



Brasília, DF | março de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Pegvisomanto para o tratamento de indivíduos 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

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

Karine Medeiros Amaral - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

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

Informações sobre patentes

MunIQUE Goncalves Guimaraes - 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, 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, 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 população¹.

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 QUADROS

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
QUADRO 2 - PREÇOS DA TECNOLOGIA E CUSTOS DO TRATAMENTO.	14
QUADRO 3. PERGUNTA PICOS (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARADOR, <i>OUTCOMES</i> [DESFECHO] E <i>STUDY TYPES</i> [TIPOS DE ESTUDOS]).	16
QUADRO 4. CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS.	19
QUADRO 5. CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS INCLUÍDOS.....	21
QUADRO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DO DESFECHO CONTROLE DE IGF-1 (PEG MONOTERAPIA).....	27
QUADRO 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DO DESFECHO CONTROLE DE IGF-1 (PEG + OCT).....	28
QUADRO 8. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.	30
QUADRO 9 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM ACROMEGALIA.....	46
QUADRO 10. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	47

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. LEAGUE TABLE PARA O CONTROLE DE IGF-1 (RISCO RELATIVO E INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%).	22
TABELA 2. LEAGUE TABLE PARA O DESFECHO QUALIDADE DE VIDA RELACIONADO À SAÚDE AVALIADO PELA FERRAMENTA ACROMEGALY QUALITY OF LIFE (DIFERENÇA MÉDIA E INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%).	23
TABELA 3. PRINCIPAIS DESFECHOS REPORTADOS NOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	24
TABELA 4. LEAGUE TABLE PARA O DESFECHO EVENTOS ADVERSOS GERAIS (RISCO RELATIVO E INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%).	25
TABELA 5. LEAGUE TABLE PARA DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS (RISCO RELATIVO E INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%).....	26
TABELA 6. RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL: PEG vs OCT.....	34
TABELA 7. TABELA DE RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL: PEG vs LAN.....	34
TABELA 8. TABELA DE RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL: PEG vs PLACEBO.	35
TABELA 9. TABELA DE RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL: PEG vs PASIREOTIDA.....	35
TABELA 10. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA PARA REDUÇÕES DE PREÇO HIPOTÉTICAS PARA PEGVISOMANTO MONOTERAPIA.....	35
TABELA 11. TABELA DE RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL: OCTPEG vs OCT.	36
TABELA 12. TABELA DE RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL: OCTPEG vs LAN.....	36
TABELA 13. TABELA DE RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL: OCTPEG vs PLACEBO.....	36
TABELA 14. TABELA DE RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL: OCTPEG vs PASIREOTIDA.	36
TABELA 15. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA PARA REDUÇÕES DE PREÇO HIPOTÉTICAS PARA PEGVISOMANTO + OCTREOTIDA.....	37
TABELA 16. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL	38
TABELA 17. MARKET SHARE: CENÁRIO REFERÊNCIA.	38
TABELA 18. MARKET SHARE: CENÁRIO PROPOSTO.	39
TABELA 19. MARKET SHARE - CENÁRIO PROPOSTO (ANÁLISE ADICIONAL).....	39
TABELA 20. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (ANÁLISE PRINCIPAL).	40
TABELA 21. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.....	41
TABELA 22. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO, CONSIDERANDO A INCORPORAÇÃO DE PEGVISOMANTO E PASIREOTIDA (ANÁLISE ADICIONAL).....	41
TABELA 23. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (ANÁLISE PRINCIPAL).....	41

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. MODELO DE MARKOV.....	32
---------------------------------	----

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	7
2	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3	RESUMO EXECUTIVO.....	8
4	INTRODUÇÃO.....	10
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	10
4.2	TRATAMENTO RECOMENDADO	12
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	13
5.2	PREÇOS E CUSTO DA TECNOLOGIA	14
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	16
6.1	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS E PARTICIPANTES INCLUÍDOS	18
6.2	EFEITOS DESEJÁVEIS	22
6.3	EFEITOS INDESEJÁVEIS.....	25
7	AValiação DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	26
8	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS.....	29
9	AValiação ECONÔMICA.....	30
9.2	RESULTADOS	34
10	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	37
10.1	MÉTODOS.....	37
10.2	RESULTADOS.....	40
11	ACEITABILIDADE.....	42
12	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	42
13	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	42
14	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	45
15	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	47
16	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
17	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	49
18	REFERÊNCIAS.....	50
	APÊNDICE 1 – MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	56
	APÊNDICE 2 – SELEÇÃO DOS REGISTROS E RELAÇÃO DE ESTUDOS EXCLUÍDOS NA ELEGIBILIDADE	64
	APÊNDICE 3 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	69
	APÊNDICE 4 – PRINCIPAIS DESFECHOS REPORTADOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS	73
	APÊNDICE 5 – RESULTADOS DETALHADOS DAS META-ANÁLISES DIRETAS E REDE.....	76
	APÊNDICE 6 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	83
	APÊNDICE 7 – PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	87
	APÊNDICE 8 – POSOLOGIA DOS TRATAMENTOS E CUSTOS CONSIDERADOS NA AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	88
	APÊNDICE 9 - RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	91

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação de **pegvisomanto** para o tratamento de adultos e adolescentes com acromegalia no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS. Esta demanda é advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Acromegalia. Os estudos que compõem este relatório 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). Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário do pegvisomanto para a referida população.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório preliminar

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pegvisomanto.

Indicação: Adultos com acromegalia, sem tumor ou remanescentes tumorais 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; adolescentes com gigantismo/acromegalia, sem tumor ou remanescentes tumorais e sem a normalização de IGF-1 após 6 meses sem resposta aos análogos de somatostatina (otimização de dose ou associação com cabergolina).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS/MS.

Introdução: O pegvisomanto é um antagonista do hormônio GH indicado para o tratamento de pacientes com acromegalia, especialmente daqueles com doença persistente, apesar de ressecção cirúrgica ou radioterapia, ou ainda para os que não são candidatos a essas terapias. Tal tecnologia pode ser utilizada em monoterapia ou associada a análogos de somatostatina (por exemplo, octreotida e lanreotida). Estima-se que 50% dos pacientes submetidos a cirurgia alcancem o controle bioquímico e que 30% dos pacientes apresentem falha ao tratamento com análogos da somatostatina.

Pergunta de pesquisa: O pegvisomanto, em monoterapia ou combinado com octreotida, lanreotida ou cabergolina, é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de adultos e adolescentes com gigantismo/acromegalia sem tumor ou com remanescentes tumorais que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e para aqueles pacientes cujo tratamento medicamentoso apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações séricas de IGF-1 ou não foi tolerado?

Síntese das evidências científicas: Foram identificadas três revisões sistemáticas publicadas entre 2018 e 2020 que avaliaram pegvisomanto em adultos, das quais duas (uma de ensaios clínicos randomizados (ECR) e outra de estudos observacionais), foram atualizadas pelos autores deste relatório. Contudo, apenas os resultados identificados nos ECR foram agrupados por meio de meta-análises, uma vez que os estudos observacionais são heterogêneos. O pegvisomanto foi mais eficaz, em termos de controle de IGF-1 (*Insulin-like growth factor 1*), em relação à octreotida (RR: 0,65, IC95% 0,43-0,99). Contudo, não se observou diferenças significativamente estatísticas entre o pegvisomanto e os demais tratamentos para controle de IGF-1 ou para a qualidade de vida. No que diz respeito ao perfil de segurança, o pegvisomanto apresentou similaridade em relação aos demais comparadores, incluindo o placebo. Não foram identificados estudos comparativos que avaliassem pegvisomanto em adolescentes, bem como os estudos que avaliaram adultos não foram específicos para status tumoral ou história terapêutica.

Avaliação econômica: Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) do uso do medicamento pegvisomanto, em monoterapia ou em associação, em comparação à lanreotida, octreotida, pasireotida e ausência de tratamento (placebo). Foi desenvolvido um modelo de Markov. Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram: anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV). Na comparação com octreotida, lanreotida e placebo, o pegvisomanto (monoterapia) foi associado a um maior custo e efetividade incremental, com RCEI que variaram entre R\$ 588 mil a R\$ 1,3 milhões por AVAQ ganho e R\$ 1,1 a R\$ 2,5 milhões por AV ganho. Além disso, na comparação com octreotida, lanreotida e placebo, o pegvisomanto combinado com octreotida foi associado a um maior custo e efetividade incremental, com RCEI que variaram entre R\$ 862 mil e R\$ 1,7 milhões por AVAQ ganho e R\$ 1,6 milhões e R\$ 3,2 milhões por AV ganho. Apesar de pasireotida não estar disponível no SUS, pegvisomanto e pegvisomanto+octreotida foram comparados à pasireotida por esta estar em avaliação para população semelhante: nestas comparações, pegvisomanto monoterapia foi dominado por pasireotida (maior custo e menor efetividade

incremental), mas pegvisomanto+octreotida apresentou maior custo com maior efetividade (RCEI de R\$ 16 e R\$ 31 milhões para AVAQ e AV).

Análise de impacto orçamentário: Ainda que não tenha sido identificada evidência específica para a população definida na pergunta deste relatório de avaliação, foram consideradas as características da pergunta para se estimar a população elegível. Assim, o número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida e cálculo epidemiológico, onde 657 a 683 pacientes seriam elegíveis do primeiro ao quinto anos da análise. Observou-se que a incorporação do pegvisomanto (em monoterapia ou associado com octreotida) frente a um cenário que contém apenas lanreotida e octreotida, elevaria o custo em R\$ 9 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 51 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 152 milhões em cinco anos.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 09/02/2024 a 18/02/2024 e uma pessoa se inscreveu. No entanto, como a inscrição não atendia aos requisitos da chamada, foi realizada uma busca ativa junto a especialistas e associações de pacientes, por meio da qual foi definida a participação. O participante refere não possuir qualquer tipo de vínculo com a indústria. No entanto, durante o seu tratamento ele recebeu, em virtude de uma parceria entre uma Organização não Governamental (ONG) e a indústria, a doação de uma caixa do medicamento em questão.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas duas tecnologias potenciais para o tratamento da acromegalia, a paltusotina, um agonista do receptor de somatostatina do tipo 2 e a pasireotida, um agonista do receptor de somatostatina dos tipos 1, 2, 3 e 5. A pasireotida possui registro no FDA, EMA e Anvisa.

Recomendações de agências internacionais de ATS: Duas das agências consultadas recomendam o uso de pegvisomanto para o tratamento da acromegalia (*Scottish Medicines Consortiu e Pharmaceutical Benefits Scheme*). A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* emitiu recomendação de não utilização do pegvisomanto em virtude de a eficácia do medicamento ter sido avaliada em estudos de curto prazo, e incertezas quanto aos aspectos econômicos. Não foram encontradas avaliações em outras agências.

Considerações finais: A síntese de evidência clínica demonstrou que o pegvisomanto pode ser mais eficaz, em termos de controle de IGF-1 em relação à octreotida, sem prejuízo da qualidade de vida e da segurança, entretanto, pode não ser diferente de lanreotida para controle de IGF-1. Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de R\$ 40 ou 120 mil por AVAQ ganho. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto em média de R\$ 30 milhões por ano.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 127ª Reunião da Conitec, realizada no dia 07 de março de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do pegvisomanto para adultos e adolescentes com acromegalia. O Comitê considerou que a razão de custo-efetividade incremental é bastante desfavorável na perspectiva do SUS.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A acromegalia é uma doença crônica e insidiosa que, em cerca de 98% dos casos, é causada por adenomas hipofisários secretores de hormônio do crescimento (GH), conhecidos como somatotropinomas. Estes tumores são classificados de acordo com o tamanho: microadenomas (menos de 1 cm) ou macroadenomas (1 cm ou mais), sendo que mais de 70% dos tumores associados à acromegalia são macroadenomas(1,2).

Os somatotropinomas são tumores monoclonais que podem ocorrer de forma esporádica ou, mais raramente, de forma familiar(3). Além disso, existem sete tipos histológicos diferentes(4), os quais apresentam comportamentos biológicos heterogêneos, o que afeta a resposta aos diferentes tratamentos da doença já que há, por exemplo, diferença na expressão dos receptores dopaminérgicos e somatostatinérgicos(5,6).

Em, aproximadamente, 2% dos casos, a acromegalia é causada por hipersecreção do hormônio liberador de GH (GHRH), no próprio hipotálamo ou de origem ectópica (por exemplo, carcinoide brônquico e tumor de ilhota pancreática). A secreção ectópica do GH é extremamente rara(7).

O excesso de GH estimula a hipersecreção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I, do inglês *Insulin-like growth fator 1*), principalmente pelo fígado, mas também por diversas células do organismo. O aumento dos níveis de IGF-I é o responsável pela maioria dos sinais e sintomas clínicos associados à acromegalia(1,2,8).

A acromegalia pode ocorrer em qualquer idade, porém é mais comum entre os 30 e 50 anos. Em crianças e adolescentes, a doença ocorre antes do fechamento das placas de crescimento epifisárias, portanto, é chamada de gigantismo hipofisário. Cerca de 10% dos pacientes com acromegalia têm alta estatura, indicando que o início da doença ocorreu antes do fechamento da placa de crescimento epifisária(9).

A acromegalia e o gigantismo são incomuns, com a prevalência variando entre 2,8 e 13,7 casos por 100.000 habitantes, e uma incidência anual de 0,2 a 1,17 casos por 100.000 pessoas, com base em dados de diversas regiões geográficas do mundo(10–12).

Dessa forma, apesar de não haver estudos abrangentes realizados no Brasil, espera-se uma prevalência de 5.768 a 27.398 pessoas acometidas e que cerca de 412 a 2.300 novos casos de acromegalia sejam diagnosticados anualmente no país. Estudo realizado em um único centro de referência regional em Londrina encontrou uma prevalência de 1,27 casos por 100.000 habitantes para acromegalia (13).

No entanto, não foram encontrados dados epidemiológicos brasileiros específicos para o gigantismo. Um estudo retrospectivo multicêntrico internacional abrangendo 208 casos de gigantismo hipofisário revelou uma predominância do sexo masculino (78%) e que a causa genética é conhecida em cerca de 50% dos casos de gigantismo(14,15). A mutação germinativa no gene *AIP* é a principal alteração genética e pacientes com esta mutação não respondem adequadamente aos ligantes do receptor da somatostatina de primeira geração (i.e., octreotida e lanreotida).

Tanto o GH quanto o IGF-I possuem receptores em diversos órgãos e sistemas, razão pela qual essa é uma doença sistêmica com diversas comorbidades, tais como: hipertensão arterial, diabetes melito, apneia do sono, fraturas vertebrais e manifestações musculoesqueléticas, neoplasia colorretal e artropatia/osteoartrópia. Além disso, o paciente com acromegalia apresenta alterações fenotípicas como feições grosseiras (fácies acromegálica) e crescimento de extremidades. Tanto as alterações fenotípicas quanto as comorbidades contribuem para a redução da qualidade de vida destes pacientes(16–19).

Pacientes mais jovens tendem a apresentar tumores mais agressivos, também possuem maior chance de desenvolver sinais e sintomas compressivos decorrentes do efeito de massa do tumor, como perda visual(20). No caso do gigantismo, a principal manifestação clínica é a alta estatura decorrente de crescimento exagerado, podendo estar associada a outros achados fenotípicos similares aos observados nos pacientes adultos com acromegalia e a sinais e sintomas compressivos. Em mulheres adolescentes com adenomas hipofisários secretores de GH, também são relatados casos de amenorreia, com ou sem galactorreia e, em ambos os sexos, a doença pode se manifestar inicialmente pelo quadro de diabetes melito em adolescentes(14).

Finalmente, fatores associados a um pior prognóstico em pacientes com acromegalia têm sido identificados e apontam para que pacientes com estes fatores recebam uma atenção redobrada já que não costumam responder adequadamente aos medicamentos de primeira linha – ligantes do receptor da somatostatina de primeira geração(21). Pode-se destacar: idade (jovens); aspectos bioquímicos (níveis mais altos de GH e IGF-I); histológicos (adenomas esparsamente granulados; baixa expressão do receptor da somatostatina subtipo 2 – SST2); moleculares (mutação germinativa no gene *AIP*) e radiológicos (maior volume tumoral, invasão do seio cavernoso, hipersinal em T2 na ressonância magnética de sela túrcica)(22,23).

A acromegalia está associada à elevada mortalidade se não adequadamente controlada (níveis séricos de GH e IGF-I elevados)(24–26). No entanto, com o tratamento adequado e o controle das comorbidades, a taxa de mortalidade é igual à da população geral. Além de um tratamento adequado, o diagnóstico precoce também desempenha um papel essencial na redução da elevada taxa de mortalidade associada à acromegalia(24,27).

Dessa forma, a identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para atendimento especializado multimodal dão à Atenção Primária à Saúde um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da acromegalia pode envolver procedimentos cirúrgicos, radioterapia e terapia medicamentosa. A acromegalia deve ser monitorizada não só para o controle dos sintomas, mas também para a diminuição da mortalidade(22). Além do tratamento da doença, os pacientes também devem receber tratamento para as complicações decorrentes, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e doenças cardíacas.

O tratamento cirúrgico, com remoção do tumor, é o tratamento primário dos pacientes com acromegalia, sempre que possível. A remoção completa do tumor secretor de GH resulta em diminuição das taxas hormonais com consequente melhoria das alterações clínicas e laboratoriais. A ressecção cirúrgica com consequente remissão da acromegalia pode reduzir as causas de mortalidade dos pacientes acromegálicos para níveis normais da população(22,28–32).

A radioterapia pode ser considerada terapia de segunda (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)(31).

Os análogos da somatostatina são os principais medicamentos usados no tratamento da acromegalia e agem pela estimulação do receptor da somatostatina. Dessa maneira, eles diminuem a secreção de GH e a proliferação dos somatotrofos (1).

No PCDT vigente são recomendados os seguintes medicamentos:

- Agonistas da dopamina (cabergolina): o tratamento da acromegalia com agonistas da dopamina em monoterapia não é recomendado, exceto nos casos de intolerância aos análogos da somatostatina;
- Análogos da somatostatina de primeira geração (octreotida e lanreotida): os análogos da somatostatina de primeira geração não são recomendados como tratamento prévio à cirurgia; e devem ser reservados aos pacientes com contraindicação ao tratamento cirúrgico e sem sintomas compressivos secundários ao tumor.

Entretanto, pode ocorrer falha terapêutica com estes tratamentos, necessitando de alternativas que possibilitem o controle da doença.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O Quadro 1 a seguir apresenta a ficha técnica do pegvisomanto.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Pegvisomanto
Apresentação	-10 mg ou 15 mg pó liofilizado injetável, em embalagens contendo 30 frascos-ampola + 30 frascos-ampola de diluente. -10 mg ou 15 mg pó liofilizado injetável, em embalagens contendo 30 frascos-ampola + 30 seringas preenchidas com diluente
Detentor do registro	PFIZER BRASIL® LTDA
Fabricante	Fabricado por: Pfizer Manufacturing® Belgium NV Puurs – Bélgica Importado por: Pfizer Brasil® Ltda. Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5 CEP 06696-000 – Itapevi – SP
Indicação aprovada na Anvisa	É indicado para o tratamento da acromegalia em pacientes (adultos) que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou à radioterapia e para aqueles pacientes cujo tratamento medicamentoso apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações séricas de IGF-1 ou não foi tolerado.
Indicação proposta	- Pacientes <u>adultos</u> com acromegalia, sem tumor ou remanescentes tumorais que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e para aqueles pacientes cujo tratamento medicamentoso apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações séricas de IGF-1 ou não foi tolerado; - Pacientes <u>adolescentes</u> com gigantismo/acromegalia, sem tumor ou remanescentes tumorais e sem a normalização de IGF-1 após 6 meses sem resposta aos análogos de somatostatina (otimização de dose ou associação com cabergolina) (i.e., indicação <i>off label</i>).
Posologia e Forma de Administração	Deve-se administrar uma dose de ataque de 80 mg por via subcutânea sob supervisão médica. Após esta dose inicial, pegvisomanto reconstituído em 1 mL de diluente deve ser administrado uma vez por dia por via subcutânea. O local da administração deve ser revezado diariamente a fim de evitar lipo-hipertrofia. Os ajustes de dose devem ser feitos com base nos níveis séricos de IGF-1. As concentrações séricas de IGF-1 devem ser medidas a cada 4 a 6 semanas e ajustes de dose apropriados devem ser feitos aumentando-se 5 mg/dia a fim de manter a concentração sérica de IGF-1 dentro do intervalo normal ajustado para a idade e aliviar os sinais e sintomas da acromegalia. A dose máxima não deve ser superior a 30 mg/dia.
Informações sobre patente	Não há documentos patentários relacionados a este princípio ativo.[1] Observa- se 1(um) produto (SOMAVERT®) registrado na ANVISA como produto biológico para o princípio ativo pegvisomanto, cuja empresa detentora do registro é a PFIZER BRASIL LTDA (CNPJ: 61.072.393/0001-33), com a situação válida e vencimento em 04/2030[2].

Fonte: Bula do pegvisomanto (ANVISA). REFERÊNCIAS PATENTE: [1] Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acesso em fevereiro de 2024. [2] Anvisa [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351190293201977/?substancia=23104>. Acesso em março de 2024.

Contraindicações: É contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da fórmula.

Advertências e Precauções (para maiores informações, consultar a bula do medicamento): Antes de iniciar o pegvisomanto, os pacientes devem ter uma avaliação dos níveis basais dos testes hepáticos [alanina aminotransferase sérica (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina total sérica (BT) e fosfatase alcalina (FA)]. O tratamento com pegvisomanto não deve ser iniciado ou continuado caso o paciente apresente sinais de doenças no fígado, a menos que uma detalhada avaliação hepática seja realizada. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de deficiência relativa do hormônio do crescimento enquanto estão sendo tratados com o pegvisomanto, mesmo com níveis séricos elevados de hormônio de crescimento. Durante o tratamento com pegvisomanto, pode haver a necessidade de redução das doses de insulina ou hipoglicemiantes orais em pacientes sob terapia antidiabética, porque o pegvisomanto aumenta a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose. O pegvisomanto pode afetar indiretamente o potencial para engravidar em mulheres, no que se refere à fertilidade e gravidez. Não se sabe se o pegvisomanto é excretado no leite materno humano. É um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez.

Eventos adversos mais frequentes ($\geq 1\%$; para maiores informações, consultar a bula do medicamento): Muito Comum $\geq 1/10$: gripe, diarreia, dor nas costas; Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$: sinusite, tontura, parestesia, hipertensão, náusea, *rash*, prurido, Dor, Reação no local da injeção, Dor torácica, Edema periférico, Hipertrofia no local da injeção, Testes anormais de função do fígado.

5.2 Preços e custo da tecnologia

A seguir, estão apresentados os preços da tecnologia em avaliação e o custo do tratamento, considerando Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% e preço praticado em compras públicas (SIASG).

