI de R\$ 1,3 milhão por AV ganho e R\$ 698.748 por QALY ganho) ou octreotida apenas (RCEI de R\$ 875.334

por AV ganho e R\$ 459.536 por QALY ganho) as RCEI são maiores. Destaca-se que ainda que a análise tenha sido conduzida em resposta à demanda interna, ela é aplicável para a pergunta proposta pelo demandante externo.

O impacto orçamentário, apresentado pela demanda externa no período de 5 anos (2024-2028), foi de aproximadamente R\$ 96,2 milhões. Na análise de sensibilidade conduzida pelo demandante, considerou-se que a taxa de adoção equivalente a 100% do ano 1 ao ano 5 está superestimada. O custo anual/paciente em cuidados usuais realizado pelo demandante (R\$64.809,14) foi considerado correto. Em análise de impacto orçamentário conduzida pela UATS/HAOC como resposta à demanda interna, portanto, população elegível diferente da proposta da demanda externa, foi estimado de 657 a 683 indivíduos elegíveis ao ano para lanreotida (5% de difusão no último ano), octreotida (5% de difusão no último ano da análise) ou pasireotida (90% de difusão no último ano da análise). Para essa população e a este *market share* o impacto orçamentário da incorporação de pasireotida seria de R\$ 131,8 milhões acumulado em cinco anos.

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. Todas as RCEI apresentadas são superiores ao limiar de custo-efetividade alternativo da Conitec, comumente adotado quando a indicação em avaliação inclui uma doença rara. Diante do valor que ultrapassa o limiar, é importante ressaltar que isso não implica automaticamente em um impedimento para a recomendação favorável à incorporação do medicamento no SUS. Este resultado demanda uma análise criteriosa, considerando os benefícios clínicos e sociais, além da disponibilidade de alternativas terapêuticas.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de março de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do pamoato de pasireotida para o tratamento de pacientes com acromegalia. Para essa recomendação, o comitê reconheceu a eficácia clínica da tecnologia em questão, entretanto constatou uma relação de custo-efetividade desfavorável.

O comitê considerou que o retorno da consulta pública pode fornecer esclarecimentos durante a reunião de recomendação final, atuando como um estímulo para a obtenção de dados adicionais que possam esclarecer tanto o perfil farmacoeconômico da droga quanto os custos envolvidos na sua implementação.

Relatório preliminar

13. REFERÊNCIAS

1. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 21 de março de 2019;5(1):20.
2. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1º de julho de 2017;110(7):411–20.
3. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. novembro de 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 (Paris)*. dezembro de 2011;72(6):485–95.
6. Gruppeta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. dezembro de 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*. setembro de 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*. dezembro de 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)*. março de 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*. setembro de 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*. outubro de 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*. dezembro de 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*. outubro de 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)*. fevereiro de 2010;72(2):203–8.

15. Donangelo I, Une K, Gadelha M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* agosto de 2003;47:331–46.
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. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* fevereiro de 2004;25(1):102–52.
18. 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.
19. Melmed S. Acromegaly. Em: *The pituitary*. 2º ed 2002. p. 419–54.
20. Chanson P. Les conséquences de l'acromégalie. Cachan: Éd. médicales internationales; 2001.
21. Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Clemmons D, Frohman LA, et al. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest.* dezembro de 2003;26(12):1242–7.
22. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* setembro de 1992;21(3):597–614.
23. Porto LB, Rosa JWC, Rosa JWC, Casulari LA, Zimmermann IR, Naves LA. Long-term real-life outcomes in a georefered cohort of acromegalic patients in Brazil. *Endocrine.* maio de 2020;68(2):390–8.
24. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* maio de 2009;94(5):1509–17.
25. Melmed S, Katznelson L. Causes and clinical manifestations of acromegaly [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-clinical-manifestations-of-acromegaly>.
26. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* julho de 1994;41(1):95–102.
27. 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.* outubro de 2015;18(5):752–76.
28. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary.* janeiro de 2002;5(1):17–9.
29. Webb SM, Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):106–11.
30. Roerink SHPP, Wagenmakers M a. EM, Wessels JF, Sterenborg RBTM, Smit JW, Hermus ARMM, et al. Persistent self-consciousness about facial appearance, measured with the Derriford appearance scale 59, in patients after long-term biochemical remission of acromegaly. *Pituitary.* junho de 2015;18(3):366–75.

31. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* março de 2008;37(1):101–22, viii.
32. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* outubro de 2009;23(5):555–74.
33. 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).* setembro de 2008;69(3):432–5.
34. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* junho de 1999;2(1):29–41.
35. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA de, 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 Metab.* março de 2011;55:91–105.
36. 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.* 1º de julho de 2021;185(2):251–63.
37. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* abril de 1987;26(4):481–512.
38. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore).* setembro de 1994;73(5):233–40.
39. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da acromegalia. Brasília: CONITEC; 2019.
40. Sata A, Ho KKY. Growth hormone measurements in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary.* 2007;10(2):165–72.
41. 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.* fevereiro de 2017;176(2):203–12.
42. 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.* maio de 2017;176(5):645–55.
43. 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.* 28 de outubro de 2020;67(10):997–1006.
44. 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 (Lausanne).* 1º de dezembro de 2020;11:610519.
45. 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.* setembro de 2001;86(9):4072–7.

46. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery*. junho de 2001;48(6):1239–43; discussion 1244-1245.
47. 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*. dezembro de 2015;21(12):1106–12.
48. Mercado M, Abreu C, Vergara-López A, González-Virla B, Espinosa-de-Los-Monteros AL, Sosa-Eroza E, et al. Surgical and Pharmacological Outcomes in Acromegaly: Real-Life Data From the Mexican Acromegaly Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 1º de dezembro de 2020;105(12):dgaa664.
49. 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*. julho de 2016;91:490–6.
50. 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*. dezembro de 2020;21(4):667–78.
51. 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*. abril de 1983;112(4):1553–5.
52. Murray RD, Kim K, Ren SG, Chelly M, Umehara Y, Melmed S. Central and peripheral actions of somatostatin on the growth hormone-IGF-I axis. *J Clin Invest*. agosto de 2004;114(3):349–56.
53. 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*. janeiro de 2001;86(1):140–5.
54. Ben-Shlomo A, Wawrowsky KA, Proekt I, Wolkenfeld NM, Ren SG, Taylor J, et al. Somatostatin receptor type 5 modulates somatostatin receptor type 2 regulation of adrenocorticotropin secretion. *J Biol Chem*. 24 de junho de 2005;280(25):24011–21.
55. Ren SG, 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*. setembro de 2003;88(9):4239–45.
56. 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*. 1º de novembro de 1997;100(9):2386–92.
57. Freda PU. Somatostatin Analogs in Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1º de julho de 2002;87(7):3013–8.
58. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. agosto de 2008;93(8):2957–68.

59. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, 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)*. junho de 2007;66(6):859–68.
60. 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*. maio de 2009;94(5):1500–8.
61. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass J a. H. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. abril de 2006;91(4):1239–45.
62. 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*. fevereiro de 2005;90(2):800–4.
63. Novartis. Bula do pamoato de pasireotida [Internet]. [citado 9 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-SIGNIFOR-LP-Po-para-suspensao-injetavel-Medico.pdf>
64. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. março de 2014;99(3):791–9.
65. 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*. junho de 2020;182(6):583.
66. 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*. novembro de 2014;2(11):875–84.
67. 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*. julho de 2016;53(1):210–9.
68. 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*. 4 de maio de 2020;20(1):57.
69. 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*. 2 de abril de 2016;16:16.
70. 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*. novembro de 2008;159(5):533–40.

71. 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*. novembro de 2011;165(5):713–21.
72. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. [citado 17 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas%20demortalidade.html>.
73. 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*. novembro de 2009;94(11):4216–23.
74. 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*. julho de 2018;179(1):59–71.
75. 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*. março de 2018;66(3):653–60.
76. 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)*. junho de 2017;86(6):806–15.
77. Gupta T, Chatterjee A. Modern Radiation Therapy for Pituitary Adenoma: Review of Techniques and Outcomes. *Neurol India*. 2020;68(Supplement):S113–22.
78. 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*. agosto de 2021;59:101389.
79. 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*. agosto de 2021;24(8):1193–202.
80. Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M, Ly D, Melmed S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. maio de 2014;99(5):1825–33.
81. Leonart LP, Riveros BS, Krahn MD, Pontarolo R. Pharmacological Acromegaly Treatment: Cost-Utility and Value of Information Analysis. *Neuroendocrinology*. 2021;111(4):388–402.
82. 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*. 2014;17(1):5–14.
83. 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*. julho de 2012;28:1223–38.
84. Saúde M da. Diretrizes metodológicas: análise em impacto orçamentário; manual para o sistema de saúde do Brasil. Ms; 2011. (A. Normas e Manuais Técnicos).

- 
85. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. agosto de 2005;90(8):4465–73.

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136