Quadro 2 - Preços da tecnologia e custos do tratamento.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% - unidade	Custo do tratamento**	Menor preço praticado em compras públicas (BPS/SIASG)* - unidade	Custo do tratamento**
PEGVISOMANTO, CONCENTRAÇÃO:10 MG,	R\$ 271,35	R\$ 184.220,68	R\$ 239,05	R\$ 167.482,81

FORMA FARMACÊUTICA:PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL		
PEGVISOMANTO, CONCENTRAÇÃO:15 MG, FORMA FARMACÊUTICA:PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL	R\$ 407,03	R\$ 380,80

Nota: *Banco de Preço em Saúde, últimos 18 meses (data da consulta em janeiro de 2024), compras administrativas.

**Custo anual do tratamento. Dose ponderada considerada: 18,6 mg por dia (Fonte: Ghigo et al. 2009).

Relatório preliminar

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O parecer técnico-científico (PTC) buscou responder à pergunta “O pegvisomanto em monoterapia ou combinado à octreotida, lanreotida ou cabergolina, é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de indivíduos com acromegalia?”. Para tanto, foi utilizado o acrônimo PICOS, apresentado no quadro abaixo. Os métodos de síntese das evidências estão apresentados no **Apêndice 1**.

Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	- Pacientes adultos com acromegalia, sem tumor ou com remanescentes tumorais que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e para aqueles pacientes cujo tratamento medicamentoso apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações séricas de IGF-1 ou não foi tolerado; - Pacientes adolescentes com gigantismo/acromegalia, sem tumor ou remanescentes tumorais e sem a normalização de IGF-1 após 6 meses sem resposta aos análogos de somatostatina (otimização de dose ou associação com cabergolina).
Intervenção	- Pegvisomanto em monoterapia; - Pegvisomanto combinado a octreotida, lanreotida ou cabergolina.
Comparador	Tratamento padrão (octreotida/lanreotida/cabergolina), pasireotida* ou placebo.
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Controle dos níveis IGF-I, controle de níveis de GH, segurança, qualidade de vida e melhora de sintomas (apneia do sono, DM, HAS, sudorese, edema de tecidos moles e redução de características da acromegalia).
Tipo de estudo (<i>Study type</i>)	ECRs, estudos observacionais comparativos e revisões sistemáticas com meta-análises atualizadas.

Fonte: Elaboração própria. **Nota** *apesar de não disponível no SUS, a pasireotida foi considerada na busca, tendo em vista a avaliação desta para população semelhante. **Legenda:** ECR: ensaios clínicos randomizados; GH: *Growth hormone*; IGF-1: *Insulin-like growth factor 1*.

A população apresentada na pergunta Pico e no Quadro 3 foi definida em reunião de especialistas médicos, no momento das reuniões de escopo conduzidas durante as etapas iniciais do processo de atualização do PCDT de Acromegalia. Trata-se de população mais restrita em relação às indicações constantes na bula do medicamento pegvisomanto (Quadro 1), **marcadamente em relação à ausência de tumor ou presença de remanescentes tumorais**. Vale mencionar que a proposta dos especialistas encontra ressonância na literatura médica como, por exemplo, no consenso publicado pelo grupo

de Melmed em 2018¹. Reitera-se que na bula se indica o tratamento com pegvisomanto para adultos que não responderam adequadamente ao tratamento cirúrgico e seguem sem reposta adequada ao tratamento com análogos da somatostatina (lanreotida, octreotida).

Durante as reuniões de escopo e de definição de tecnologias para a atualização do referido PCDT, recomendou-se também que a pasireotida, um análogo da somatostatina, fosse avaliado pelo Comitê de Medicamentos para o tratamento de acromegalia. Para esse medicamento a indicação proposta pelos especialistas foi diferente da definida para o pegvisomanto, incluindo aí **indivíduos com tumor** e resposta inadequada aos tratamentos cirúrgico e medicamentoso. Da mesma forma que para o pegvisomanto, na bula da pasireotida, não há restrição em relação à presença ou ausência de tumores.

Em 2023, a empresa fabricante da pasireotida submeteu ao Ministério da Saúde proposta de incorporação desse medicamento. A empresa, seguindo a indicação constante em bula, pleiteou a incorporação para população mais ampla que a definida pelos especialistas, sem o critério de presença tumoral. Essa proposta da empresa será apresentada ao Comitê de Medicamentos da Conitec em conjunto com a demanda advinda do processo de atualização do PCDT, como mencionado acima. De qualquer maneira, em função dessa submissão da empresa, há a possibilidade de incorporação da pasireotida para um público mais amplo, independentemente do critério de presença tumoral.

Nesse contexto do registro sanitário dos medicamentos, dada a coincidência de indicações constantes em bula, optou-se por realizar uma metanálise em rede incluindo o pegvisomanto e os inibidores da somatostatina, compreendendo inclusive a pasireotida, dada a possibilidade de incorporação deste medicamento após análise pela Conitec. Destaca-se também que a meta-análise em rede permitiria a comparação de pegvisomanto com lanreotida, outra opção disponível no SUS, mas para a qual não há comparação direta com pegvisomanto disponível em RCT.

Entretanto, os resultados da metanálise em rede serão considerados nesse relatório como secundários e complementares e o foco será nos resultados provenientes dos estudos clínicos nos quais o pegvisomanto é comparado com os medicamentos já incorporados ao SUS, a octreotida e a lanreotida. Nesse sentido, é importante ressaltar que no Quadro 3 estão descritos os elementos da pergunta Pico definida pelos especialistas e que faz parte da análise principal deste relatório. Para a elaboração da

¹ Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nat Rev Endocrinol. 2018 Sep;14(9):552-561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5. PMID: 30050156; PMCID: PMC7136157.

meta-análise em rede o Pico e os elementos constitutivos da pergunta de pesquisa são diferentes, considerando-se aí como intervenções possíveis tanto o pegvisomanto, quanto os análogos da somatostatina e as associações entre esses medicamentos.

A seguir serão apresentados os resultados da busca na literatura médica.

A partir de buscas em bases de dados da literatura médica foram identificadas três revisões sistemáticas que atendiam aos critérios de inclusão (33–35), das quais foram selecionadas as duas com melhor qualidade metodológica, uma de ensaios clínicos randomizados (ECR) (35) e outra de estudos observacionais (34) conforme processo detalhado no Apêndice 1.

Em uma segunda etapa e com o objetivo de atualizar essas revisões sistemáticas foram conduzidas buscas por estudos clínicos controlados randomizados e observacionais.

Os resultados, tanto das comparações diretas, quanto os de comparação indireta, provenientes da meta-análise em rede, estão apresentados a seguir, por desfecho.

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foram incluídos para avaliação neste relatório pelo grupo elaborador 13 ECR, dos quais 10 (36–45) já faziam parte da revisão sistemática de Leonart *et al*, 2018 (35) e três foram recuperados no processo de atualização (46–48) (vide Apêndice 2).

Desses 13 ECR, em um total de quatro avaliou-se o pegvisomanto, dois em monoterapia (40,45) e dois em associação à octreotida (47,48). A dose de pegvisomanto variou de 10 a 70 mg por dia, administrada pela via subcutânea. Todos os participantes selecionados foram adultos e o tempo de seguimento variou entre 4 semanas a 24 meses. Detalhes das características gerais dos estudos podem ser observados no Quadro 4 e Apêndice 3.

Com relação às características da população, foram incluídos nos ECR participantes com idade mediana semelhantes, sendo a maioria do sexo masculino. Destaca-se que para a avaliação da plausibilidade da meta-análise em rede foi importante considerar se havia similaridade na PICO dos estudos (i.e., transitividade). Nesse sentido, observou-se uma heterogeneidade nas características populacionais dos estudos com relação ao histórico de cirurgia. Observou-se também que não foram reportadas informações sobre remanescentes tumorais (foco deste relatório).

Dessa forma, para ponderação do possível efeito de intransitividade, apresentaram-se os resultados das meta-análises em rede e os provenientes das comparações diretas dos estudos com a avaliação do pegvisomanto. As comparações possíveis entre as medidas mistas (meta-análises em rede) e diretas indicaram que não houve diferenças nos achados que poderiam influenciar a tomada de decisão.

Quadro 4. Caracterização dos participantes dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Autor, ano	Alternativas comparadas (via de administração)	Duração do tratamento	N	Homens (%)	Idade, mediana (intervalo) ou média (\pm dp)	Cirurgia prévia (%)		
Amato, 2002	LAN (IM)	12 meses	12	39	55 (40-72)	0		
	OCT LAR (SC)		8			0		
Andersen, 1995	OCT (SC)	1 mês	12	58	51 (26-71)	33,3		
	PLA (SC)		12			33,3		
Andries, 2008	LAN autogel (SC)	6 meses	12	58	53 (22-73)	58,3		
	OCT LAR (IM)		12			58,3		
Colao, 2014	PASI (NR)	12 meses	176	48	46 (18-80)	40,3		
	OCT LAR (NR)		182			44		
Colao, 2019	OCT LAR (IM)	4 meses	7	57,1	57,9 (\pm 7,7)	NR		
	OCT LAR (IM) + PEG (SC)		31	45,2		44,6 (\pm 10,5)	NR	
	OCT LAR (IM) + CAB (VO)		32	43,7		49,3 (\pm 10,5)	NR	
Ghigo, 2009	PEG (SC)	13 meses	57	49	49 (\pm 14)	NR		
	OCT LAR (SC)		56			49,8 (\pm 13,8)	NR	
Halse, 1990	OCT (NR)	2 meses	13	38	49,2 (NR)	92,3		
	BRO (NR)		13			47,8 (NR)	61,5	
Hansen, 1994	OCT (SC)	1 mês	12	58	52 (26-71)	33,3		
	PLA (SC)		12			33,3		
Jenkins, 2000	OCT LAR (SC)	3 meses	18	NR	NR	NR		
	LAN (NR)		11			NR		
Melmed, 2010	LAN autogel (SC)	1 mês	83	47	53,5 (\pm 13,9)	10,8		
	PLA (SC)		25			12		
Samson, 2020	OCT (VO)	36 semanas	28	42,9	55,3 (\pm 11,97)	89,3		
	PLA (VO)		28			50	54,2 (\pm 10,96)	85,7
Trainer, 2000	PEG (SC)	3 meses	80	56	NR	83,7		
	PLA (SC)		32			81,2		
Trainer, 2009	OCT LAR (SC) + PEG (SC)	40 semanas	26	65	40 (24-65)	NR		
	PEG (SC)		25			60	49 (24-67)	NR
	OCT LAR (SC)		27			40	45 (27-70)	NR

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** BRO: bromocriptina; CAB: cabergolina; DP: desvio padrão; IM: intramuscular; LAN: lanreotida; LAR: *long acting release*; NR: não relatado; OCT: octreotida; PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto; PLA: placebo; PR: *prolonged release*; SC: subcutâneo; VO: via oral. **Nota:** em realce os estudos que avaliaram pegvisomanto.

Paralelamente, com relação à revisão sistemática de estudos observacionais, foram incluídos 5 estudos no total (49–53), dos quais 2 eram referentes à revisão sistemática de Leonart *et al*, 2019 (49,51) e 3 referentes à atualização (50,52,53) (vide

Apêndice 2). Ressalta-se que nem todos os estudos incluídos pela referida revisão foram considerados, uma vez que os autores incluíram estudos observacionais não comparativos e contemplaram desfechos que não atendiam a esta demanda.

A maioria dos estudos era do tipo coorte comparativa (n=4/5, 80%), os quais incluíram apenas participantes adultos (vide Apêndice 3). Além disso, diferentemente dos ECR, os estudos observacionais apresentaram alta heterogeneidade no que diz respeito às características basais dos participantes, como sexo, tempo de tratamento e tratamentos prévios. Demais características dos participantes estão descritas no Quadro abaixo.

Relatório preliminar

Quadro 5. Caracterização dos participantes dos estudos observacionais incluídos.

Autor, ano	Alternativas comparadas (via de administração)	Duração do tratamento	N	Homens (%)	Idade, mediana (intervalo) ou média (\pm dp)	Cirurgia (%)	Tratamentos prévios, n (%)			
							Radioterapia	AD	OC	LAN
Bianchi, 2013	PEG (IM)	Média 60 (intervalo 18–96) meses	35	31	39 (21–72)	94,2	7 (20)	7 (20)	23	39
	PEG (IM) + ASLA (IM)		27	37	31 (18–70)	96,3	9 (33)	6 (22)	(37)	(63)
Dichtel, 2021	AS (NR)	NR	60	38	52 (13)	NR	14 (25)	NA	24	36
	PEG (NR)		31	28	51 (16)	NR	12 (41)	NA	0	0
	Ausência de tratamento (NR)		33	47	50 (15)	NR	0	NA	0	0
Kuhn, 2021	PEG (NR)	Mediana 80 meses	167	47,3	40 (13,5)	71,6	22 (25)	67 (40,1)	0	0
	PEG (NR) + AS	Mediana 42 meses	88	58	39,1 (14,4)	84,2	13 (22,8)	39 (44,3)	88 (100)	
	AS (NR) + PEG (NR)	Mediana 70 meses	57	61,4	38,5 (12,4)	82	24 (39,3)	20 (35,1)	57 (100)	
Puig-Domingo, 2016	LAN (NR) + CAB (NR)	Média 2,3 (dp 1,9) anos	61	32,8	50,08 (14,4)	82	24 (39,3)	NR	NR	NR
	LAN (NR) + PEG (NR)	Média 2,5 (dp 1,7) anos	47	40,4	45,3 (14,5)	93,6	29 (61,7)	NR	NR	NR
Strasburger, 2018	PEG (SC) + AS (SC)	NR	768	53,5	49 (26–72)	50,1	14 (1,8)		208 (27,1)	
	PEG (SC) + AD (VO)		123	48	51 (27–73)	41,5	4 (3,2)		86 (69,9)	
	PEG (SC)		1128	50	50 (27–73)	53,7	27 (2,4)		277 (24,6)	

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AD: análogos de dopamina; AS: análogos de somatostatina; ASLA: agonista de somatostatina de longa ação; IM: intramuscular; LAN - lanreotida; NR: não reportado; OCT: octreotida; PEG: pegvisomanto; SC: subcutâneo; VO: via oral. **Nota:** em realce os estudos que avaliaram pegvisomanto.

6.2 Efeitos desejáveis

Os principais resultados relacionados à eficácia identificados nos ECR estão descritos no Apêndice 4. A realização de meta-análise em rede foi possível apenas para o desfecho controle de IGF-1 e qualidade de vida (Apêndice 5), considerando a escassez do reporte dos demais resultados por parte dos estudos primários e a heterogeneidade na definição dos desfechos, especialmente do controle do hormônio GH e dos escores utilizados para avaliação do controle dos sinais e sintomas de acromegalia.

Com relação às meta-análises diretas, foi identificado que pegvisomanto + octreotida é similar a pegvisomanto, mas pegvisomanto aumenta o controle de IGF-1 na comparação com placebo (RR 6,80; IC95% 2,29; 20,22) (Tabela 1).

Corroborando os resultados das meta-análises diretas, as meta-análises em rede revelaram que o pegvisomanto foi mais eficaz, em termos de controle de IGF-1 em relação ao placebo (RR: 5,92 IC95% 2,95; 11,89) e à octreotida (RR: 1,54, IC95% 1,01-2,33 equivalente a um RR de 0,65, IC95% 0,43-0,99 para a comparação octreotida vs. pegvisomanto). Em relação às demais terapias testadas (lanreotida, pasireotida e octreotida+pegvisomanto) não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. Contudo, ressalta-se ainda que o intervalo de confiança (IC) da medida de efeito referente à comparação de octreotida vs pegvisomanto esteve próximo de 1; portanto, este resultado precisa ser interpretado com cautela (Tabela 1 e Apêndice 5).

Tabela 1. *League table* para o controle de IGF-1 (risco relativo e intervalo de confiança de 95%).

Tratamento	LAN	OCT	OCTPEG	PASI	PEG	PLA
LAN	LAN	0,93 (0,59; 1,48)	-	-	-	6,33 (0,89; 44,71)
OCT	0,96 (0,61; 1,51)	OCT	-	0,61 (0,44; 0,84)	0,67 (0,43; 1,04)	3,20 (1,36; 7,54)
OCTPEG	0,57 (0,26; 1,23)	0,59 (0,32; 1,11)	OCTPEG	-	1,10 (0,69; 1,74)	-
PASI	0,59 (0,34; 1,02)	0,61 (0,44; 0,84)	1,03 (0,51; 2,08)	PASI	-	-
PEG	0,63 (0,34; 1,16)	0,65 (0,43; 0,99)	1,10 (0,69; 1,74)	1,07 (0,63; 1,81)	PEG	6,80 (2,29; 20,22)
PLA	3,71 (1,72; 7,99)	3,86 (2,01; 7,43)	6,51 (2,82; 15,01)	6,31 (3,04; 13,09)	5,92 (2,95; 11,89)	PLA

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** LAN: lanreotida; OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto; PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto; PLA: placebo. **Nota:** Resultados em negrito indicam significância estatística. Células com preenchimento azul contêm resultados das comparações diretas; células sem preenchimento contêm resultados das comparações mistas. Interpretação: o tratamento da coluna em relação ao tratamento da linha reduz o controle de IGF-1 se RR menor que 1 e aumenta o controle de IGF-1 se RR maior que 1.

Os resultados dos estudos individualizados estão apresentados no Apêndice 4. Entre os ECR que avaliaram o uso de pegvisomanto, destacamos dois que estiveram mais próximos da população alvo deste PTC:

- Trainer *et al.* (2000): comparou o uso de pegvisomanto em três doses diferentes (10, 15 e 20 mg) *versus* placebo em pacientes com acromegalia (>80% submetido anteriormente a cirurgia; >70% tratados anteriormente com análogos da somastatina; todos com concentrações elevadas de IGF-1 no início do estudo). Para as 3 doses observou-se um maior número de pacientes que alcançaram o controle de IGF1 na comparação com placebo ($p < 0,05$): 38% no grupo 10 mg, 75% 15 mg, 82% 20 mg, e 10% no grupo placebo.

- Trainer *et al.* (2009): avaliou o uso de pegvisomanto em monoterapia ou em associação em pacientes com acromegalia, previamente submetidos a cirurgia e com controle inadequado de IGF-1. Após 40 semanas de acompanhamento, 56% dos pacientes em monoterapia e 62% tratados em associação obtiveram o controle de IGF-1.

Em relação à qualidade de vida, tanto as comparações diretas, quanto as comparações mistas não mostraram diferença entre pegvisomanto, pegvisomanto + octreotida, pasireotida e octreotida. Contudo, apenas três estudos foram incluídos nesta análise (39,40,47) e nenhum deles avaliou placebo. Os detalhes dos resultados desta meta-análise estão descritos na Tabela 2 e Apêndice 5.

Tabela 2. *League table* para o desfecho qualidade de vida relacionado à saúde avaliado pela ferramenta *Acromegaly Quality of Life* (diferença média e intervalo de confiança de 95%).

Tratamento	OCT	OCTPEG	PASI	PEG
OCT	OCT	-	-2,10 (-5,21;1,01)	-0,30 (-5,80;5,20)
OCTPEG	0,40 (-7,60;8,40)	OCTPEG	-	-0,70 (-6,51;5,11)
PASI	-2,10 (-5,21;1,01)	-2,50 (-11,09;6,09)	PASI	-
PEG	-0,30 (-5,80;5,20)	-0,70 (-6,51;5,11)	1,80 (-4,52;8,12)	PEG

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto. PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto. **Nota:** Células com preenchimento azul contêm resultados das comparações diretas; células sem preenchimento contêm resultados das comparações mistas. Interpretação: o tratamento da direita vs. o tratamento da coluna em relação ao tratamento da linha reduz a qualidade de vida se diferença média menor que 0 e aumenta o escore de qualidade de vida se diferença média maior que 0.

Com relação à revisão sistemática de estudos observacionais, a maioria não reportou por completo os desfechos de interesse (Tabela 3). Adicionalmente, os resultados disponíveis, bem como as características basais e dos tratamentos

empregados, não foram homogêneos o suficiente para agrupá-los por meio de meta-análises. De maneira geral, os estudos reportaram que esquemas contendo o pegvisomanto foram mais eficazes, embora os parâmetros estatísticos não estivessem disponíveis em alguns casos. Ressalta-se ainda que a revisão sistemática de Leonart *et al*, 2019 (34), apesar de considerar estudos observacionais não comparativos, revelou que a taxa de sucesso de esquemas contendo pegvisomanto, em termos de controle de IGF-1, foi de 60,9% (IC 95% 51,8-69,3%; $I^2 = 80\%$), enquanto a monoterapia foi de 71,7% (IC 95% 64,0-78,4%; $I^2 = 10\%$).

Tabela 3. Principais desfechos reportados nos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Grupos	IGF-1			Qualidade de vida - escore final - média e dp**
		Baseline	Final	n controlado/N total (%)	
Bianchi, 2013	PEG	736 (258) ug/L	269 (203) ug/L	28 (80)	NR
	PEG + ASLA	661 (162) ug/L	372 (216) ug/L	15 (55,5)	NR
	AS	NA	174 (51) ng/ml	NR	60 (21)
Dichtel, 2021	PEG	NA	176 (58) ng/ml	NR	57 (19)
	Ausência de tratamento	NA	678 (221) ng/ml	NR	54 (22)
Kuhn, 2021	PEG	NR	198,4 (151,8 - 263) ng/ml	117/159 (73,8)	NR
	PEG + AS	NR	235 (152- 327,2)	48/78 (62,3)	NR
	AS + PEG	NR	233,7 (159,6 -353)	29/52 (56)	NR
Puig-Domingo, 2016	LAN + CAB	149% ULN (15-505%)	104% ULN (13-557%)	NR	NR
	LAN + PEG	165% ULN (15-534%)	86% ULN (23-345%)	NR	NR
Strasburger, 2018	PEG (SC) + AS (SC)	NR	NR	13/31 (41,9)	NR
	PEG (SC) + AD (VO)	NR	NR	5/7 (71,4)	NR
	PEG (SC)	NR	NR	85/120 (70,8)	

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** *Dados expressos em média (dp) ou mediana (intervalo); ** escore *Acromegaly Quality of Life* (AcroQoL) - quanto maior o escore melhor a qualidade de vida. **Legenda:** CAB: cabergolina; DP: desvio padrão; IGF-1: *Insulin-like growth factor*; LAN: lanreotida; LAR: long acting release; NR: não relatado; OCT: octreotida; PEG: pegvisomanto; ULN: *upper limit of normal*; n: número de participantes avaliados.

6.3 Efeitos indesejáveis

Não foram observadas diferenças entre os tratamentos, tanto para comparações diretas, quanto mistas para eventos adversos gerais e descontinuação por evento adverso (Tabelas 4 e 5). Resultados complementares podem ser consultados nos Apêndices 4 e 5.

De maneira geral, os ECR reportam maiores incidências de eventos relacionados ao sistema gastrointestinal (i.e., náuseas, vômitos e dor abdominal) e dor no local de aplicação para os participantes que receberam pegvisomanto, sendo considerados em sua maioria de leve a moderada intensidade. Dos eventos adversos graves, destacou-se a elevação das transaminases e dor de cabeça. Vale menção que a alteração da glicemia foi um evento adverso raro, ou até mesmo inexistente nos pacientes que receberam pegvisomanto, diferentemente dos pacientes que receberam outros tratamentos, especialmente octreotida.

Tabela 4. *League table* para o desfecho eventos adversos gerais (risco relativo e intervalo de confiança de 95%).

Tratamento	LAN	OCT	OCTCAR	OCTPEG	PEG	PLA
LAN	LAN	1,00 (0,44;2,27)	-	-	-	-
OCT	1,00 (0,44;2,27)	OCT	0,83 (0,41;1,68)	0,94 (0,72;1,24)	1,00 (0,83;1,21)	1,04 (0,86;1,25)
OCTCAR	0,97 (0,39;2,45)	0,97 (0,63;1,49)	OCTCAR	1,01 (0,69;1,49)	-	-
OCTPEG	1,01 (0,43;2,39)	1,01 (0,79;1,31)	1,04 (0,72;1,51)	OCTPEG	0,92 (0,70;1,20)	-
PEG	1,00 (0,43;2,31)	1,00 (0,83;1,20)	1,02 (0,67;1,57)	0,98 (0,77;1,26)	PEG	-
PLA	1,04 (0,45;2,40)	1,04 (0,86;1,25)	1,07 (0,67;1,70)	1,02 (0,74;1,41)	1,04 (0,80;1,36)	PLA

Fonte: elaboração própria. **Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** LAN: lanreotida; OCT: octreotida; OCTCAR: octreotida + cabergolina. OCTPEG: octreotida + pegvisomanto. PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto, PLA: placebo. **Nota:** Células com preenchimento azul contêm resultados das comparações diretas; células sem preenchimento contêm resultados das comparações mistas. Interpretação: o tratamento da coluna em relação ao tratamento da linha aumenta a incidência de eventos adversos gerais se RR maior que 1 e diminui a incidência de eventos adversos gerais se RR menor que 1.

No que diz respeito à descontinuação por eventos adversos, desfecho reportado apenas nos ECR, a taxa variou de 0 a 16% dos pacientes que receberam pegvisomanto em monoterapia ou em combinação (Apêndice 4), sendo atribuída principalmente por elevação das transaminases. Contudo, tanto as comparações indiretas, quanto mistas revelaram não haver diferença estatisticamente significativa entre o pegvisomanto e os

demais comparadores para este desfecho, incluindo o placebo (Tabela 5). Detalhes desta meta-análise estão descritos no Apêndice 5.

Tabela 5. *League table* para descontinuação por eventos adversos (risco relativo e intervalo de confiança de 95%).

Tratamento	BRO	LAN	OCT	OCTPEG	PEG	PLA
BRO	BRO	-	2,00 (0,21; 19,44)	-	-	-
LAN	0,40 (0,01; 16,37)	LAN	5,00 (0,27; 93,96)	-	-	-
OCT	2,00 (0,21; 19,44)	5,00 (0,27; 93,96)	OCT	0,11 (0,01; 1,89)	0,29 (0,07; 1,19)	2,00 (0,19; 20,82)
OCTPEG	0,67 (0,04; 11,22)	1,67 (0,06; 48,81)	0,33 (0,06; 1,78)	OCTPEG	0,96 (0,29; 3,16)	-
PEG	0,71 (0,05; 9,87)	1,78 (0,07; 44,40)	0,36 (0,10; 1,33)	1,07 (0,33; 3,44)	PEG	1,21 (0,05; 28,97)
PLA	2,33 (0,12; 46,33)	5,82 (0,17; 196,31)	1,16 (0,17; 8,12)	3,50 (0,34; 36,11)	3,27 (0,41; 25,86)	PLA

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** BRO: bromocriptina; LAN: lanreotida; OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto; PEG: pegvisomanto; PLA: placebo. **Nota:** Células com preenchimento azul contêm resultados das comparações diretas; células sem preenchimento contêm resultados das comparações mistas. Interpretação: o tratamento da coluna em relação ao tratamento da linha aumenta a descontinuação por eventos adversos se RR maior que 1 e diminui a descontinuação por eventos adversos se RR menor que 1.

7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

De maneira geral, a qualidade da evidência variou de baixa a muito baixa para o desfecho controle de IGF-1; os motivos para o rebaixamento da qualidade estão explicitados nos quadros a seguir. Preocupações maiores estiveram presentes para o domínio relacionado ao risco de viés dos estudos incluídos, evidência indireta e à imprecisão dos resultados. Avaliação da certeza da evidência não foi conduzida para adolescentes, tendo em vista a ausência de estudos. Detalhes da avaliação de risco de viés de cada estudo estão apresentados no Apêndice 6.

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência do desfecho controle de IGF-1 (PEG monoterapia).

Benefícios								
População: Adultos com acromegalia e remanescentes tumorais após cirurgia.								
Intervenção: Pegvisomanto (PEG) em monoterapia								
Comparadores: Octreotida, lanreotida, placebo, pasireotida								
Desfecho: Controle de IGF-1.								
	Efeito relativo (IC 95%)	Risco de viés	Viés de reporte	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Certeza da evidência
PEG vs OCT (<i>mixed evidence</i>)	0,65 (0,43; 0,99)	Grandes preocupações ¹	Baixo risco	Grandes preocupações ²	Sem preocupações	Grandes preocupações ³	Sem preocupações	⊕○○○ Muito baixa
PEG vs OCTPEG (<i>mixed evidence</i>)	1,10 (0,69; 1,74)	Algumas preocupações ¹	Baixo risco	Grandes preocupações ²	Grandes preocupações ³	Sem preocupações	Sem preocupações	⊕○○○ Muito baixa
PLA vs PEG (<i>mixed evidence</i>)	5,92 (2,95; 11,89)	Algumas preocupações ¹	Baixo risco	Grandes preocupações ²	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	⊕⊕○○ Baixa
PEG vs LAN (<i>indirect evidence</i>)	0,63 (0,34; 1,16)	Grandes preocupações ¹	Baixo risco	Grandes preocupações ²	Grandes preocupações ³	Sem preocupações	Sem preocupações	⊕○○○ Muito baixa
PEG vs PASI (<i>indirect evidence</i>)	1,07 (0,63; 1,81)	Algumas preocupações ¹	Baixo risco	Grandes preocupações ²	Grandes preocupações ³	Sem preocupações	Sem preocupações	⊕○○○ Muito baixa
Definições:								
¹ Falhas metodológicas na randomização ou ausência de detalhes sobre este processo.								
² Todos os estudos misturaram pacientes com e sem histórico de cirurgia, de forma que a evidência recuperada não corresponde à priorizada (adultos sem tumor ou com remanescentes tumorais após cirurgia).								
³ O intervalo de confiança se estende a efeitos clinicamente importantes em ambas as direções.								
Grau da evidência conforme CiNeMA - Confidence in Network Meta-Analysis (ou certeza da evidência) (56):								
Alta: o verdadeiro efeito está próximo das estimativas do efeito.								
Moderada: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente.								
Baixa: a confiança no efeito estimado é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.								
Muito baixa: muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.								

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência do desfecho controle de IGF-1 (PEG + OCT).

Benefícios								
População: Adultos com acromegalia e remanescentes tumorais após cirurgia.								
Intervenção: Pegvisomanto (PEG) em associação com octreotida								
Comparadores: Octreotida, lanreotida, placebo, pasireotida								
Desfecho: Controle de IGF-1.								
	Efeito relativo (IC 95%)	Risco de viés	Viés de reporte	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Certeza da evidência
OCTPEG vs OCT (mixed evidence)	0,59 (0,32; 1,11)	Algumas preocupações ¹	Baixo risco	Grandes preocupações ²	Grandes preocupações ³	Sem preocupações	Sem preocupações	⊕○○○ Muito baixa
PEG vs OCTPEG (mixed evidence)	1,10 (0,69; 1,74)	Algumas preocupações ¹	Baixo risco	Grandes preocupações ²	Grandes preocupações ³	Sem preocupações	Sem preocupações	⊕○○○ Muito baixa
PLA vs OCTPEG (indirect evidence)	6,51 (2,82; 15,01)	Algumas preocupações ¹	Baixo risco	Grandes preocupações ²	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	⊕⊕○○ Baixa
OCTPEG vs LAN (indirect evidence)	0,57 (0,26; 1,23)	Algumas preocupações ¹	Baixo risco	Grandes preocupações ²	Grandes preocupações ³	Sem preocupações	Sem preocupações	⊕○○○ Muito baixa
PASI vs OCTPEG (indirect evidence)	1,03 (0,51; 2,08)	Algumas preocupações ¹	Baixo risco	Grandes preocupações ²	Grandes preocupações ³	Sem preocupações	Sem preocupações	⊕○○○ Muito baixa
Definições:								
¹ Falhas metodológicas na randomização ou ausência de detalhes sobre este processo.								
² Todos os estudos misturaram pacientes com e sem histórico de cirurgia, de forma que a evidência recuperada não corresponde à priorizada (adultos sem tumor ou com remanescentes tumorais após cirurgia).								
³ O intervalo de confiança se estende a efeitos clinicamente importantes em ambas as direções.								
Grau da evidência conforme CiNeMA - Confidence in Network Meta-Analysis (ou certeza da evidência) (56):								
Alta: o verdadeiro efeito está próximo das estimativas do efeito.								
Moderada: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente.								
Baixa: a confiança no efeito estimado é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.								
Muito baixa: muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.								

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Evidência muito incerta foi identificada sugerindo que pegvisomanto seja mais eficaz que a octreotida em termos de controle de IGF-1 para o tratamento de adultos com acromegalia e não tenha diferença quando comparado à combinação de pegvisomanto+octreotida. Com relação aos demais desfechos de eficácia (i.e., controle de GH e controle de sintomas), os estudos observacionais e experimentais foram heterogêneos, impossibilitando a realização de análises quantitativas que pudessem garantir uma conclusão mais robusta. Adicionalmente, provavelmente o tratamento com pegvisomanto não promove prejuízo da qualidade de vida e da segurança, uma vez que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para estes desfechos entre essa tecnologia e os demais comparadores testados, incluindo o placebo. Ressalta-se ainda a ausência de evidências comparativas para adolescentes.

Relatório preliminar

9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

9.1 Métodos

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a relação de custo-efetividade do uso do medicamento pegvisomanto, em monoterapia ou em associação, em comparação à lanreotida, octreotida, pasireotida e ausência de tratamento (placebo). A população-alvo consistiu em pacientes adultos com acromegalia, sem tumor ou com remanescentes tumorais 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.

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (57). Com a finalidade de aumentar a transparência, os principais aspectos do estudo foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (58), conforme apresentado a seguir.

Quadro 8. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Pacientes com acromegalia, sem tumor ou com remanescentes tumorais que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e para os quais o 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	Pegvisomanto, em monoterapia ou em associação
Comparadores	Lanreotida, octreotida, pasireotida ou ausência de tratamento (placebo)
Horizonte temporal	Por toda a vida
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (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>).

População-alvo

A população-alvo consistiu em pacientes adultos com acromegalia, sem tumor ou com remanescentes tumorais que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e para os quais o tratamento médico apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações séricas de IGF-1 ou não foi tolerado. A média de idade de entrada considerada no modelo foi de 50 anos, tendo como base a média de idade dos participantes dos ECR incluídos no parecer técnico-científico.

Intervenção e comparador

A intervenção analisada foi o pegvisomanto, em monoterapia ou em associação. Apenas a associação com octreotida foi considerada na análise, tendo em vista a evidência identificada no PTC.

Os comparadores em questão foram lanreotida, octreotida, pasireotida ou ausência de tratamento (placebo).

Destaca-se que, no momento de realização dessa demanda, a pasireotida não estava incorporada no SUS para o tratamento de acromegalia. Entretanto, por se tratar de uma tecnologia também de interesse na atualização do PCDT de acromegalia, ainda que para uma indicação diferente da proposta para o pegvisomanto, realizou-se essa comparação como exercício.

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.

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 *et al.* (2021) (59). 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.

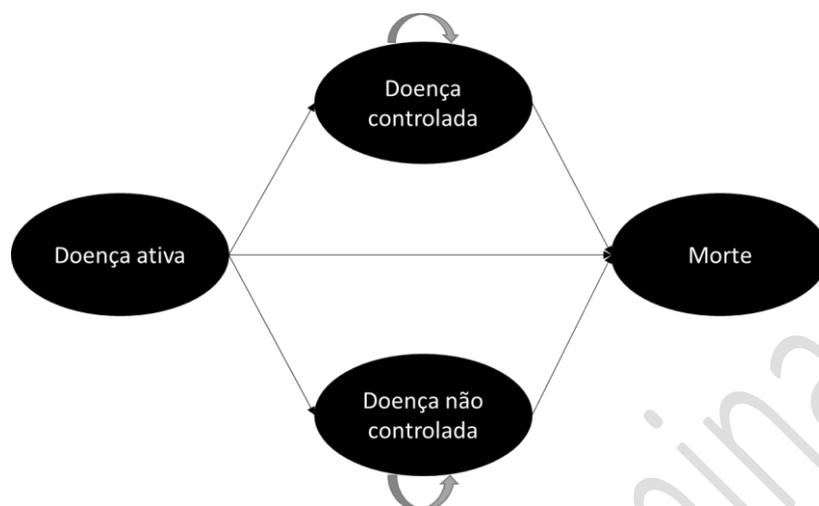


Figura 1. Modelo de Markov.

Fonte: elaboração própria.

As probabilidades de alcance do desfecho controle do IGF-1 foram obtidas a partir da síntese de evidências do presente relatório e estão apresentadas no Apêndice 7.

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) (60). Para os pacientes com a doença descontrolada, aplicou-se uma taxa de mortalidade padronizada de 2,4 (min 1,91; max 3,01) (26).

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 *et al.* (2018) (61), 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.

Estimativas de custo e recursos

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

No Apêndice 8 são apresentadas as posologias recomendadas em bula (pegvisomanto e pasireotida) ou PCDT (lanreotida e octreotida), e as estimativas de custos consideradas no modelo. Para lanreotida e octreotida foram considerados as doses máximas recomendadas.

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 *et al.* (2021) (59), 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).

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 e atualizados considerando inflação do período (IPCA acumulado: 32,36%; março de 2019 a janeiro de 2024).

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.

Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada, aplicando-se proporções de desconto (10% a 50%) sobre o custo do medicamento pegvisomanto.

Pressupostos do modelo

Como em todo modelo econômico, foi necessário utilizar alguns pressupostos que podem representar limitações à validade externa da análise. Em resumo:

- A média de idade de entrada considerada no modelo foi de 50 anos, tendo como base a média de idade dos participantes dos ECR incluídos no parecer técnico-científico. Os pacientes foram acompanhados até o óbito.

- Os resultados do PTC não indicaram diferenças em termos de segurança entre os medicamentos. Desse modo, não foram considerados custos relacionados a eventos adversos ou probabilidades de descontinuação por evento adverso.

- Devido à ausência de evidências de longo prazo, não foi considerado descontinuação por inefetividade. Desse modo, após o alcance do controle de IGF-1, os pacientes permaneceriam no mesmo estado até o óbito.

9.2 Resultados

Pegvisomanto monoterapia

Os resultados da análise de custo-efetividade estão apresentados nas tabelas abaixo. Na comparação com octreotida, lanreotida e placebo, o pegvisomanto foi associado a um maior custo e efetividade incremental, com RCEI que variaram entre R\$ 588 mil a R\$ 1,3 milhões por AVAQ ganho e R\$ 1,1 a R\$ 2,5 milhões por AV ganho. Por outro lado, no caso-base pegvisomanto foi dominado na comparação com pasireotida (maior custo e menor efetividade incremental).

Tabela 6. Razão de custo-efetividade incremental: PEG vs OCT.

Comparadores	Custos	AV	AVAQ
OCT	R\$ 927.454,90	13,73	8,422
PEG	R\$ 1.881.464,31	14,17	9,278
Incremental	R\$ 954.009,41	0,449	0,856
RCEI	-	R\$ 2.122.983,42	R\$ 1.114.531,16

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: anos de vida ajustado pela qualidade; AV, anos de vida ganho; OCT: octreotida; PEG: pegvisomanto; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 7. Tabela de razão de custo-efetividade incremental: PEG vs LAN.

Comparadores	Custos	AV	AVAQ
LAN	R\$ 670.547,39	13,70	8,373
PEG	R\$ 1.881.464,31	14,17	9,278
Incremental	R\$ 1.210.916,92	0,475	0,905
RCEI	-	R\$ 2.549.028,03	R\$ 1.338.197,54

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV, anos de vida ganho; LAN: lanreotida; PEG: pegvisomanto; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 8. Tabela de razão de custo-efetividade incremental: PEG vs placebo.

Comparadores	Custos	AV	AVAQ
PLA	R\$ 684.865,14	13,11	7,245
PEG	R\$ 1.881.464,31	14,17	9,278
Incremental	R\$ 1.196.599,16	1,067	2,033
RCEI	-	R\$ 1.121.417,39	R\$ 588.725,57

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV, anos de vida; PEG: pegvisomanto; PLA: placebo; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 9. Tabela de razão de custo-efetividade incremental: PEG vs pasireotida.

Comparadores	Custos	AVG	AVAQ
PASI	R\$ 1.375.306,20	14,26	9,449
PEG	R\$ 1.881.464,31	14,17	9,278
Incremental	R\$ 506.158,11	-0,090	-0,171
RCEI	-	DOMINADO	DOMINADO

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AVG, anos de vida ganhos; PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

A tabela a seguir apresenta os resultados de uma análise de sensibilidade univariada, aplicando-se proporções de reduções no preço hipotéticas do pegvisomanto. Observou-se que o pegvisomanto poderia ser custo-efetivo a partir da aplicação de descontos da magnitude de 65%. Pelo fato do pegvisomanto ter sido dominado na análise principal, esta análise não foi realizada na comparação com pasireotida.

Tabela 10. Análise de sensibilidade univariada para reduções de preço hipotéticas para pegvisomanto monoterapia.

Descontos		20%	35%	50%	65%	80%
vs OCT	AV	R\$ 1.449.516,04	R\$ 944.415,50	R\$ 439.314,97	-R\$ 65.785,57	-R\$ 570.886,10
	AVAQ	R\$ 760.971,93	R\$ 495.802,51	R\$ 230.633,09	-R\$ 34.536,33	-R\$ 299.705,76
vs LAN	AV	R\$ 1.911.964,29	R\$ 1.434.166,49	R\$ 956.368,69	R\$ 478.570,88	R\$ 773,08
	AVAQ	R\$ 1.003.749,61	R\$ 752.913,67	R\$ 502.077,73	R\$ 251.241,79	R\$ 405,85
vs PLA	AV	R\$ 837.794,54	R\$ 625.077,41	R\$ 412.360,27	R\$ 199.643,14	-R\$ 13.074,00
	AVAQ	R\$ 439.828,27	R\$ 328.155,30	R\$ 216.482,32	R\$ 104.809,34	-R\$ 6.863,63

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV, anos de vida; LAN: lanreotida; PASI: pasireotida; PLA: placebo; OCT: octreotida.

Os resultados das análises de sensibilidade probabilísticas corroboram com os das análises principais, de modo que para a maioria das iterações o uso do pegvisomanto foi associado a um maior custo e efetividade incremental, exceto na comparação com pasireotida (pegvisomanto foi mais efetivo em 42% das iterações), conforme apresentado no apêndice 9.

Pegvisomanto associado a octreotida

Os resultados da análise de custo-efetividade estão apresentados nas tabelas abaixo. Na comparação com octreotida, lanreotida e placebo, o pegvisomanto combinado com octreotida foi associado a um maior custo e efetividade incremental, com RCEI que variaram entre R\$ 862 mil e R\$ 1,7 milhões por AVAQ ganho e R\$ 1,6 e R\$ 3,2 milhões por AV ganho; assim como na comparação com pasireotida (diferença marginal de custo e efetividade incremental).

Tabela 11. Tabela de razão de custo-efetividade incremental: OCTPEG vs OCT.

Comparadores	Custos	AV	AVAQ
OCT	R\$ 927.997,50	13,73	8,430
OCTPEG	R\$ 2.661.789,34	14,31	9,540
Incremental	R\$ 1.733.791,84	0,583	1,110
RCEI	-	R\$ 2.974.893,50	R\$ 1.561.769,86

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV, anos de vida; OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 12. Tabela de razão de custo-efetividade incremental: OCTPEG vs LAN.

Comparadores	Custos	AV	AVAQ
LAN	R\$ 670.368,29	13,70	8,376
OCTPEG	R\$ 2.661.789,34	14,31	9,540
Incremental	R\$ 1.991.421,04	0,611	1,164
RCEI	-	R\$ 3.258.014,12	R\$ 1.710.403,50

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV, anos de vida; LAN: lanreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 13. Tabela de razão de custo-efetividade incremental: OCTPEG vs placebo.

Comparadores	Custos	AV	AVAQ
PLA	R\$ 684.427,41	13,11	7,248
OCTPEG	R\$ 2.661.789,34	14,31	9,540
Incremental	R\$ 1.977.361,93	1,203	2,292
RCEI	-	R\$ 1.643.515,80	R\$ 862.818,60

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV, anos de vida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto; PLA: placebo; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 14. Tabela de razão de custo-efetividade incremental: OCTPEG vs pasireotida.

Comparadores	Custos	AV	AVAQ
PASI	R\$ 1.377.677,55	14,27	9,461
OCTPEG	R\$ 2.661.789,34	14,31	9,540
Incremental	R\$ 1.284.111,79	0,041	0,079
RCEI	-	R\$ 31.015.381,60	R\$ 16.282.562,11

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV, anos de vida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto; PASI: pasireotida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

A tabela a seguir apresenta os resultados de uma análise de sensibilidade univariada, aplicando-se proporções de reduções no preço hipotéticas do pegvisomanto. Pela análise é possível observar que com variações de 50% a 90% de redução no preço, pegvisomanto + octreotida não seria custo-efetivo na comparação com as alternativas atualmente disponíveis no SUS.

Tabela 15. Análise de sensibilidade univariada para reduções de preço hipotéticas para pegvisomanto + octreotida.

	Descontos	50%	60%	70%	80%	90%
vs OCT	AV	R\$ 1.553.186,28	R\$ 1.268.844,84	R\$ 984.503,39	R\$ 700.161,95	R\$ 415.820,50
	AVAQ	R\$ 815.397,10	R\$ 666.122,54	R\$ 516.847,99	R\$ 367.573,44	R\$ 218.298,88
vs LAN	AV	R\$ 1.902.432,82	R\$ 1.631.316,55	R\$ 1.360.200,29	R\$ 1.089.084,03	R\$ 817.967,77
	AVAQ	R\$ 998.745,75	R\$ 856.414,20	R\$ 714.082,65	R\$ 571.751,10	R\$ 429.419,55
vs PLA	AV	R\$ 954.826,37	R\$ 817.088,49	R\$ 679.350,60	R\$ 541.612,72	R\$ 403.874,83
	AVAQ	R\$ 501.268,04	R\$ 428.957,93	R\$ 356.647,82	R\$ 284.337,71	R\$ 212.027,60
vs PASI	AV	R\$ 11.002.482,96	R\$ 6.999.903,23	R\$ 2.997.323,50	DOMINANTE	DOMINANTE
	AVAQ	R\$ 5.776.121,49	R\$ 3.674.833,37	R\$ 1.573.545,24	DOMINANTE	DOMINANTE

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV, anos de vida; LAN: lanreotida; PASI: pasireotida; PLA: placebo; OCT: octreotida.

Os resultados das análises de sensibilidade probabilísticas corroboram com o das análises principais, de modo que para a maioria das iterações o uso do pegvisomanto foi associado a um maior custo e efetividade incremental, exceto na comparação com pasireotida (pegvisomanto foi mais efetivo em 52% das iterações), conforme apresentado no apêndice 9.

10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

10.1 Métodos

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação de incorporação do pegvisomanto para pacientes com acromegalia, sem tumor ou com remanescentes tumorais 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.

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 (63).

No cenário referência foram consideradas a disponibilidade de lanreotida e octreotida. O cenário proposto englobou a possibilidade de incorporação do pegvisomanto (em monoterapia ou em associação com octreotida). Em uma análise secundária foi considerada a incorporação de pasireotida, sendo considerada também no cenário proposto. Uma segunda análise adicional foi realizada considerando apenas a incorporação de pegvisomanto em monoterapia.

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 sem tumor ou com remanescentes tumorais (64,65), e de 30% (min 20%; max 40%) referente à proporção de pacientes que não responderam ao tratamento prévio com análogo de somatostatina (66). 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 16. Estimativa da população elegível

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 sem tumor ou com remanescente tumoral	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

O *market share* foi estabelecido com base nos dados de consumo do DATASUS. As distribuições propostas e utilizadas na análise estão apresentadas abaixo. Para o cenário proposto, pegvisomanto teria 10% de participação no primeiro ano, e um crescimento de 10% nos anos subsequentes.

Tabela 17. Market share: cenário referência.

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

(monoterapia ou associado com octreotida)

Fonte: elaboração própria.

Tabela 18. Market share: cenário proposto.

Cenário proposto	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Lanreotida	30%	25%	20%	15%	10%
Octreotida	60%	55%	50%	45%	40%
Pegvisomanto (monoterapia ou associado com octreotida) *	10%	20%	30%	40%	50%

Nota:*Para cada ano foi considerado a seguinte proporção: 55% dos pacientes em uso de pegvisomanto monoterapia e 45% em uso de pegvisomanto associado a octreotida. Fonte: Fleseriu *et al.* (2021) (55).

Fonte: elaboração própria.

Para esta análise, foram considerados apenas os custos dos medicamentos, apresentados a seguir, os quais são similares aos utilizados na avaliação econômica e estão apresentados no Apêndice 8.

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada foi multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 iterações). Os resultados estão expressos como intervalo de confiança. Os parâmetros foram variados de acordo com os valores mínimos e máximos anteriormente descritos em cada um dos tópicos específicos.

Uma análise adicional foi conduzida considerando a possibilidade de incorporação simultânea de pasireotida e pegvisomanto. A população considerada nesse cenário foi de pacientes 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.

O número de pacientes elegível considerou o número de pacientes com acromegalia em tratamento medicamentoso, e aplicou-se uma proporção de 30% (min 20%; max 40%) referente a proporção de pacientes que apresentaram falha terapêutica com análogo de somatostatina (66), seguindo racional semelhante ao adotado na análise principal. Desse modo, o número de pacientes elegíveis por ano foi de, aproximadamente, 1.300. A tabela abaixo apresenta o *Market share* considerado no cenário proposto da análise. O cenário referência foi igual ao da análise principal.

Tabela 19. Market share - cenário proposto (análise adicional)

Cenário Proposto	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Lanreotida	30%	20%	15%	10%	10%
Octreotida	60%	50%	45%	40%	30%
Pasireotida	5%	15%	20%	25%	30%
Pegvisomanto	5%	15%	20%	25%	30%

Fonte: elaboração própria.

Uma segunda análise adicional foi realizada considerando apenas o uso de pegvisomanto em monoterapia, ou seja, não foi considerada a possibilidade de uso de pegvisomanto em associação com octreotida. Os demais inputs da análise são similares ao da análise principal.

10.2 Resultados

Utilizando os dados da análise principal, observou-se que a incorporação do pegvisomanto na população-alvo deste parecer tem como resultado um incremento de custos. O resultado da análise inicia em R\$ 9 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 51 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 152 milhões em cinco anos.

Tabela 20. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal).

Resultado AIO	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em 5 anos
Cenário referência	R\$ 35.370.845,04	R\$ 35.724.553,49	R\$ 36.081.799,03	R\$ 36.442.617,02	R\$ 36.807.043,19	R\$ 180.426.857,78
Cenário proposto	R\$ 45.269.606,16	R\$ 55.720.050,96	R\$ 66.374.977,69	R\$ 77.237.430,95	R\$ 88.310.495,77	R\$ 332.912.561,53
Impacto orçamentário	R\$ 9.898.761,12	R\$ 19.995.497,46	R\$ 30.293.178,66	R\$ 40.794.813,93	R\$ 51.503.452,58	R\$ 152.485.703,75

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados da análise principal. Estes resultados estão apresentados nas tabelas abaixo.

Tabela 21. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

Resultado AIO	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em 5 anos
Cenário referência	R\$ 35.846.418,02	R\$ 36.202.139,26	R\$ 36.561.620,03	R\$ 36.924.902,45	R\$ 37.292.029,14	R\$ 182.827.108,91
Cenário proposto	R\$ 46.001.415,80	R\$ 56.713.516,62	R\$ 67.633.948,62	R\$ 78.765.991,41	R\$ 90.112.973,37	R\$ 339.227.845,82
Impacto orçamentário	R\$ 10.154.997,78	R\$ 20.511.377,35	R\$ 31.072.328,59	R\$ 41.841.088,96	R\$ 52.820.944,23	R\$ 156.400.736,92
Intervalo de confiança	2.290.869; 18.019.126	4.629.592; 36.393.162	7.015.860; 55.128.797	9.449.327; 74.232.850	11.929.613; 93.712.274	-

Fonte: elaboração própria.

A seguir está apresentada o resultado da análise adicional, a qual foi conduzida considerando a possibilidade de incorporação simultânea de pasireotida e pegvisomanto.

Tabela 22. Resultado do Impacto orçamentário, considerando a incorporação de pegvisomanto e pasireotida (análise adicional).

Resultado AIO	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em 5 anos
Cenário atual	R\$ 70.741.690,09	R\$ 71.449.106,99	R\$ 72.163.598,06	R\$ 72.885.234,04	R\$ 73.614.086,38	R\$ 360.853.715,55
Cenário proposto	R\$ 82.573.160,19	R\$ 107.298.461,40	R\$ 120.440.728,67	R\$ 133.835.111,44	R\$ 144.623.890,65	R\$ 588.771.352,36
Impacto orçamentário	R\$ 11.831.470,10	R\$ 35.849.354,42	R\$ 48.277.130,61	R\$ 60.949.877,40	R\$ 71.009.804,27	R\$ 227.917.636,80

Fonte: elaboração própria.

Utilizando os dados da segunda análise adicional (apenas uso de pegvisomanto em monoterapia), observou-se que a incorporação do pegvisomanto na população-alvo deste parecer tem como resultado um incremento de custos. O resultado da análise inicia em R\$ 7 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 40 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 121 milhões em cinco anos.

Tabela 23. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal)

Resultado AIO	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em 5 anos
Cenário atual	R\$ 35.370.845,04	R\$ 35.724.553,49	R\$ 36.081.799,03	R\$ 36.442.617,02	R\$ 36.807.043,19	R\$ 180.426.857,78
Cenário proposto	R\$ 43.244.825,51	R\$ 51.629.994,04	R\$ 60.178.541,45	R\$ 68.892.896,82	R\$ 77.775.521,44	R\$ 301.721.779,26
Impacto orçamentário	R\$ 7.873.980,47	R\$ 15.905.440,55	R\$ 24.096.742,43	R\$ 32.450.279,80	R\$ 40.968.478,25	R\$ 121.294.921,49

11 ACEITABILIDADE

Ao considerar eventos adversos gerais e descontinuação por evento adverso, não foram observadas diferenças entre os tratamentos, incluindo aqueles atualmente disponibilizados no SUS, tanto para comparações diretas, quanto mistas. Portanto, acredita-se que haja aceitabilidade semelhante a das terapias disponíveis atualmente, tanto por parte dos médicos, quanto dos pacientes.

12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

De acordo com a bula do medicamento, os frascos de pegvisomanto:

- Devem ser armazenados sob refrigeração (entre 2 e 8°C);
- Podem ser utilizados por 36 meses a partir da data de fabricação;
- Não devem ser congelados;
- Devem ser mantidos dentro da embalagem original a fim de mantê-los protegidos da luz.

Sendo assim, não se espera dificuldades adicionais para a implementação ou viabilidade técnico-operacional para a disponibilização do medicamento pegvisomanto.

13 PERSPECTIVA DO PACIENTE

O participante diz que mora em São Paulo, SP, é casado, pai de dois filhos, tem ensino superior e pós-graduação completos. Relata que, inicialmente, conviveu com as manifestações da doença sem compreender do que se tratava. Antes de descobrir que tinha acromegalia, o representante sentia dores de cabeça frequentes, fotofobia e chegou até a fazer cirurgia de desvio de septo, acreditando que essa era a causa dos sintomas. Além disso, teve inchaço de mãos, pés e nariz, cansaço, dores nas juntas, síndrome do túnel do carpo relacionada à compressão do nervo do punho, transpiração excessiva e projeção do queixo para frente, o que gerou diversos problemas dentais e a necessidade de vários tratamentos de canal.

Em 2010 em uma consulta, uma endocrinologista colocou a hipótese de acromegalia. Até a cirurgia para retirada do tumor passaram-se cerca de dois meses. A cirurgia e seu acompanhamento clínico foram feitos via plano de saúde, no entanto, a

médica que o acompanha não aceita plano de saúde, de forma que ele precisa custear os atendimentos por conta própria.

Logo depois da cirurgia, foi iniciado o tratamento medicamentoso com octreotida, cabergolina e lanreotida. Até hoje o representante faz uso da lanreotida de 120 mg, que é fornecida pela farmácia de alto custo. Além disso, faz exames frequentes para monitorar os níveis sanguíneos de glicose, GH e IGF-1, a presença de pólipos (elevações nas mucosas dos órgãos), a função cardíaca e o estado do tumor. No caso específico do resíduo do tumor, o acompanhamento é anual.

Em março de 2014, sua médica falou sobre a existência do pegvisomanto, que poderia vir a ser útil no seu caso. Como o convênio não autorizou o fornecimento dessa tecnologia, o paciente contou com o apoio de uma ONG. Em seguida, relata que a Justiça solicitou que ele fizesse uma perícia e, para tal, ele precisou viajar para Brasília no início da Copa do Mundo no Brasil. Pouco mais de um ano depois desse episódio (em abril de 2015), ele obteve acesso ao pegvisomanto por via judicial, ainda que o acesso efetivo ao medicamento seja instável. Em 2019, foi submetido à radioterapia, no sentido de tentar eliminar a necessidade de uso de medicamentos, mas a tentativa não foi bem-sucedida.

O representante aborda o nível do GH durante seu processo de tratamento, demonstrando a expressiva taxa de GH em 2010 (quando foi diagnosticado) e suas flutuações ao longo do tempo. Vale dizer que, nos últimos dois anos, o paciente, bem como os profissionais que o acompanham, observam uma maior estabilidade do GH em níveis considerados mais seguros. O mesmo, porém, não acontece com os níveis de IGF-1, que, apesar de terem diminuído com o passar dos anos, ainda se encontram altos.

Nesse sentido, destaca algumas datas importantes de queda dos níveis de IGF-1, a saber: o momento de uso de teste do pegvisomanto (2014), o primeiro fornecimento por via judicial (2017), o fornecimento de mais remessas do medicamento (final de 2019/início de 2020 e 2021). Levando em conta esses longos intervalos entre as remessas, a médica prescreve o medicamento nas doses mais baixas possíveis, de forma a “economizar” para que não falte. O participante destaca também o aumento do IGF-1 em julho de 2023, quando sua médica propôs interromper o uso da lanreotida e do pegvisomanto. Nesse momento, voltou a ter fortes dores de cabeça, de maneira que o paciente voltou a usar os dois medicamentos. No entanto, reforça que atualmente está na metade da última caixa do pegvisomanto e, por isso, está questionando a Justiça quanto ao envio do medicamento em foco.

Um membro do Comitê questionou o representante acerca do seu processo de obtenção do medicamento, dados os longos intervalos observados entre um recebimento e outro. Pergunta ainda a quem foi dirigido o processo judicial em questão. O representante relata que o processo foi dirigido ao Ministério da Saúde, mas, antes disso, buscou as esferas municipal e estadual, sem sucesso. O paciente reforça que tem acesso à lanreotida por meio da farmácia de alto custo e que recebe o medicamento em

casa sem qualquer dificuldade. Nesse caso, não houve nenhuma interrupção do tratamento.

Logo depois, um outro membro do Comitê solicita que o representante fale sobre estaria hoje sem o medicamento, se conhece outros casos que passem por situação semelhante no sentido da busca por acesso ao medicamento e sua perspectiva sobre a incorporação do medicamento. O representante diz conhecer outros pacientes com a condição de saúde que não conseguiram sequer buscar os meios para ter acesso ao medicamento. Dessa forma, o acesso no SUS seria muito importante, principalmente para essas pessoas. Conta ainda que foi desencorajado pela empresa em que trabalhava a processar o plano de saúde e, por isso, desistiu do processo por medo de perder o emprego. A partir daí, começou a buscar outras instâncias e conduziu o processo judicial para a esfera federal.

Ele reforça que os dois medicamentos que utiliza não “competem” (sic), mas atuam em situações distintas e reafirma seu desejo pelo fornecimento constante do medicamento avaliado, o que pode ocorrer com sua incorporação ao SUS.

Por fim, quando questionado sobre a periodicidade da obtenção do pegvisomanto, fala que o último fornecimento que recebeu foi de seis caixas. Segundo o participante, essa quantidade de medicamento ocupa o espaço aproximado de uma caixa de sapatos e precisa ser mantida em refrigeração. No seu caso, ele comprou uma geladeira apenas para acondicionar o medicamento, mas se questiona como outras pessoas que não têm essa possibilidade lidam com esse problema. Fala também sobre as mudanças físicas intensas observadas em outros pacientes e, ao ser perguntado a respeito, diz que não teve conhecimento de óbitos e que as seis caixas do medicamento correspondem a seis meses de tratamento.

A seguir, é questionado sobre a aplicação do medicamento. Ele afirma que ele mesmo aplica, pois a aplicação é semelhante à da insulina e que ele dilui o pó e aplica na região do abdômen. Porém, houve mudanças na apresentação do produto. Anteriormente, vinham dois frascos: um com o líquido e outro com o pó, de forma que ele precisava retirar uma quantidade precisa do líquido para misturar com o pó. Atualmente, o medicamento está disponível em seringa preenchida e, como o pedido do medicamento se referia à apresentação anterior, houve dificuldades para a obtenção da remessa.

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

14 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, em monoterapia ou em combinação, no tratamento de pacientes adultos e adolescentes com acromegalia que apresentaram resposta inadequada à cirurgia ou falha/intolerância a tratamento prévio com análogos da somatostatina. A busca foi realizada em fevereiro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (i) Anvisa Ensaios 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: *acromegaly 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, o pegvisomanto.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas **duas** tecnologias potenciais para compor o esquema terapêutico da acromegalia (**Quadro 9**).

Quadro 9 - Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com acromegalia.

Substância ativa	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovações para a população em análise
Paltusotina	Agonista do receptor de somatostatina tipo 2	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, FDA e EMA: Sem registro FDA: droga órfã (2020)
Pasireotida	Agonista do receptor de somatostatina tipos 1, 2, 3 e 5	Intramuscular e Subcutânea	Fase 4 ^a	Anvisa: 2020 FDA e EMA: 2014

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

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration. ^a Ativo, não recrutando

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).

A pasireotida é um agonista do receptor de somatostina dos tipos 1, 2, 3 e 5 que possui aprovação no **FDA** para pacientes adultos com acromegalia que tiveram uma resposta inadequada à cirurgia e/ou para os quais a cirurgia não é uma opção. Na **EMA e Anvisa** está indicada para o tratamento de pacientes adultos com acromegalia para os quais a cirurgia do tumor hipofisário foi ineficaz ou não é uma opção e que não estão adequadamente controlados com outros análogos da somatostatina (2, 4-7).

Referências da seção de MHT

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em fevereiro 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 fevereiro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&agFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
3. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) [Internet]. Acessado em fevereiro de 2024. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
4. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
5. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em fevereiro de 2024. Disponível em: www.fda.gov.
6. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

7. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em fevereiro de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

15 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Quadro 10. Recomendação de agências internacionais de ATS.

Scottish Medicines Consortium - SMC (Escócia)	O SMC recomenda o uso de pegvisomanto para o tratamento de pacientes adultos com acromegalia que tiveram uma resposta inadequada à cirurgia e/ou radioterapia e nos quais um tratamento médico apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) ou não foi tolerado. Nessa recomendação foi descrito que em um estudo de fase III, ocorreram reduções significativas nos níveis de IGF-1 e melhorias em algumas das manifestações clínicas da acromegalia com pegvisomanto em comparação com placebo; e que por se tratar de um medicamento ultraórfão, a SMC pode aceitar uma maior incerteza na situação econômica (67).
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH (Canadá)	CADTH emitiu recomendação de não utilização do pegvisomanto em virtude da eficácia do medicamento ter sido avaliada em estudos de curto prazo, apesar de se tratar de uma doença crônica (incertezas quanto aos benefícios e riscos em longo prazo), e incertezas quanto aos aspectos econômicos (68).
Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS; Austrália)	O PBS recomenda o uso de pegvisomanto de acordo com os seguintes critérios: 1) O paciente não deve ter recebido anteriormente tratamento subsidiado pela PBS com este medicamento para esta condição; 2) o paciente deve ter uma concentração de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) ajustada para idade e sexo maior que o limite superior do normal (ULN); 3) O tratamento deve ser realizado após falha no controle bioquímico com dose máxima indicada de 30 mg de octreotida LAR ou 120 mg de lanreotida ATG a cada 28 dias durante 24 semanas; a menos que seja contra-indicado ou não tolerado; 4) o tratamento não deve ser administrado concomitantemente com um análogo da somatostatina subsidiado por PBS (69).
Outras agências	Não foram encontradas avaliações feitas pelo <i>National Institute for Health and Care Excellence – NICE</i> (Inglaterra) e <i>Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services – SBU</i> (Suécia).

Fonte: Elaboração própria.

16 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em adultos com acromegalia, sem tumor ou com remanescentes tumorais pós-cirurgia o tratamento com pegvisomanto pode ser mais eficaz no controle dos níveis de IGF-1 em relação à octreotida (RR: 0,65, IC95% 0,43-0,99). Entretanto, a combinação de pegvisomanto com octreotida não foi mais eficaz que pegvisomanto em monoterapia

(RR: 1,10, IC95% 0,69-1,74). Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas para os desfechos de segurança (i.e., eventos adversos gerais e descontinuação por eventos adversos) entre o pegvisomanto e os demais comparadores, incluindo o placebo. Os estudos que testaram o pegvisomanto identificaram eventos adversos classificados em sua maioria como leve a moderada intensidade, prevalecendo eventos relacionados ao sistema gastrointestinal, como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Por fim, observou-se semelhança na qualidade de vida entre os participantes que receberam pegvisomanto e os demais comparadores testados. Evidências adicionais são necessárias para conhecer o impacto clínico do pegvisomanto comparado às alternativas terapêuticas disponíveis no SUS para adultos e, especialmente, para adolescentes.

Como evidência complementar, citamos o estudo de Fleseriu *et al.* (2021) (55). Este foi um estudo observacional (ACROSTUDY), não comparativo – e por isso inegável para este relatório – que avaliou o uso prolongado do pegvisomanto. Mais de dois mil pacientes, de 15 países, foram tratados por uma média de sete anos (48% receberam anteriormente cirurgia e terapia medicamentosa prévia). No início do estudo, apenas 11% dos pacientes tinham níveis controlados de IGF-1. Este número cresceu após um ano (53%), cinco anos (63%) e 10 anos (75%). Os autores indicaram um risco-benefício favorável e alta efetividade de pegvisomanto no tratamento de pacientes com acromegalia.

Outro estudo inegável, que comparou diferentes esquemas contendo pegvisomanto (54) revelou que 96% dos participantes demonstraram níveis normais de IGF-1 de acordo com a faixa etária, independentemente da posologia e da resposta anterior a análogos de somatostatina. Especificamente por tratamento, alcançaram controle de IGHF-1 após 32 semanas um total de 93% (n=14/15) dos participantes que receberam alta dose de análogo de somatostatina (lanreotida 120 mg/mês ou octreotida 30 mg/mês) combinado à pegvisomanto semanal (40-160 mg), 95% (n=22/23) dos que receberam baixa dose de análogo de somatostatina (lanreotida 60 mg/mês ou octreotida 10 mg/mês) combinado a pegvisomanto semanal (40-160 mg) e 100% (n=14/14) dos tratados com baixa dose de análogo de somatostatina (lanreotida 60 mg/mês ou octreotida 10 mg/mês) combinado a pegvisomanto diário (15-60 mg).

Ainda que não tenha sido o objetivo principal deste relatório, é importante observar que não foi identificada diferença entre tratamentos contendo pegvisomanto e pasireotida. Pasireotida foi outra tecnologia priorizada para avaliação no contexto da atualização do PCDT de acromegalia, em relatório de recomendação específico. Entretanto, devido aos diferentes mecanismos de ação do pegvisomanto e pasireotida, priorizou-se a avaliação de pasireotida para pacientes com tumor. Todos os estudos incluídos na presente análise consideraram participantes com e sem histórico de cirurgias, conseqüentemente com e sem tumor ou remanescentes tumorais. Nesse

sentido, a heterogeneidade identificada na síntese de evidências pode ter direcionado para a similaridade de resposta entre pegvisomanto e pasireotida.

A revisão sistemática rápida elaborada apresenta algumas limitações: i) as revisões sistemáticas foram atualizadas com base em estudos prévios publicados, sendo aplicados filtros apropriados por data de publicação; ii) como toda busca sistemática, estudos podem ter sido perdidos, entretanto busca manual foi conduzida nas referências de outras revisões sistemáticas para minimizar este efeito.

Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de R\$ 40 mil e 120 mil por AVAQ ganho. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto em média de aproximadamente R\$ 30 milhões por ano.

17 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 127ª Reunião da Conitec, realizada no dia 07 de março de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do pegvisomanto para adultos e adolescentes com acromegalia. O Comitê considerou que a razão de custo-efetividade incremental é bastante desfavorável na perspectiva do SUS.

18 REFERÊNCIAS

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* dezembro de 2006;355(24):2558–73.
2. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009 Nov;119(11):3189-202.
3. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary.* fevereiro de 2017;20(1):10–21.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours.* Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10).
5. Horvath E, Kovacs K. Pathology of acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2006;83(3-4):161-5.
6. Neto LV, Machado E de O, Luque RM, Taboada GF, Marcondes JB, Chimelli LMC, et al. Expression analysis of dopamine receptor subtypes in normal human pituitaries, nonfunctioning pituitary adenomas and somatotropinomas, and the association between dopamine and somatostatin receptors with clinical response to octreotide-LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* junho de 2009;94(6):1931–7.
7. Lamback EB, Henriques DG, Vazquez-Borrego MC, de Azeredo Lima CH, Kasuki L, Luque RM, et al. Growth hormone-releasing hormone-secreting pulmonary neuroendocrine tumor associated with pituitary hyperplasia and somatotropinoma. Vol. 65, *Archives of endocrinology and metabolism.* Brazil; 2021. p. 648–63.
8. Kovacs K, Horvath E. Pathology of growth hormone-producing tumors of the human pituitary. *Semin Diagn Pathol.* 1986 Feb;3(1):18-33.
9. Sotos JF. Overgrowth. *Hormonal Causes.* *Clin Pediatr (Phila).* novembro de 1996;35(11):579–90.
10. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999 Jun;2(1):29-41.
11. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 1990 Apr;59(1):55-62.
12. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest.* 1993 Mar;16(3):181-7.
13. Soares LF et al. Registro epidemiológico e avaliação clínico-laboratorial dos pacientes acromegálicos atendidos em um centro de referência regional. *Biosaúde, Londrina,* v. 19, n. 1, 2017.
14. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6290-5.
15. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, Nachev E, Lila AR, Lecoq AL, et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr Relat Cancer.* outubro de 2015;22(5):745–57.
16. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2020;105(4).

17. Kasuki L, Antunes X, Lamback EB, Gadelha MR. Acromegaly: Update on Management and Long-Term Morbidities. *Endocrinol Metab Clin North Am.* setembro de 2020;49(3):475–86.
18. Kasuki L, Maia B, Gadelha MR. Acromegaly and Colorectal Neoplasm: An Update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:924952.
19. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Flaseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev.* fevereiro de 2019;40(1):268–332.
20. Gadelha MR, Kasuki L. Refractory somatotroph adenomas. *Pituitary.* junho de 2023;26(3):266–8.
21. Wildemberg LE, da Silva Camacho AH, Miranda RL, Elias PCL, de Castro Musolino NR, Nazato D, et al. Machine Learning-based Prediction Model for Treatment of Acromegaly With First-generation Somatostatin Receptor Ligands. *J Clin Endocrinol Metab.* junho de 2021;106(7):2047–56.
22. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Apr;10(4):243-8.
23. Gatto F, Wildemberg LE, Ferone D, Gadelha MR. Routine Evaluation of Somatostatin Receptor Type 2 in Patients With Acromegaly: Do We Still Need More Evidence? Vol. 107, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* United States; 2022. p. e4382–3.
24. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):4081-6.
25. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* fevereiro de 2004;89(2):667–74.
26. 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.
27. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 1988;223(4):327-35.
28. Barkan A, Bronstein MD, Bruno OD, Cob A, Espinosa-de-los-Monteros AL, Gadelha MR, et al. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. *Pituitary.* 2010 Jun;13(2):168- 75.
29. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1509-17.
30. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):3933-51.
31. Vieira Neto L, Abucham J, et al. Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55:725–6.
32. Abu Dabrh AM, Mohammed K, et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naive patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):4003-14.
33. Qiao N, He M, Shen M, Zhang Q, Zhang Z, Shou X, et al. Comparative efficacy of medical treatment for acromegaly: A systematic review and network meta-analysis

- of integrated randomized trials and observational studies. Vol. 26, Endocrine Practice. American Association of Clinical Endocrinologists; 2020. p. 454–62.
34. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. Vol. 63, Endocrine. Humana Press Inc.; 2019. p. 18–26.
 35. Leonart LP, Ferreira VL, Tonin FS, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Vol. 21, Value in Health. Elsevier Ltd; 2018. p. 874–80.
 36. Amato G, Mazziotti G, Rotondi M, Iorio S, Doga M, Sorvillo F, et al. Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR[®] on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. Vol. 56, Clinical Endocrinology. 2002.
 37. Andries M, Glinborg D, Kvistborg A, Hagen C, Andersen M. A 12-month randomized crossover study on the effects of Lanreotide Autogel and Octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). março de 2008;68(3):473–80.
 38. Andersen M, Hansen TB, Bollerslev J, Bjerre P, Schmdler HD, Hagen C. Effect of 4 weeks of octreotide treatment on prolactin, thyroid stimulating hormone and thyroid hormones in acromegalic patients. A double blind placebo-controlled cross-over study. Vol. 18, J. Endocrinol. Invest. 1995.
 39. 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. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014;99(3):791–9.
 40. Ghigo E, Biller BMK, Colao A, J. Endocrinol. Invest. Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naïve to radiation and medical therapy. 2009.
 41. Hansen' TB, Gram' J, Bjerret P, Hagen' C, Bollerslevs J, Hansen TB. Body composition in active acromegaly during treatment with octreotide: a double-blind, placebo-controlled cross-over study. Vol. 41, Clinical Endocrinology. 1994.
 42. Halse J, Harris AG, Kvistborg A, Kjartansson O, Hanssen E, Smiseth O, et al. A Randomized Study of SMS 201-995 Versus Bromocriptine Treatment in Acromegaly: Clinical and Biochemical Effects. Vol. 70, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1990.
 43. Jenkins PJ, Akker S, Chew SL, Besser GM, Monson JP, Grossman AB. Optimal dosage interval for depot somatostatin analogue therapy in acromegaly requires individual titration. Vol. 53, Clinical Endocrinology. 2000.
 44. Melmed S, Cook D, Schopohl J, Goth MI, Lam KSL, Marek J. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel[®] therapy: A randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. Pituitary. março de 2010;13(1):18–28.
 45. Trainer JP, Rainer JT, Aurence L, Atznelson K, Reda AUF, Erman -B Onert H, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. Vol. 342. 2000.
 46. Samson SL, Nachtigall LB, Fleseriu M, Gordon MB, Bolanowski M, Labadzhyan A, et al. Maintenance of Acromegaly Control in Patients Switching From Injectable Somatostatin Receptor Ligands to Oral Octreotide. 2020; Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/clinem/dgaa526/5892992>

47. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. outubro de 2009;71(4):549–57.
48. Colao A, Zgliczyński W, Komorowski J, Kos-Kudła B, Tabarin A, Kerlan V, et al. Efficacy and safety of high-dose long-acting repeatable octreotide as monotherapy or in combination with pegvisomant or cabergoline in patients with acromegaly not adequately controlled by conventional regimens: Results of an open-label, multicentre study. *Endokrynol Pol*. 2019;70(4):305–12.
49. Puig-Domingo M, Soto A, Venegas E, Vilchez R, Blanco C, Cordido F, et al. Use of lanreotide in combination with cabergoline or pegvisomant in patients with acromegaly in the clinical practice: The ACROCOMB study. *Endocrinologia y Nutricion*. 1º de outubro de 2016;63(8):397–408.
50. Kuhn E, Caron P, Delemer B, Raingard I, Lefebvre H, Raverot G, et al. Pegvisomant in combination or pegvisomant alone after failure of somatostatin analogs in acromegaly patients: an observational French ACROSTUDY cohort study. *Endocrine*. 1º de janeiro de 2021;71(1):158–67.
51. Bianchi A, Valentini F, Iuorio R, Poggi M, Baldelli R, Passeri M, et al. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: A retrospective analysis of clinical practice and outcomes. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2013;32(1).
52. Strasburger CJ, Mattsson A, Wilton P, Aydin F, Hey-Hadavi J, Biller BMK. Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant. *Eur J Endocrinol*. 1º de abril de 2018;178(4):321–9.
53. Dichtel LE, Kimball A, Yuen KCJ, Woodmansee W, Haines MS, Guan QX, et al. Effects of growth hormone receptor antagonism and somatostatin analog administration on quality of life in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1º de janeiro de 2021;94(1):58–65.
54. Bonert V, Mirocha J, Carmichael J, Yuen KCJ, Araki T, Melmed S. Cost-Effectiveness and Efficacy of a Novel Combination Regimen in Acromegaly: A Prospective, Randomized Trial. Vol. 105, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2020. p. E3236–45.
55. Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, De Marinis L, Brue T, van der Lans-Bussemer J, et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. agosto de 2021;185(4):525–38.
56. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Giovane C Del, Egger M, et al. Cinema: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2 de abril de 2020;17(4).
57. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
58. Husereau D, et al. CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *BMJ*. 2022;376:e067975.
59. Leonart LP, Riveros BS, Krahn MD, Pontarolo R. Pharmacological Acromegaly Treatment: Cost-Utility and Value of Information Analysis. *Neuroendocrinology*. 2021;111(4):388–402.
60. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade. 2022.

61. 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.
62. Ghigo E, Biller BMK, Colao A, Kourides IA, Rajicic N, Hutson RK, et al. Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naïve to radiation and medical therapy. *J Endocrinol Invest*. dezembro de 2009;32(11):924–33.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil, 2012.
64. Zamanipoor Najafabadi AH, van der Meulen M, Priego Zurita AL, Faisal Ahmed S, van Furth WR, Charmandari E, et al. Starting point for benchmarking outcomes and reporting of pituitary adenoma surgery within the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN): results from a meta-analysis and survey study. *Endocr Connect*. janeiro de 2023;12(1).
65. Falch CM, Dupont AK, Olarescu NC, Wiedmann M, Dahlberg D, Bollerslev J, et al. Long-term control of acromegaly after pituitary surgery in South-Eastern Norway. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023;165(10):3003–10.
66. 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.
67. SMC. Pegvisomant (Somavert). 2017.
68. CADTH. Pegvisomant. 2006.
69. PBS. PEGVISOMANT.
70. Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Health and Quality of Life Outcomes Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) [Internet]. 2004. Disponível em: <http://www.hqlo.com/content/2/1/13>
71. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)*. 2017;358.
72. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5 de dezembro de 2016;5(1).
73. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366.
74. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)*. 2016;355.
75. Metelli S, Chaimani A. NMAstudio web-application: A brief tutorial [Internet]. Disponível em: <http://www.nmastudioapp>.
76. Higgins JPT TJJCMLTPMWV (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane 2023, organizador. 2023.

Lista de figuras dos apêndices

FIGURA A 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS.	64
FIGURA A 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS (ECR).....	65
FIGURA A 3. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS.....	66
FIGURA A 4. DIAGRAMA DA META-ANÁLISE INDIRETA DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA O DESFECHO CONTROLE DE IGH-1.....	76
FIGURA A 5. GRÁFICO DE FLORESTA DAS COMPARAÇÕES COM O PEGVISOMANTO PARA O DESFECHO DE CONTROLE DE IGH-1	77
FIGURA A 6. RANQUEAMENTO GLOBAL PARA O DESFECHO DE CONTROLE DE IGH-1	77
FIGURA A 7. DIAGRAMA DA META-ANÁLISE INDIRETA DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA O DESFECHO QUALIDADE DE VIDA	78
FIGURA A 8. GRÁFICO DE FLORESTA DAS COMPARAÇÕES COM O PEGVISOMANTO PARA O DESFECHO DE QUALIDADE DE VIDA ..	78
FIGURA A 9. RANQUEAMENTO GLOBAL PARA O DESFECHO QUALIDADE DE VIDA.	79
FIGURA A 10. DIAGRAMA DA META-ANÁLISE INDIRETA DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA O DESFECHO EVENTOS ADVERSOS GERAIS.	79
FIGURA A 11. GRÁFICO DE FLORESTA DAS COMPARAÇÕES COM O PEGVISOMANTO PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS.	80
FIGURA A 12. RANQUEAMENTO GLOBAL PARA O DESFECHO EVENTOS ADVERSOS GERAIS.	80
FIGURA A 13. DIAGRAMA DA META-ANÁLISE INDIRETA DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS.	81
FIGURA A 14. GRÁFICO DE FLORESTA DAS COMPARAÇÕES COM O PEGVISOMANTO PARA DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS.....	81
FIGURA A 15. RANQUEAMENTO GLOBAL PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS.	82
FIGURA A 16. GRÁFICO DE DISPERSÃO: PEG vs OCT.....	91
FIGURA A 17. GRÁFICO DE DISPERSÃO: PEG vs LAN.....	91
FIGURA A 18. GRÁFICO DE DISPERSÃO: PEG vs PLA.	91
FIGURA A 19. GRÁFICO DE DISPERSÃO: PEG vs PASI.	92
FIGURA A 20. GRÁFICO DE DISPERSÃO: OCTPEG vs OCT.....	92
FIGURA A 21. GRÁFICO DE DISPERSÃO: OCTPEG vs LAN.....	92
FIGURA A 22. GRÁFICO DE DISPERSÃO: OCTPEG vs PLA.	93
FIGURA A 23. GRÁFICO DE DISPERSÃO: OCTPEG vs PASI.	93

Lista de quadros dos apêndices

QUADRO A 1. ESTRATÉGIA DE BUSCA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS.	58
QUADRO A 2. ESTRATÉGIA DE BUSCA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.	59
QUADRO A 3. ESTRATÉGIA DE BUSCA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS.	60
QUADRO A 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE DE ELEGIBILIDADE.	67
QUADRO A 5. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS.	69
QUADRO A 6. DESFECHOS DE EFICÁCIA REPORTADOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.	73
QUADRO A 7. RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS - RoB 2.0.	83
QUADRO A 8. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS – ROBINS-I.	86
QUADRO A 9. POSOLOGIA DOS MEDICAMENTOS.	88

Lista de tabelas dos apêndices

TABELA A 1. EVENTOS ADVERSOS GERAIS REPORTADOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.....	75
TABELA A 2. PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO ENTRE OS ESTADOS (PEGVISOMANTO <i>VERSUS</i> COMPARADORES)	87
TABELA A 3. PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO ENTRE OS ESTADOS (PEGVISOMANTO + OCTREOTIDA <i>VERSUS</i> COMPARADORES).87	
TABELA A 4. CUSTO DOS MEDICAMENTOS.	89
TABELA A 5. CUSTOS DE ACOMPANHAMENTO.	90

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos com acromegalia, sem tumor ou remanescentes tumorais 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. Adolescentes com gigantismo/acromegalia, sem tumor ou remanescentes tumorais e sem a normalização de IGF-1 após 6 meses sem resposta aos análogos de somatostatina (otimização de dose ou associação com cabergolina) também foram incluídos.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o pegvisomanto em qualquer regime posológico, em monoterapia ou combinado à octreotida, lanreotida ou cabergolina.

Comparadores

Os comparadores considerados neste parecer foram os medicamentos atualmente disponíveis no SUS para o tratamento de acromegalia: octreotida, lanreotida e cabergolina. Contudo, considerando a possibilidade da realização de meta-análises em rede, considerou-se também o pasireotida como comparador.

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos controle dos níveis IGF-I, controle de níveis de GH, segurança, qualidade de vida e melhora de sintomas (apneia do sono, DM, HAS, sudorese, edema de tecidos moles e redução de características da acromegalia).

Desfechos primários:

Controle dos níveis IGF-I (-Insulin-like growth factor 1): normalização dos níveis de IGF-1 de acordo com sexo e faixa etária.

Eventos adversos gerais: número de pacientes com ocorrência de ao menos um evento adverso.

Controle de níveis de GH: normalização dos valores de GH, definidos como <5ug/L, <4ug/L ou ainda a <2,5ug/L a depender do estudo.

Desfechos secundários:

Qualidade de vida: considerada como uma medida definida pelo paciente utilizando a definição de saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), considerando níveis de satisfação física, mental e social com o tratamento. Os estudos direcionados para pacientes com acromegalia costumam reportar os resultados de qualidade de vida com base na ferramenta *Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL)*, composta por 22 itens que medem aspectos físicos e psicológicos (70).

Melhora de sintomas: número de pacientes que apresentaram melhora dos sintomas de acromegalia (apneia do sono, DM, HAS, sudorese, edema de tecidos moles e redução de características da acromegalia).

Eventos adversos graves: número de pacientes com ocorrência de ao menos um evento adverso grau ≥ 3 .

Apesar das definições supracitadas, os estudos podiam diferir ou não reportar os conceitos e métodos de avaliação dos desfechos, de forma que as definições dos desfechos não foram consideradas como critérios de elegibilidade, mas sim discutidas quanto à potencial heterogeneidade.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos observacionais comparativos e revisões sistemáticas com meta-análises atualizadas.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão dizem respeito à pergunta de pesquisa e acrônimo PICOS (descritos em detalhes no tópico 6), enquanto os critérios para exclusão foram:

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);
- Estudos que comparavam dados entre dois ou mais estudos independentes (*pool analysis*);
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;

- Comparação dos mesmos princípios ativos em regimes posológicos ou formas farmacêuticas diferentes.

Fontes de informações e estratégias de busca

Para identificação de potenciais revisões sistemáticas foi realizada uma busca em setembro de 2023 nas plataformas PubMed e EMBASE. Não houve restrição quanto à data de publicação e ao idioma dos registros. Os descritores foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados.

O quadro a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

Quadro A 1. Estratégia de busca de revisões sistemáticas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	((Acromegaly [TIAB] OR Acromegaly [MeSH Terms] OR gigantism [TIAB] OR gigantism [MeSH Terms]) AND (octreotide [TIAB] OR octreotide [MH] OR lanreotide [TIAB] OR lanreotide [Supplementary Concept] OR cabergoline [TIAB] OR octreolin [TIAB] OR somatuline [TIAB] OR sandostatin [TIAB] OR somavert [TIAB] OR signifor [TIAB] OR "SMS 201-995" [TIAB] OR "BIM 23014" [TIAB] OR B2036-PEG [TIAB] OR pegvisomant [TIAB] OR somavert [TIAB] OR B2036-PEG [TIAB] or pegvisomant [Supplementary Concept] or B-2036 PEG [TIAB] OR pasireotide [Supplementary Concept] OR pasireotide [TIAB] OR SOM230 [TIAB] OR "SOM-230" [TIAB]) AND ("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title] OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type]))
EMBASE	((('acromegaly':ab,ti OR 'gigantism':ab,ti) AND (octreotide:ab,ti OR lanreotide:ab,ti OR pegvisomant:ab,ti OR cabergoline:ab,ti OR octreolin:ab,ti OR somatuline:ab,ti OR sandostatin:ab,ti OR somavert:ab,ti OR signifor:ab,ti OR 'sms 201-995':ab,ti OR 'bim 23014':ab,ti OR 'b2036 peg':ab,ti OR pasireotide:ab,ti OR SOM230:ab,ti OR "SOM-230":ab,ti) AND ('systematic review':ab,ti OR 'meta-analyses':ab,ti OR 'meta-analysis':ab,ti))

Fonte: Elaboração própria.

Após a identificação dos estudos, foram realizadas estratégias de buscas para a atualização das duas revisões sistemáticas mais atuais e de melhor qualidade metodológica, segundo a ferramenta AMSTAR-2 (vide tópico *Análise do risco de viés e*

avaliação da qualidade) (71), uma para ensaios clínicos randomizados (ECR) e outra para estudos observacionais (34,35). As seguintes plataformas foram utilizadas: PubMed, Scopus, Web of Science e Scielo. Ambas as estratégias estão descritas nos quadros abaixo.

Quadro A 2. Estratégia de busca de ensaios clínicos randomizados.

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	(((((Acromegaly [TIAB] OR Acromegaly [MeSH Terms] OR gigantism [TIAB] OR gigantism [MeSH Terms]) AND (octreotide [TIAB] OR octreotide [MH] OR lanreotide [TIAB] OR lanreotide [Supplementary Concept] OR cabergoline [TIAB] OR octreolin [TIAB] OR somatuline [TIAB] OR sandostatin [TIAB] OR somavert [TIAB] OR signifor [TIAB] OR "SMS 201-995" [TIAB] OR "BIM 23014" [TIAB] OR B2036-PEG [TIAB] OR pegvisomant [TIAB] OR somavert [TIAB] OR B2036-PEG [TIAB] or pegvisomant [Supplementary Concept] or B-2036 PEG [TIAB] OR pasireotide [Supplementary Concept] OR pasireotide [TIAB] OR SOM230 [TIAB] OR "SOM-230" [TIAB]) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])))
SCOPUS	((((TITLE-ABS-KEY('acromegaly' OR 'gigantism') AND (TITLE-ABS-KEY (octreotide OR lanreotide OR pegvisomant OR cabergoline OR octreolin OR somatuline OR sandostatin OR somavert OR signifor OR 'sms 201-995' OR 'bim 23014' OR 'b2036 peg' OR pasireotide OR SOM230 OR "SOM-230") AND (TITLE-ABS-KEY (clinical) AND TITLE-ABS-KEY (trial) OR TITLE-ABS-KEY ("Randomized Controlled Trial") OR TITLE-ABS-KEY (random*) OR TITLE-ABS-KEY ("Random Allocation") OR TITLE-ABS-KEY ("therapeutic use"))))
WOS	((((TS=(clinical AND (trial OR "Randomized Controlled" Trial OR random* OR Random Allocation)) AND (TS=("acromegaly") AND (TS=(octreotide OR lanreotide OR pasireotide OR pegvisomant OR cabergoline OR "octreotide long-acting repeatable" OR "octreotide LAR" OR "lanreotide autogel" OR "lanreotide SR" OR "pasireotide LAR" OR octreolin OR somatuline OR sandostatin OR somavert OR signifor OR som230 OR "SMS 201-995" OR "BIM 23014" OR B2036-PEG))
Scielo	(acromegaly) AND (octreotide OR lanreotide OR pasireotide OR pegvisomant OR cabergoline OR "octreotide long-acting repeatable" OR "octreotide LAR" OR "lanreotide autogel" OR "lanreotide SR" OR "pasireotide LAR" OR octreolin OR somatuline OR sandostatin OR somavert OR signifor OR SOM230 OR "SMS 201-995" OR "BIM 23014" OR B2036-PEG)

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** Foram selecionados, por meio do filtro de busca, os estudos publicados a partir de 2017, considerando o período de busca utilizado na revisão sistemática de Leonart 2018 (35).

Legenda: WOS: Web Of Science

Quadro A 3. Estratégia de busca de estudos observacionais.

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	((Acromegaly [TIAB] OR Acromegaly [MeSH Terms] OR gigantism [TIAB] OR gigantism [MeSH Terms]) AND (pegvisomant [TIAB] OR somavert [TIAB] OR B2036-PEG [TIAB] or pegvisomant [Supplementary Concept]) AND (observational study [pt] OR observational study as topic [mh] OR case-control studies [mh] OR cohort studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR cross-sectional studies [mh] OR evaluation studies as topic [mh] OR case control [tw] OR case controlled [tw] OR case controls [tw] OR cohort [tw] OR cohorts [tw] OR follow-up [tw] OR followup [tw] OR longitudinal [tw] OR matched-pair analysis [mh] OR observational studies [tw] OR observational study [tw] OR multicenter study [pt] OR "follow-up" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "cohort" [TIAB] OR "case report" [TIAB] OR "observational cohort" [TIAB] OR "real-world effectiveness" [TIAB] OR "prospective multicentre" [TIAB] OR "prospective multicenter" [TIAB] OR "case series" [TIAB] OR retrospective)
SCOPUS	((TITLE-ABS-KEY('acromegaly' OR 'gigantism') AND (TITLE-ABS-KEY (pegvisomant OR somavert OR B2036-PEG) AND (TITLE-ABS-KEY ("observational study") OR TITLE-ABS-KEY ("case-control") OR TITLE-ABS-KEY ("case control") OR TITLE-ABS-KEY (cohort) OR TITLE-ABS-KEY (cohorts) OR TITLE-ABS-KEY (cross-over) OR TITLE-ABS-KEY (crossover) OR TITLE-ABS-KEY (cross-sectional) OR TITLE-ABS-KEY (follow-up) OR TITLE-ABS-KEY ("follow up") OR TITLE-ABS-KEY (followup) OR TITLE-ABS-KEY ("multicentre study") OR TITLE-ABS-KEY ("multicenter study") OR TITLE-ABS-KEY ("real-world effectiveness") OR TITLE-ABS-KEY (prospective) OR TITLE-ABS-KEY (retrospective) OR TITLE-ABS-KEY ("case series") OR TITLE-ABS-KEY (longitudinal) OR TITLE-ABS-KEY ("matched-pair analysis"))
WOS	TS=("acromegaly") AND TS=(pegvisomant OR somavert OR B2036-PEG) AND TS=("observational study" OR "case-control" OR "case control" OR cohort OR cohorts OR cross-over OR crossover OR cross-sectional OR follow-up OR "follow up" OR followup OR "multicentre study" OR "multicenter study" OR "real-world effectiveness" OR prospective OR retrospective OR "case series" OR longitudinal OR "matched-pair analysis")
Scielo	(acromegaly) AND (pegvisomant OR somavert OR B2036-PEG)

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** Foram selecionados, por meio do filtro de busca, os estudos publicados a partir de 2018, considerando o período de busca utilizado na revisão sistemática de Leonart, 2019 (34).

Legenda: WOS: Web Of Science

Seleção dos estudos

Inicialmente, um avaliador realizou a seleção dos estudos elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura de texto completo (elegibilidade). A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o software Endnote® e, posteriormente, de modo manual. A triagem e a elegibilidade dos estudos foram realizadas utilizando o software Rayyan® (72). Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

Extração dos dados

A extração dos dados dos ECR e dos estudos observacionais elegíveis para a atualização das duas revisões sistemáticas foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel®, por um único avaliador com checagem de um segundo. Foram extraídas as seguintes informações:

i) Características dos estudos e intervenção: país de realização; descrição da população incluída; alternativas comparadas e suas respectivas posologias.

ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, idade, sexo, tempo de acompanhamento e número de participantes submetidos à cirurgia prévia.

iii) Desfechos e resultados: definição e time-point de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho (considerou-se os resultados referentes ao último momento de avaliação). Para os desfechos contínuos (i.e., qualidade de vida) foram coletados a diferença média, desvio-padrão (DP), n e p-valor; e para desfechos dicotômicos (i.e., controle de GH, controle de sintomas, controle de IGF-1, pacientes com eventos adversos e descontinuação por eventos adversos) foram coletados n total e n com evento (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do desfecho reportado).

Análise do risco de viés e qualidade metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR2) (71) composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados e de estudos observacionais foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0) (73) e *Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions* ROBBINS-I (74), respectivamente. A avaliação foi feita para cada desfecho os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os motivos para julgamento de alto risco de viés foram explicitados.

Síntese e análise de dados

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e dos participantes incluídos e uma descrição narrativa dos principais resultados encontrados com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]) foram elaboradas para sintetizar as evidências. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos. Para síntese dos dados, meta-análises indiretas foram conduzidas após a avaliação de homogeneidade que foi realizada por meio da comparação do acrônimo PICO de cada estudo (critérios de inclusão e exclusão da população, definições de subpopulações, intervenção e controles e definições dos desfechos). Sendo identificadas discrepâncias importantes, elas foram discutidas como potenciais limitações das meta-análises.

Os resultados foram agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas e população. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores (definição dos desfechos, reporte dos desfechos).

Para a revisão sistemática de ECR, foram conduzidas meta-análises indiretas utilizando o *web* aplicativo NMAstudio (75), considerando abordagem frequentista. Os resultados do último *timepoint* foram considerados na análise quantitativa. Desfechos binários (i.e controle de IGF-1, número de pacientes com eventos adversos gerais e descontinuação por eventos adversos) foram sumarizados e transformados em estimativa de efeito (RR: risco relativo) com o respectivo intervalo de confiança 95%. Os resultados de diferença dos escores de qualidade de vida ao final do estudo em relação ao baseline foram expressos como diferença média e o intervalo de confiança 95%. A inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas foi avaliada por meio da técnica *node splitting* (valores de $p < 0,05$ indicam inconsistência) (76). Análises de subgrupo ou de sensibilidade não foram previstas, uma vez que se esperavam poucos estudos por meta-análise e a retirada de estudos impactaria em desconexão das redes. Resultados foram expressos segundo risco relativo (RR) com seus respectivos intervalos de confiança (IC) 95%. Ressalta-se que não foi possível levar em consideração nas análises as doses, frequências, formas farmacêuticas e tempo de tratamento e que o desfecho controle de GH não foi considerado nas meta-análises visto a discrepância de definições existentes entre os estudos, além da ausência de um nó contendo a principal intervenção de interesse (pegvisomanto).

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade geral do conjunto das evidências foi avaliada considerando o *Confidence in Network Meta-Analysis* (CINeMA) (56) para o desfecho principal reportado

pelos ECR (controle de IGF-1). O desfecho primário deste PTC foi graduado em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (risco de viés dos estudos avaliados, viés de relato/publicação, evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e incoerência). Ressalta-se ainda que foi considerada para a avaliação da qualidade da evidência apenas a revisão sistemática de ECR, considerando a impossibilidade de agrupar os resultados dos estudos observacionais por meio de uma análise quantitativa, visto a heterogeneidade entre eles, tanto do ponto de vista da característica da população e dos tratamentos, quanto da metodologia empregada.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 – Seleção dos registros e relação de estudos excluídos na elegibilidade

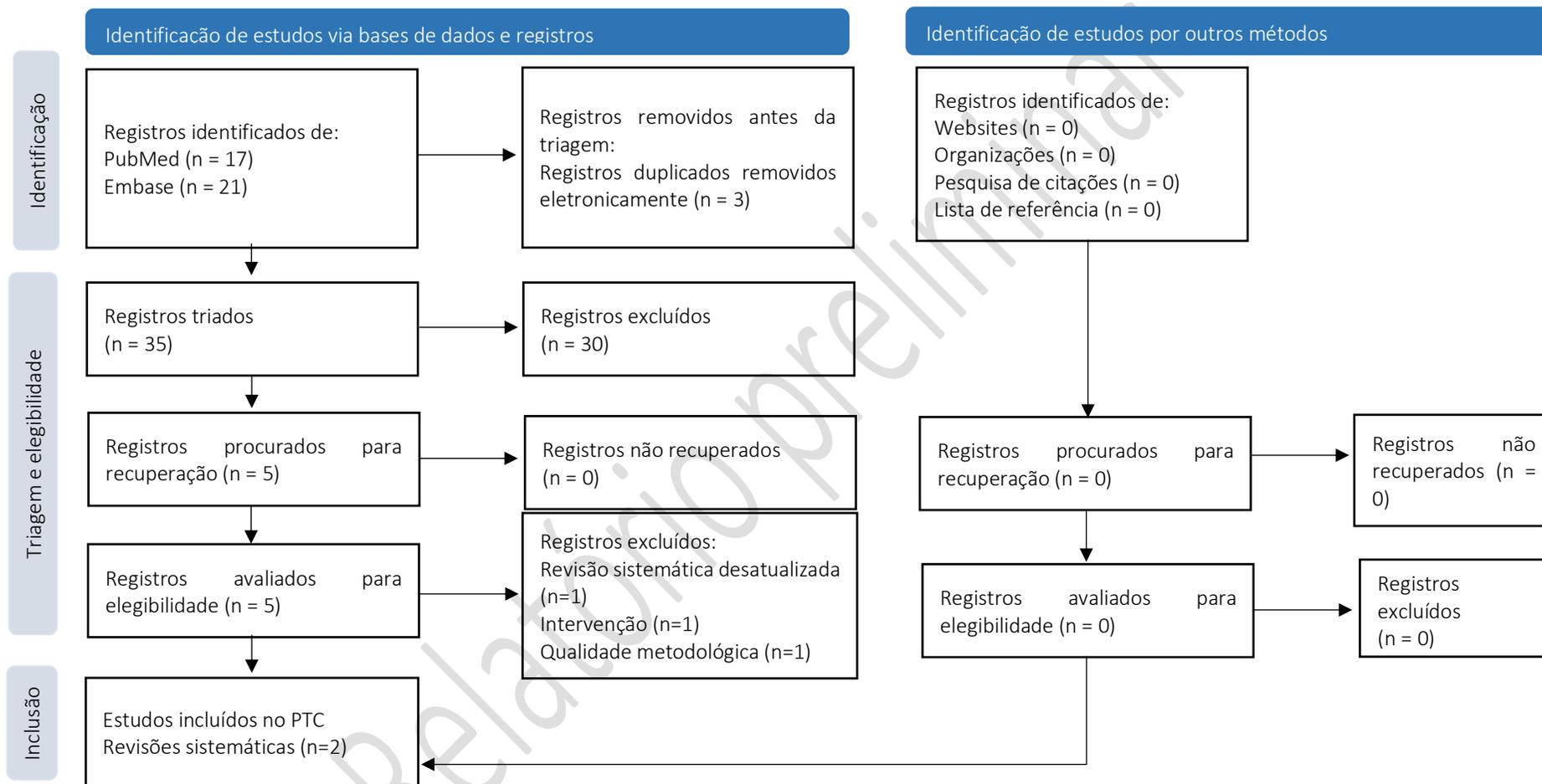


Figura A 1. Fluxograma de seleção das revisões sistemáticas.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org>

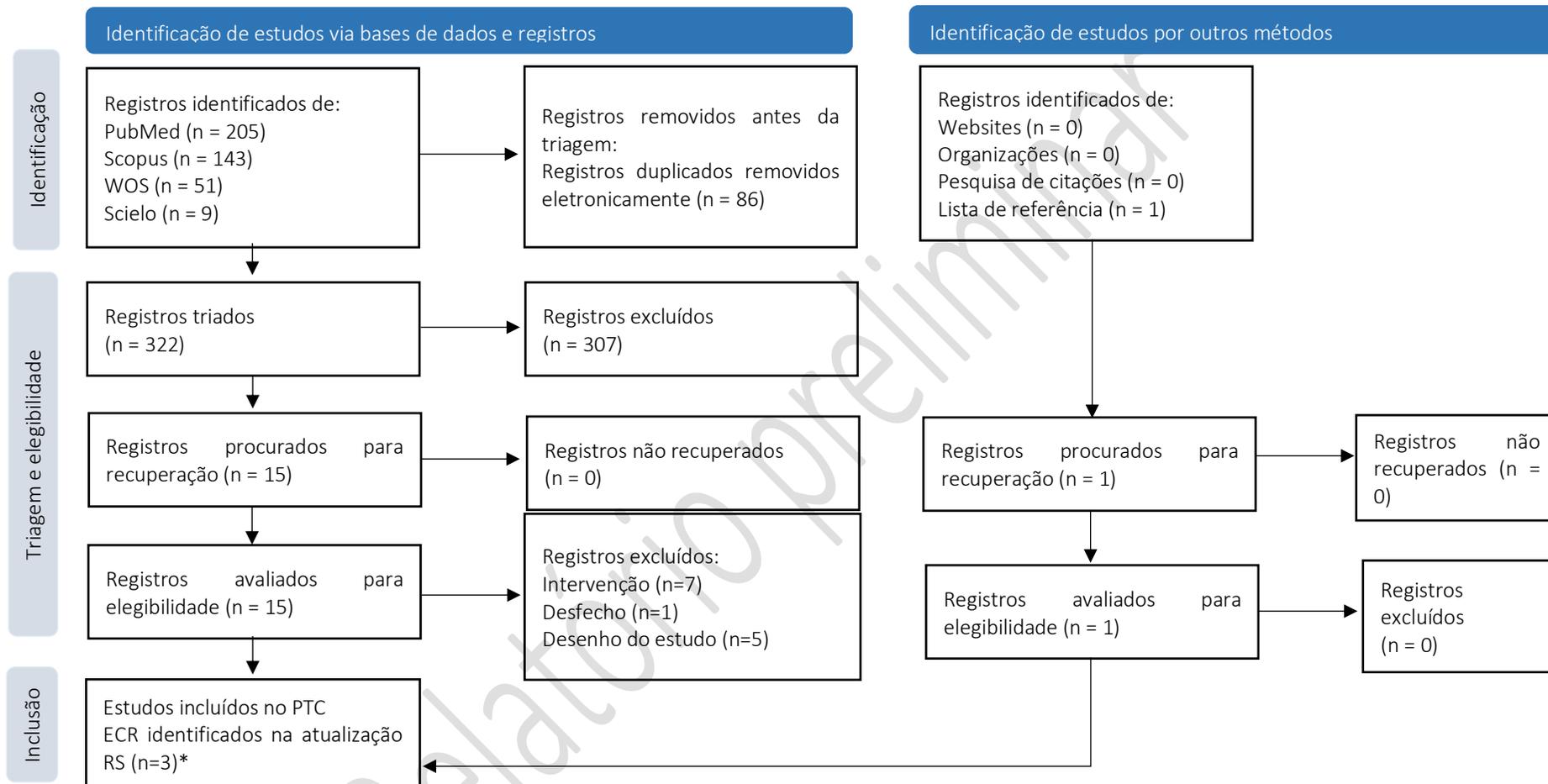


Figura A 2. Fluxograma de seleção dos ensaios clínicos randomizados (ECR).

Legenda: WOS: Web os Science. **Nota:** *foram considerados 10 ECR identificados na revisão sistemática de Leonart, 2018 (13 registros incluídos no total).

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org>

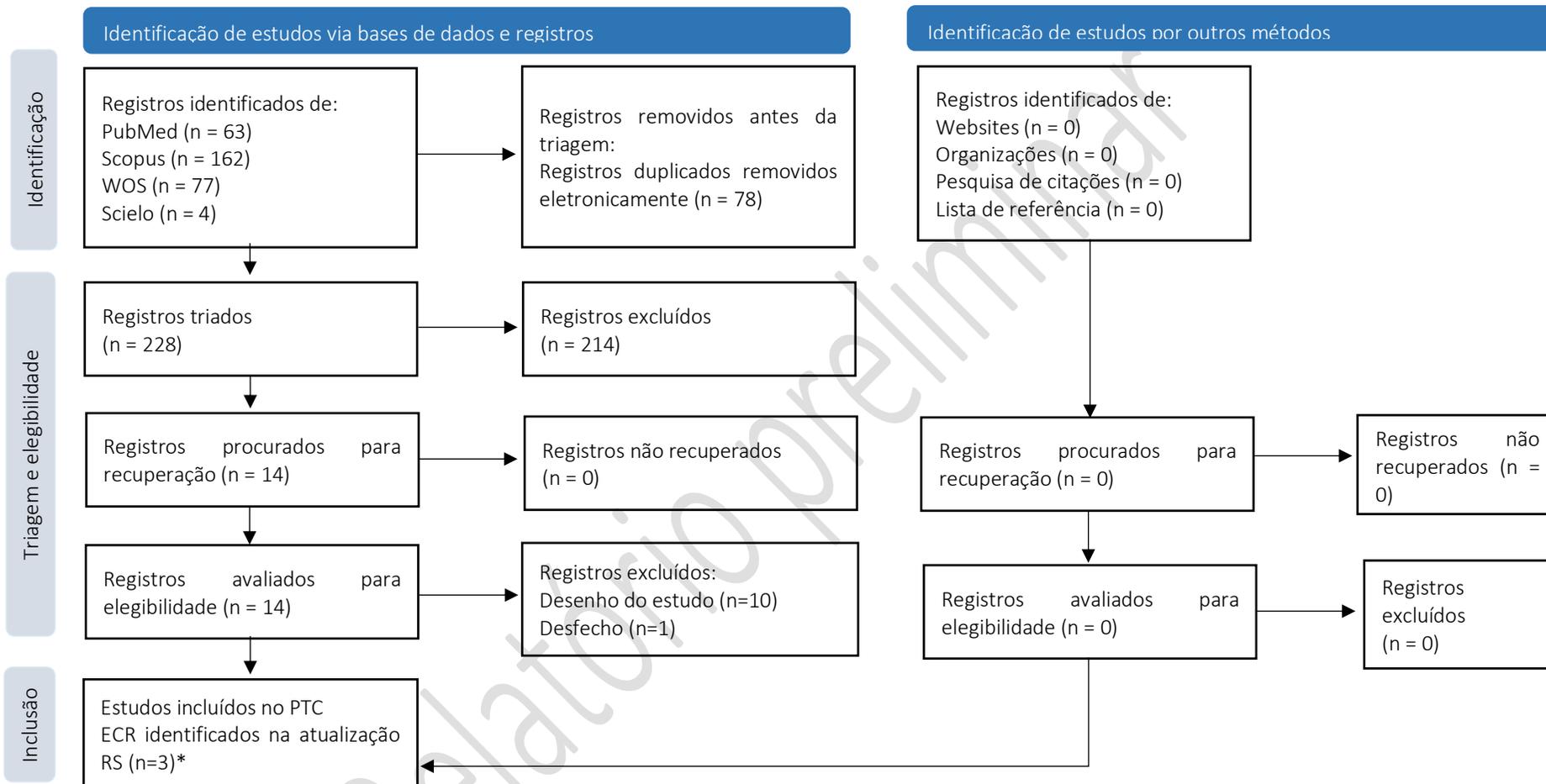


Figura A 3. Fluxograma de seleção dos estudos observacionais.

Legenda: WOS: Web os Science. **Nota:** *foram considerados 2 estudos observacionais identificados na revisão sistemática de Leonart, 2019 (5 registros incluídos no total). **Fonte:** Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org>

Quadro A 4. Estudos excluídos na fase de elegibilidade.

Autor, ano	Título do estudo	Motivo de exclusão
REVISÕES SISTEMÁTICAS		
Fleseriu, 2023	A systematic literature review to evaluate extended dosing intervals in the pharmacological management of acromegaly	Comparação do mesmo princípio ativo em diferentes regimes posológicos
Moore, 2009	Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation	Revisão sistemática desatualizada
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS		
An, 2020	Efficacy and safety of lanreotide autogel compared with lanreotide 40mg prolonged release in Chinese patients with active acromegaly: results from a phase 3, prospective, randomized, and open-label study (LANTERN)	Comparação do mesmo princípio ativo em diferentes regimes posológicos
Bonert, 2020	Cost-Effectiveness and Efficacy of a Novel Combination Regimen in Acromegaly: A Prospective, Randomized Trial	Comparação do mesmo princípio ativo em diferentes regimes posológicos
Colao, 2020	Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the Phase III PAOLA study	Comparação do mesmo princípio ativo em diferentes regimes posológicos
Dal, 2018	Targeting either GH or IGF-I during somatostatin analogue treatment in patients with acromegaly: A randomized multicentre study	Ausência de desfechos de interesse
Fleseriu, 2017	Safety and tolerability of pasireotide long-acting release in acromegaly-results from the acromegaly, open-label, multicenter, safety monitoring program for treating patients who have a need to receive medical therapy (ACCESS) study	Estudo <i>single-arm</i>
Fleseriu, 2022	Maintenance of response to oral octreotide compared with injectable somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial	O grupo controle poderia ser octreotida, lanreotida ou pasireotida
Fleseriu, 2023	MPOWERED Trial Open-Label Extension: Long-Term Efficacy and Safety Data for Oral Octreotide Capsules in Acromegaly	O grupo controle poderia ser octreotida, lanreotida ou pasireotida
Gadelha, 2019	Evaluation of the Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Inadequately Controlled With First-Generation Somatostatin Analogs	Estudo <i>single-arm</i>
Giustina, 2017	High-Dose and High-Frequency Lanreotide Autogel in Acromegaly: A Randomized, Multicenter Study	Comparação do mesmo princípio ativo em diferentes regimes posológicos

Muhammad, 2018	Efficacy and Safety of switching to Pasireotide in Acromegaly Patients controlled with Pegvisomant and Somatostatin Analogues: PAPE extension study	Não é um estudo randomizado
Muhammad, 2018	Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Controlled With Pegvisomant and First-Generation Somatostatin Analogues (PAPE Study)	Não é um estudo randomizado
Samson, 2022	Durable biochemical response and safety with oral octreotide capsules in acromegaly	Estudo de extensão
Tahara, 2017	Efficacy and safety of long-acting pasireotide in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism: results from a multicenter, open-label, randomized, phase 2 study	Comparação do mesmo princípio ativo em diferentes regimes posológicos
ESTUDOS OBSERVACIONAIS		
Barraud, 2021	Pegvisomant treatment in acromegaly in clinical practice: Final results of the French ACROSTUDY (312 patients)	Estudo não comparativo
Basavilbaso, 2019	Pegvisomant in acromegaly: a multicenter real-life study in Argentina	Estudo não comparativo
Boguszewski, 2018	Brazilian multicenter study on pegvisomant treatment in acromegaly	Estudo não comparativo
Buchfelder, 2018	Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY	Estudo não comparativo
Chiloiro, 2018	Effects of pegvisomant and somatostatin receptor ligands on incidence of vertebral fractures in patients with acromegaly	Ausência de desfechos de interesse
Fleseriu, 2021	More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY	Estudo não comparativo
Marazuela, 2022	Acromegaly disease activity according to ACRODAT (R), a cross-sectional study in Spain: ACROVAL study	Estudo não comparativo
Pirchio, 2023	Control of acromegaly in more than 90% of patients after 10 years of pegvisomant therapy: an European referral centre real-life experience	Estudo não comparativo
Solak, 2023	Medical treatment of acromegaly-experience from the Croatian acromegaly registry	Estudo não comparativo
Tritos, 2020	All-cause mortality in patients with acromegaly treated with pegvisomant: an ACROSTUDY analysis	Estudo não comparativo
Yamaguchi, 2020	Long-term safety and treatment outcomes of pegvisomant in Japanese patients with acromegaly: results from the post-marketing surveillance	Estudo não comparativo

APÊNDICE 3 – Características dos estudos incluídos

Quadro A 5. Características dos estudos primários incluídos.

Autor, ano	NCT	Delimitação	País	População	Alternativas comparadas	Posologia	Acompanha- mento
Ensaio clínico randomizado							
Amato, 2002	NR	NR	Itália	Adultos recém diagnosticados com acromegalia	LAN (IM) OCT LAR (SC)	30 mg a cada 7/10 dias 20-30 mg a cada 4 semanas	24 meses
Andersen, 1995	NR	Duplo-cego, crossover	Dinamarca	Adultos	OCT (SC) PLA (SC)	150-300 ug 3x/d 1 dose 3x/d	4 semanas
Andries, 2008	NCT 00145405	Aberto, crossover	Dinamarca	Adultos	LAN autogel (SC) OCT LAR (IM)	10-30 mg a cada 4 semanas 60-120 mg a cada 4 semanas	12 meses
Colao, 2014	NCT00600886	Duplo-cego, multicêntrico, fase 3	Multicêntrico (27 países, 84 centros)	Adultos com uma ou mais cirurgias na pituitária, porém virgens de tratamento farmacológico	PASI (NR) OCT LAR (NR)	40-60 mg a cada 4 semanas 20-30 mg a cada 4 semanas	12 meses
Colao, 2019	NCT01278342	Aberto, multicêntrico, fase 4	Multicêntrico (Itália, Polônia e França)	Adultos que não obtiveram resposta satisfatória com octreotida ou lanreotida nos últimos seis meses	OCT LAR (IM) OCT LAR (IM) + PEG (SC) OCT LAR (IM) + CAB (VO)	40 mg a cada 4 semanas Octreotida 40 mg a cada 4 semanas + pegvisomanto 70 mg/mês Octreotida 40 mg a cada 28 dias + cabergolina 0,25 mg 2x por semana (1ª semana), 0,5 mg 2x por semana (2ª semana), 0,5 mg/d (4ª semana até o 3º mês)	8 meses
					PEG (SC)	5-40 mg/d	

Ghigo, 2009	NCT00068042	Aberto, multicêntrico, fase 4	Multicêntrico (13 países, 50 centros)	Adultos virgens de tratamento farmacológico ou radioterapia	OCT LAR (SC)	10-40 mg a cada 4-16 semanas	52 semanas
Halse, 1990	NR	Aberto	Noruega	Adultos	OCT (NR) BRO (NR)	300-600 ug 3x/d 7,5-22,5 mg 3x/d	70 dias
Hansen, 1994	NR	Duplo-cego, crossover	Noruega	Adultos	OCT (SC) PLA (SC)	300 ug 3x/d 1 dose 3x/d	4 semanas
Jenkins, 2000	NR	Aberto	Inglaterra	Adultos	OCT LAR (SC) LAN (NR) LAN autogel (SC)	10-30 mg a cada 4 semanas 30 mg a cada 14 dias 60-120 mg a cada 4 semanas	6 semanas
Melmed, 2010	NCT00234572	Duplo-cego, multicêntrico	Multicêntrico (8 países - EUA/Europa/Hong Kong)	Adultos, virgens de tratamento farmacológico ou que suspenderam o tratamento nos últimos 3 meses	PLA (SC)	1 dose a cada 4 semanas	52 semanas
Samson, 2020	NCT0325235	Duplo-cego, multicêntrico, fase 3	EUA	Adultos que receberam octreotida ou lanreotida de longa ação por mais de 6 meses e que estivessem com a dose estabilizada por mais de 3 meses	OCT (VO) PLA (VO)	20-40 mg 2x ao dia 1 dose 2x ao dia	9 meses
Trainer, 2000	NR	Duplo-cego	NR	Adultos que não receberam análogos de somatostatina nos últimos 12 meses	PEG (SC) PLA (SC)	10-20 mg 1x/d 1 dose 1x/d	12 semanas
Trainer, 2009	NR	Aberto, multicêntrico	Multicêntrico (Canadá, Alemanha, Reino Unido)	Adultos em uso de octreotida de longa ação que não estavam com a doença controlada	OCT LAR (SC) + PEG (SC) PEG (SC) OCT LAR (SC)	Octreotida LAR <i>current dose*</i> + pegvisomanto 10mg/d 10mg 1x/d <i>Current dose*</i>	40 semanas
Observacionais							

Bianchi, 2013	NA	Coorte retrospectiva	Itália	Adultos com acromegalia ativa em tratamento prévio por pelo menos 12 meses com ASLA em doses máximas	PEG (IM) PEG (IM) + ASLA (IM)	10 mg/d (doses passíveis de ajuste conforme a necessidade) 10 mg/d (doses passíveis de ajuste conforme a necessidade) + OCT LAR 30 mg a cada 4 semanas ou LAN autogel 120 mg a cada 4 semanas	NR
Dichtel, 2021	NA	Transversal	EUA	Adultos com acromegalia não controlada apesar do tratamento farmacológico, ou com acromegalia controlada em uso de pegvisomanto, octreotida ou ainda lanreotida	AS (NR) PEG (NR) Ausência de tratamento (NR)	Dose média equivalente de OCT = 25 mg (1,64-40 mg) com base na potência 1:3 (OCT ou LAN) Média de dose diária = 12,6 mg (intervalo 2,8-30 mg) NA	NR
Kuhn, 2015	NA	Coorte retrospectiva	França	Adultos que receberam ao menos uma dose de pegvisomanto em monoterapia ou em combinação à análogo de somatostatina	PEG (NR) PEG (NR) + AS AS (NR) + PEG (NR)	15 mg/d 10 mg/d 20 mg/d	42-70 meses
Puig-Domingo, 2016	NA	Coorte retrospectiva	Espanha	Adultos em tratamento com um único agente sem resposta adequada ou com adenoma em hipófise cuja lanreotida fosse a primeira opção	LAN (NR) + CAB (NR) LAN (NR) + PEG (NR)	LAN 60 a 240 mg/mês + CAB <0,5 mg a >2 mg/semana LAN 45 a 240 mg/mês + PEG 10 a >140 mg/semana	NR
	NA		14 países**		PEG (SC) + AS (SC) PEG (SC) + AD (VO)	PEG 10-40 mg/d	7 anos

Strasburger, 2018	Coorte retrospectiva	Adultos em uso de pegvisomanto em monoterapia por até 5 anos	PEG (SC)
----------------------	-------------------------	--	----------

Fonte: elaboração própria. **Nota:** *PEG + AS: PEG intruduzido secundariamente ao AS / AS + PEG: AD intruduzido secundariamente ao PEG. **14 países: Alemanha, França, Itália, Espanha, Holanda, Estados Unidos da América, Reino Unido, Grécia, Dinamarca, Bélgica, Suécia, Eslováquia, Portugal, Hungria. **Legenda:** AS: análogos de somatostatina; ASLA: análogos de somatostatina de longa ação; BRO: bromocriptina; CAB: cabergolina; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; LAN: lanreotida; LAR: *long acting release*; NA: não se aplica; NR: não relatado; OCT: octreotida; PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto; PLA: placebo; AD: análogos de dopamina; AS: análogos de somatostatina; ASLA: agonista de somatostatina de longa ação; IM: intramuscular; LAN - lanreotida; NR: não reportado; OCT: octreotida; PEG: pegvisomanto; SC: subcutâneo; VO: via oral. BRO: bromocriptina; CAB: cabergolina; DP: desvio padrão; IM: intramuscular; LAN: lanreotida; LAR: *long acting release*; NR: não relatado; OCT: octreotida; PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto; PLA: placebo; PR: *prolonged release*; SC: subcutâneo; VO: via oral. **Nota:** **current dose* representa a dose que os pacientes já estavam em uso (não especificado no estudo).

Relatório preliminar

APÊNDICE 4 – Principais desfechos reportados nos ensaios clínicos randomizados

Quadro A 6. Desfechos de eficácia reportados nos ensaios clínicos randomizados.

Autor, ano	Grupos	IGF-1		GH		Controle de sintomas	Qualidade de vida
		Redução de IGF-1 em relação ao baseline	n controlado/N total (%)	Redução de GH em relação ao baseline	n controlado/N total (%)		
Amato, 2002	LAN	NR	8/12 (66,7)	NR	7/12 (58,3) ^a	NR	NR
	OCT LAR	NR	4/8 (50)	NR	4/8 (50) ^a	NR	NR
Andersen, 1995	OCT	NR	NR	NR	3/12 (25) ^b	NR	NR
	PLA	NR	NR	NR	0	NR	NR
Andries, 2008	LAN autogel	NR	5/12 (41,6)	NR	10/12 (83,3)	NR	NR
	OCT LAR	NR	6/12 (50)	NR	7/12 (58,3)	NR	NR
Colao, 2014	PASI	NR	68/176 (38,6)	NR	85/176 (48,3) ^c	NR	7 (14,5)
	OCT LAR	NR	43/182 (23,6)	NR	94/182 (51,6) ^c	NR	4,9 (15,5)
Colao, 2019	OCT LAR	Mediana -107 (intervalo -235, 24) ng/ml	NR	Mediana -1,5 (intervalo -2,7, -1,0) ug/L	NR	NR	2,27 (NR)
	OCT LAR (IM) + PEG	Mediana -252 (intervalo -641, 107) ng/ml	NR	Mediana -0,5 (intervalo -42, 14) ug/L	NR	NR	1,24 (NR)
	OCT LAR (IM) + CAB	Mediana -113 (intervalo -473, 438) ng/ml	NR	Mediana -1,7 (-16, 0,8) ug/L	NR	NR	2,58 (NR)

Ghigo, 2009	PEG	Média -55 (dp 32,9) ng/ml	29/56 (51)	NR	NR	Média -5,7 (dp 8,1)	7,2 (16,4)
	OCT LAR	Média -43 (dp 30,3) ng/ml	19/57 (34)	NR	NR	Média -4,6 (dp 7,9)	6,9 (13,3)
Halse, 1990	OCT	NR	NR	NR	4/13 (30,7)	NR	NR
	BRO	NR	NR	Média 36,3 (dp 13,4) mU/L	2/13 (15,4)	NR	NR
Hansen, 1994	OCT	Média 242 (dp 34,02) ug/L	NR	Média -4,4 (dp 7,23) mU/L	3/12 (25)	NR	NR
	PLA	Média -31,8 (dp 25,20) ug/L	NR	NR	0	NR	NR
Jenkins, 2000	OCT LAR	NR	11/18 (61)	NR	12/18 (67) ^a	NR	NR
	LAN	NR	5/8 (63)	NR	3/11 (27) ^a	NR	NR
Melmed, 2010	LAN autogel	NR	5/8 (63)	NR	28/83 (34)	NR	NR
	PLA	NR	5/8 (63)	NR	0	NR	NR
Samson, 2020	OCT	NR	16/28	NR	21/27 (77,7) ^c	NR	NR
	PLA	NR	5/28	NR	7/25 (28) ^c	NR	NR
Trainer, 2000	PEG	NR	51/80 (63,7)	NR	NR	10mg: Média -2,5 (dp 4,3) / 15mg: Média -4,4 (dp 5,9) / 20mg: Média -4,7 (dp 4,7)	NR
	PLA	NR	3/32 (9,3)	NR	NR	Média +1.3 (dp 6)	NR
Trainer, 2009	OCT LAR + PEG	NR	16/26 (62)	6 (-2,6 a 19) ng/mL	NR	Média +3,2 (dp 6,78)	6,9 (13,3)
	PEG	NR	14/25 (56)	27 (2,1 a 373) ng/mL	NR	Média +3,8 (dp 7,92)	3,4 (10,2)
	OCT LAR	NR	NR	0 (-7,3 a 2,3) ng/mL	NR	NR	NR

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** * escore *Acromegaly Quality of Life* (AcroQoL) – quanto maior o escore melhor é a qualidade de vida; ^a Controle de GH definido como níveis de GH <5mU/l; ^b Controle de GH definido como níveis de GH <4mU/l; ^c Controle de GH definido como níveis de GH <2,5mU/l. **Legenda:** BRO: bromocriptina; CAB: cabergolina; DP: desvio padrão; GH: *Growth hormone*; IGF-1: *Insulin-like growth fator*; LAN: lanreotida; LAR: *long acting release*; NR: não relatado; OCT: octreotida; PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto; PLA: placebo; 1.n = número de participantes avaliados.

Tabela A 1. Eventos adversos gerais reportados nos ensaios clínicos randomizados.

Autor, ano	Grupos	Eventos adversos gerais, n/n total (%)	Eventos adversos graves, n/n total (%)	Descontinuação por eventos adversos, n/n total (%)
Amato, 2002	LAN	NR	NR	NR
	OCT LAR	NR	NR	NR
Andersen, 1995	OCT	NR	NR	NR
	PLA	NR	NR	NR
Andries, 2008	LAN autogel	6/10 (60)	NR	2/12 (16)
	OCT LAR	6/10 (60)	NR	0
Colao, 2014	PASI	NR	23/178 (12,9)	14/178 (8)
	OCT LAR	NR	19/180 (10,6)	6/180 (3,3)
Colao, 2019	OCT LAR	4/7 (57,1)	0	0
	OCT LAR (IM) + PEG	21/32 (65,6)	1/32 (3,1)	0
	OCT LAR (IM) + CAB	22/31 (70,9)	2/31 (6,4)	0
Ghigo, 2009	PEG	44/57 (77,2)	7/57 (13)	5/57 (9)
	OCT LAR	48/56 (85,7)	6/56 (11)	2/56 (4)
Halse, 1990	OCT	NR	NR	1/13 (7,7)
	BRO	NR	NR	2/13 (15,4)
Hansen, 1994	OCT	NR	NR	NR
	PLA	NR	NR	NR
Jenkins, 2000	OCT LAR	NR	NR	NR
	LAN	NR	NR	NR
Melmed, 2010	LAN autogel	98/107 (92)	NR	NR
	PLA	NR	NR	NR
Samson, 2020	OCT	28/28 (100)	NR	2/28 (7,1)
	PLA	27/28 (96,4)	NR	1/28 (3,5)
Trainer, 2000	PEG	NR	1/80 (1,2)	1/80 (1,2)
	PLA	NR	0	0
Trainer, 2009	OCT LAR + PEG	22/26 (84,6)	1/26 (3,8)	4/26 (15,4)
	PEG	23/25 (92)	6/25 (24)	4/25 (16)
	OCT LAR	22/27 (81,5)	1/27 (3,7)	0

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** BRO: bromocriptina; CAB: cabergolina; DP: desvio-padrão; LAN: lanreotida; LAR: *long acting release*; NR: não relatado; OCT: octreotida; PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto; PLA: placebo; n = número de participantes avaliados.

APÊNDICE 5 – Resultados detalhados das meta-análises diretas e rede

Controle de IGF-1

Um total nove ECRs (36,37,39,40,43–47) foi combinado numa meta-análise indireta para o desfecho controle de IGF-1 e a estrutura da rede está apresentada na figura a seguir.

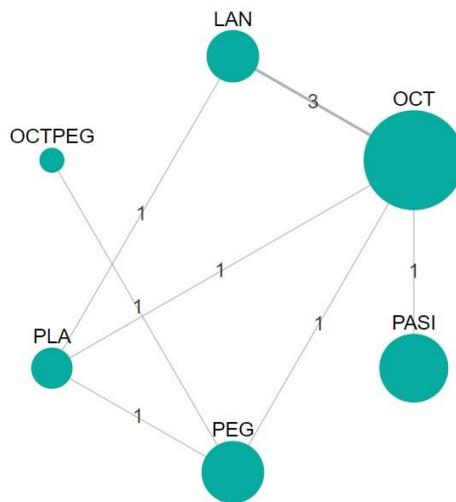


Figura A 4. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para o desfecho controle de IGF-1.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** LAN: lanreotida; OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto. PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto; PLA: placebo.

Para comparar a eficácia do pegvisomanto com os demais tratamentos, um gráfico de floresta foi elaborado. O pegvisomanto foi superior apenas ao placebo e à octreotida, não sendo identificadas diferenças estatisticamente significantes entre a mesma e os demais comparadores incluídos na meta-análise indireta (figura abaixo). Contudo, destaca-se que o limite superior do intervalo de confiança referente ao resultado de pegvisomanto vs octreotida foi próximo a 1,0.

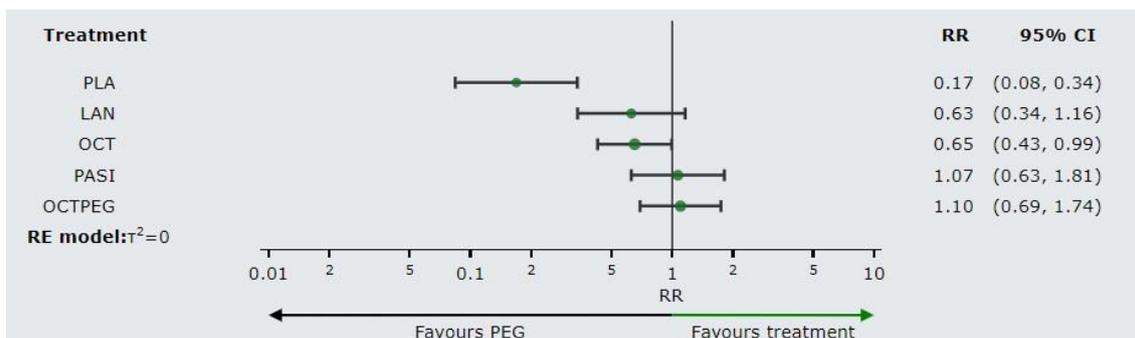


Figura A 5. Gráfico de floresta das comparações com o pegvisomanto para o desfecho de controle de IGH-1

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** LAN: lanreotida; OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto. PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto; PLA: placebo.

O ranqueamento global revelou que o pasireotida foi a melhor opção, considerando o desfecho de controle de IGF-1, seguido da combinação de octreotida+pegvisomanto e da monoterapia com pegvisomanto.

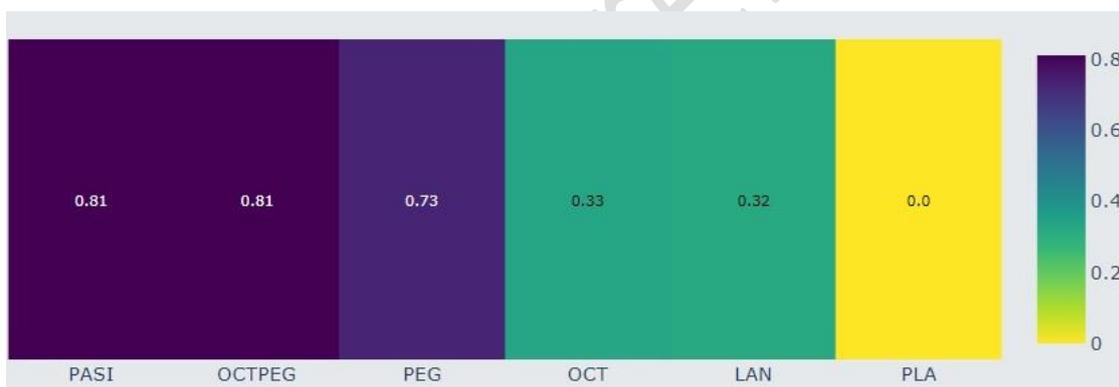


Figura A 6. Ranqueamento global para o desfecho de controle de IGH-1

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** LAN: lanreotida; OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto. PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto; PLA: placebo.

Qualidade de vida

Um total três ECRs (39,40,47) foi combinado em uma meta-análise indireta para o desfecho qualidade de vida, a partir do escore *Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL)*. A estrutura da rede está apresentada na figura a seguir.

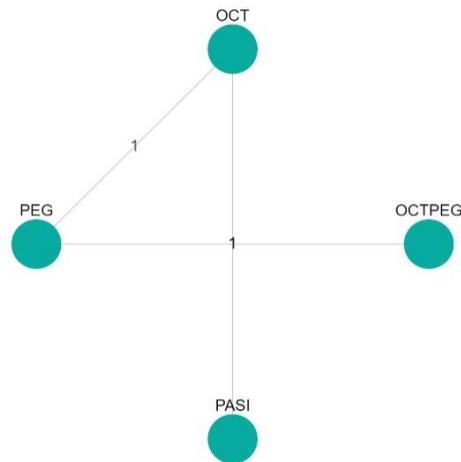


Figura A 7. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para o desfecho qualidade de vida

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** LAN: lanreotida; OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto. PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto.

O gráfico em floresta construído a partir da seleção do pegvisomanto como comparador principal revelou não haver diferença estatisticamente significativa entre os comparadores testados (i.e., octreotida+pegvisomanto, octreotida e pasireotida) (figura a seguir). Contudo, ressalta-se que o número de estudos incluídos para esta análise foi baixo.

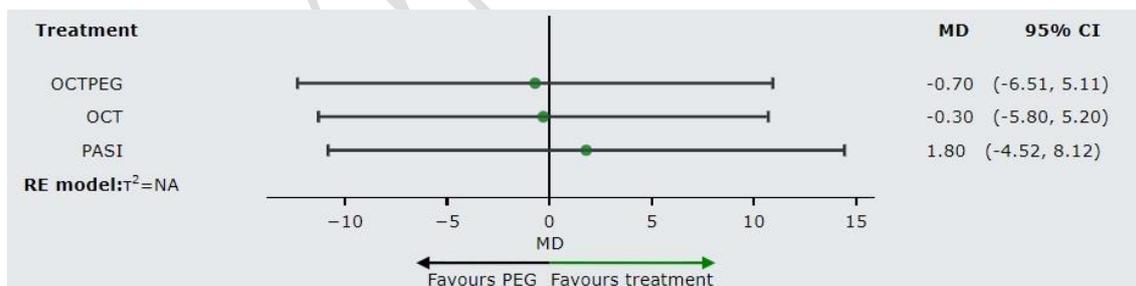


Figura A 8. Gráfico de floresta das comparações com o pegvisomanto para o desfecho de qualidade de vida

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto. PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto.

O ranqueamento global revelou que o pasireotida foi a melhor opção, considerando o desfecho de qualidade de vida, seguido do pegvisomanto em monoterapia (figura abaixo).



Figura A 9. Ranqueamento global para o desfecho qualidade de vida.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto. PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto.

Eventos adversos gerais

Um total de cinco estudos (37,40,46–48) reportou o número de pacientes que apresentaram eventos adversos de uma forma geral e a estrutura da rede está apresentada na figura a seguir.

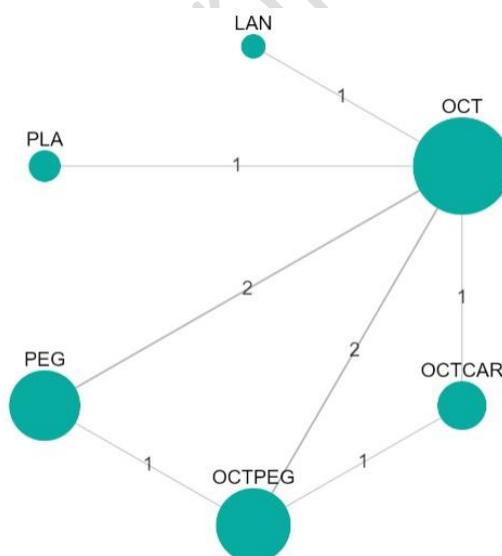


Figura A 10. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para o desfecho eventos adversos gerais.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** LAN: lanreotida; OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto. PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto

Quando comparado aos demais tratamentos, o pegvisomanto não revelou diferenças estatisticamente significativas quanto a incidência de eventos adversos, incluindo quando comparado ao placebo (figura a seguir).

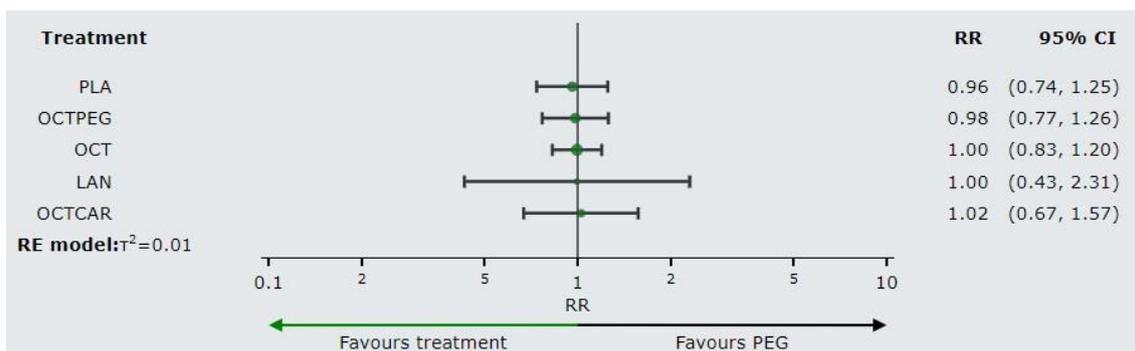


Figura A 11. Gráfico de floresta das comparações com o pegvisomanto para o desfecho de eventos adversos gerais.

Fonte: elaboração própria. Legenda: LAN: lanreotida; OCT: octreotida; OCTCAR: octreotida + cabergolina. OCTPEG: octreotida + pegvisomanto. PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto, PLA: placebo.

No ranqueamento global, a combinação de octreotida com pegvisomanto se mostrou a opção mais segura, perdendo apenas para o placebo. Em contrapartida, a monoterapia com pegvisomanto ficou em penúltimo lugar nesta análise, representando uma opção pouco segura em relação a maioria dos tratamentos testados.

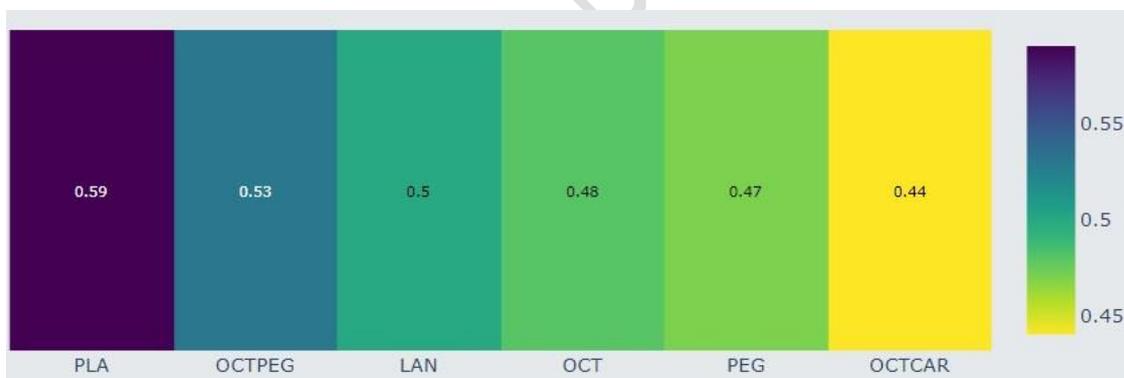


Figura A 12. Ranqueamento global para o desfecho eventos adversos gerais.

Fonte: elaboração própria. Legenda: OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto; OCTCAR: octreotida + cabergolina; LAN: lanreotida; PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto; PLA: placebo.

Descontinuação por eventos adversos

Um total oito ECRs (37,39,40,42,45–48) foi combinado numa meta-análise indireta para o desfecho descontinuação por eventos adversos e a estrutura da rede está apresentada na Figura a seguir.

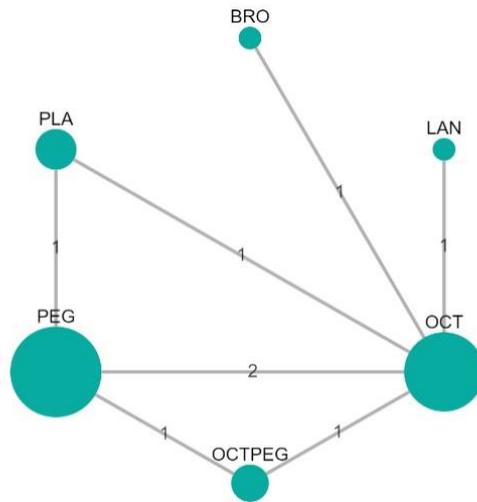


Figura A 13. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para descontinuação por eventos adversos.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** LAN: lanreotida; OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto. PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto.

A meta-análise em rede revelou não haver diferença estatisticamente significativa entre o pegvisomanto e os demais comparadores, incluindo o placebo, para o desfecho de descontinuação por eventos adversos como pode ser observado na figura abaixo.

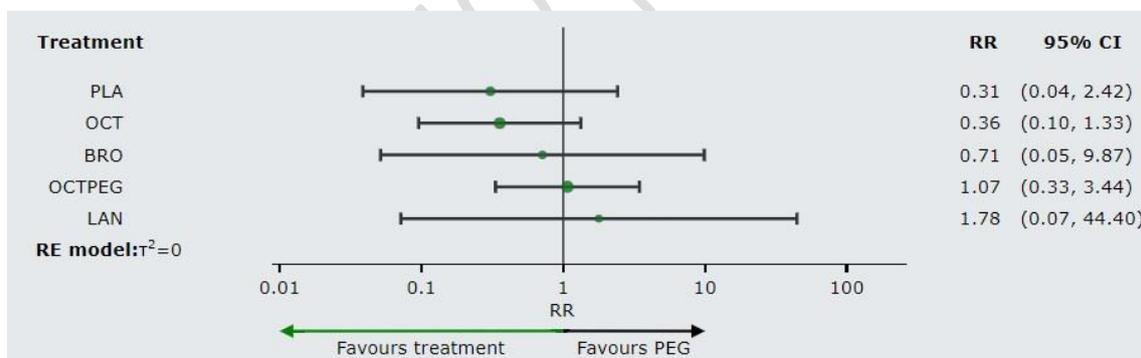


Figura A 14. Gráfico de floresta das comparações com o pegvisomanto para descontinuação por eventos adversos

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** LAN: lanreotida; OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto. PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto, PLA: placebo.

Por fim, o ranqueamento global revelou que a octreotida foi a opção farmacológica mais segura do ponto de vista de descontinuação por eventos adversos, sendo que o pegvisomanto em monoterapia ficou em quarto lugar e, combinado com a octreotida, em quinto lugar, de um total de seis (figura a seguir).

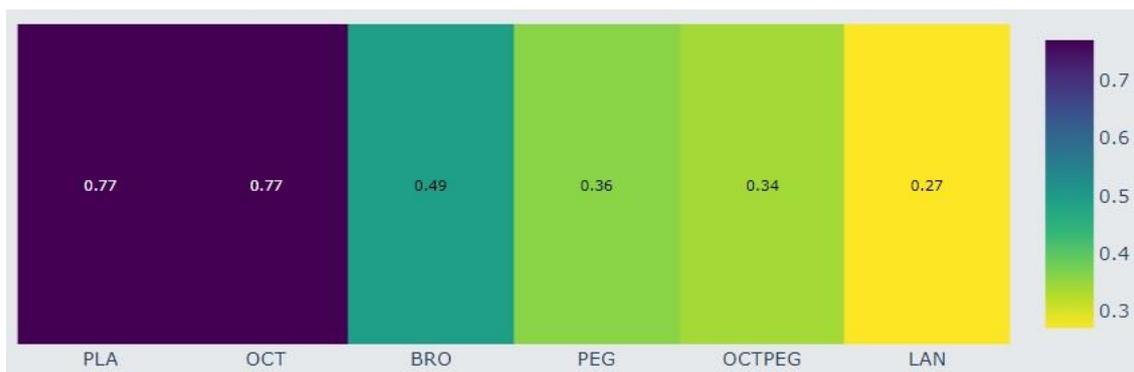


Figura A 15. Ranqueamento global para o desfecho de descontinuação por eventos adversos.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** LAN: lanreotida; OCT: octreotida; OCTPEG: octreotida + pegvisomanto. PASI: pasireotida; PEG: pegvisomanto; PLA: placebo.

APÊNDICE 6 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Conforme destacado no quadro abaixo, a maioria dos ensaios clínicos randomizados apresentou algumas preocupações ou foi julgado como alto risco de viés (n=12/13, 92%). Os motivos que justificaram este julgamento foram, em sua maioria, atribuídos aos domínios relacionados à randomização, uma vez que não houve esclarecimento sobre esse processo. A ausência de protocolos, bem como as falhas no reporte dos resultados também contribuíram para os possíveis vieses dos estudos incluídos. Destaca-se ainda que a falta de cegamento na maioria dos casos pode comprometer a análise de desfechos subjetivos, como eventos adversos e qualidade de vida.

Quadro A 7. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Risco global
Amato, 2002	IGF-1	?	?	+	+	?	-
	GH	?	?	+	?	?	-
Andersen, 1995	GH	?	+	+	+	?	?
Andries, 2008	IGF-1	?	?	+	+	?	-
	GH	?	?	+	?	?	-
	EA	?	?	+	+	?	?
	DEA	?	?	+	+	?	?
Colao, 2014	IGF-1	?	+	+	+	?	?
	GH	?	+	+	+	?	?
	EA	?	+	+	+	?	?
	DEA	?	+	+	+	?	?
Colao, 2019	IGF-1	?	+	+	+	+	?
	GH	?	+	+	+	+	?
	EA	?	+	+	-	+	-
	DEA	?	+	+	+	+	?
	QV	?	+	+	-	+	-
Ghigo, 2009	IGF-1	?	?	+	+	?	-
	GH	?	?	+	+	?	-
	EA	?	?	+	-	?	-

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Risco global
	DEA	?	?	+	?	?	-
	QV	?	?	+	-	?	-
Halse, 1990	GH	?	?	+	+	?	-
	DEA	?	?	+	+	?	-
Hansen, 1994	IGF-1	?	+	+	+	?	?
	GH	?	+	+	+	?	?
Jenkins, 2000	IGF-1	?	?	+	+	?	-
	GH	?	?	+	+	?	-
Melmed, 2010	IGF-1	?	?	+	+	?	-
	GH	?	?	+	+	?	-
	EA	?	?	+	-	?	-
Samson, 2020	IGF-1	?	+	+	+	?	?
	GH	?	+	+	+	?	?
	EA	?	+	+	+	+	?
	DEA	?	+	+	+	+	?
Trainer, 2000	IGF-1	?	+	+	+	+	?
	GH	?	+	+	+	+	?
	EA	?	+	+	+	?	?
	DEA	?	+	+	+	?	?
Trainer, 2009	IGF-1	?	?	+	?	?	-
	GH	?	?	+	+	?	-
	EA	?	?	+	-	?	-
	DEA	?	?	+	?	?	-
	QV	?	?	+	-	?	-

Legenda: D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (relatório de desfechos seletivos); IGF-1: *Insulin-like growth factor 1*; GH: *Growth Hormone*; EA: eventos adversos; DEA: descontinuação por eventos adversos; QV: qualidade de vida.

 , baixo risco;  Algumas preocupações (*some concerns*);  alto risco

De maneira semelhante, os estudos observacionais apresentaram algumas preocupações ou foram julgados como alto risco de viés, conforme detalhado no quadro

abaixo. Algumas preocupações metodológicas foram notadas, em especial pela falta de ajuste a variáveis de confundimento no estudo e diferenças basais os entre grupos (ex. proporção de participantes que receberam determinado tratamento prévio). Adicionalmente, a mensuração retrospectiva dos desfechos, eventos não registrados ou ainda mal reportados podem impactar na interpretação dos resultados.

Relatório preliminar

Quadro A 8. Risco de viés dos estudos observacionais – ROBINS-I.

Estudo	Desfechos	Confundimento	Seleção participantes	Classificação intervenções	Desvio da intervenção pretendida	Falta de dados	Mensuração resultados	Seleção dos resultados	Viés global
Bianchi, 2013	IGF-1	1					3		
Dichtel, 2021	IGF-1	2					3		
Kuhn, 2021	IGF-1	1					3		
Puig-Domingo, 2016	IGF-1	2					3		
Strasburger, 2018	IGF-1	2					3		
	Eventos adversos	2					3	4	

Legenda: Baixo risco de viés Algumas preocupações Alto risco de viés.

Explicação:

- 1 = Não há descrição sobre análises estatísticas para evitar confundimentos (Ex: pareamento, regressão logística).
- 2 = Há diferenças das características basais dos grupos de tratamento e não há ajuste dos fatores de confundimento.
- 3 = Mensuração retrospectiva dos desfechos; eventos não registrados ou mal registrados podem influenciar os resultados.
- 4 = Desfecho reportado para a população total, sem discriminar quantos eventos ocorreram por grupo.

APÊNDICE 7 – Probabilidades de transição da avaliação econômica

Tabela A 2. Probabilidades de transição entre os estados (Pegvisomanto *versus* comparadores)

	Pegvisomanto vs comparadores – RR (IC95%)	Valor usado no caso-base	Valor mínimo utilizado nas análises de sensibilidade	Valor máximo utilizado nas análises de sensibilidade
Probabilidade de controle da doença - Pegvisomanto	-	0,56*	0,51	0,64
Probabilidade de controle da doença – Lanreotida	0,63 (0,34-1,16)	0,35	0,19	0,65
Probabilidade de controle da doença – Octreotida	0,65 (0,43-0,99)	0,36	0,24	0,55
Probabilidade de controle da doença – Pasireotida	1,07 (0,63-1,81)	0,60	0,35	1,00
Probabilidade de controle da doença - Placebo	0,17 (0,08-0,34)	0,09	0,05	0,19

Fonte: *Obtido a partir de Trainer (2009). As demais probabilidades foram calculadas considerando os riscos relativos e intervalos de confiança obtidos na meta-análise em rede. **Nota:** nas análises de sensibilidade foi utilizada a distribuição beta.

Tabela A 3. Probabilidades de transição entre os estados (Pegvisomanto + octreotida *versus* comparadores).

	Pegvisomanto + octreotida vs comparadores – RR (IC95%)	Valor usado no caso-base	Valor mínimo utilizado nas análises de sensibilidade	Valor máximo utilizado nas análises de sensibilidade
Probabilidade de controle da doença – Pegvisomanto + octreotida	-	0,62*	0,56	0,71
Probabilidade de controle da doença – Lanreotida	0,57 (0,26-1,23)	0,35	0,16	0,76
Probabilidade de controle da doença – Octreotida	0,59 (0,32-1,11)	0,37	0,20	0,69
Probabilidade de controle da doença – Pasireotida	0,97 (0,48-1,96)	0,60	0,30	1,00
Probabilidade de controle da doença - Placebo	0,15 (0,07-0,35)	0,10	0,04	0,22

Fonte: *Obtido a partir de Trainer (2009). As demais probabilidades foram calculadas considerando os riscos relativos e intervalos de confiança obtidos na meta-análise em rede. **Nota:** nas análises de sensibilidade foi utilizada a distribuição beta.

APÊNDICE 8 – Posologia dos tratamentos e custos considerados na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário

Quadro A 9. Posologia dos medicamentos.

Medicamento	Posologia
Pegvisomanto	Deve-se administrar uma dose de ataque de 80 mg de pegvisomanto por via subcutânea sob supervisão médica. Após esta dose inicial, pegvisomanto reconstituído em 1 mL de diluente deve ser administrado uma vez por dia por via subcutânea. A dose máxima não deve ser superior a 30 mg/dia.
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 A 4. Custo dos medicamentos.

Procedimento	Apresentação	Valor unitário	Custo anual ponderado caso-base (min;max)	Posologia ponderada no caso-base
Pegvisomanto	PEGVISOMANTO, CONCENTRAÇÃO:10 MG, FORMA FARMACÊUTICA:PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL	R\$ 239,05	R\$ 167.482,81 (R\$ 87.253,25; R\$ 277.984,00))	18% 10 mg, 28% 15 mg, 28% 20 mg, 16% 25 mg, 10% 30 mg. Fonte: (62)
	PEGVISOMANTO, CONCENTRAÇÃO:15 MG, FORMA FARMACÊUTICA:PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL	R\$ 380,80		
Octreotida	OCTREOTIDA, COMPOSIÇÃO:SAL ACETATO, CONCENTRAÇÃO:10 MG, FORMA FARMACEUTICA:PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL, CARACTERÍSTICA ADICIONAL:C/ SISTEMA DE APLICAÇÃO	R\$ 2.801,11	R\$ 68.517,02 (R\$ 39.931,49; R\$ 68.517,02)	Dose máxima recomendada
	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	R\$ 26.644,10 (R\$ 13.815,46; R\$ 26.644,10)	Dose máxima recomendada
	LANREOTIDA ACETATO, CONCENTRAÇÃO:180 MG/ML, FORMA FARMACEUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL, CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS:LIBERAÇÃO PROLONGADA	R\$ 2.047,86		
	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; para o

pegvisomanto foi considerado dose de ataque de 80 mg no primeiro ano; não foram considerados custos de administração intramuscular (03.01.10.020-9 - ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA INTRAMUSCULAR – R\$ 0,00).

Tabela A 5. 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 - POLISSONOGRAFIA	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
<i>Custo_ano1</i>		<i>R\$ 981,75</i>
<i>Custo_ano2+_controlada</i>		<i>R\$ 618,10</i>
<i>Custo_ano2+_não controlada</i>		<i>R\$ 931,05</i>

Fonte: Elaboração própria com base em Leonart et al. (2021) 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.

APÊNDICE 9- Resultados das análises de sensibilidade probabilística da avaliação econômica

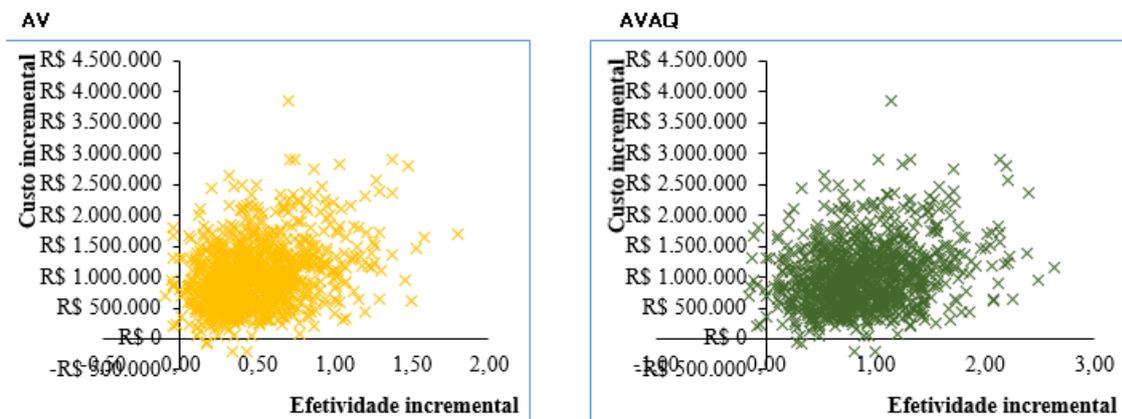


Figura A 16. Gráfico de dispersão: PEG vs OCT.

Fonte: Elaboração própria.

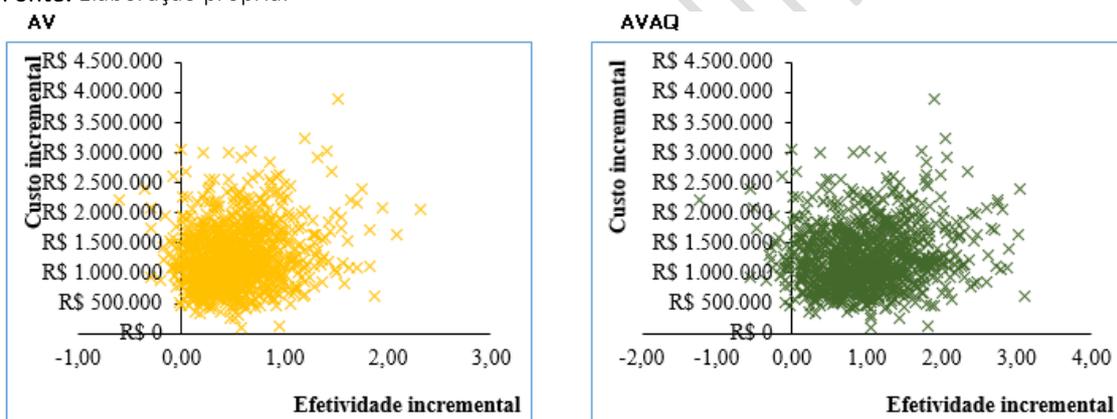


Figura A 17. Gráfico de dispersão: PEG vs LAN.

Fonte: Elaboração própria.

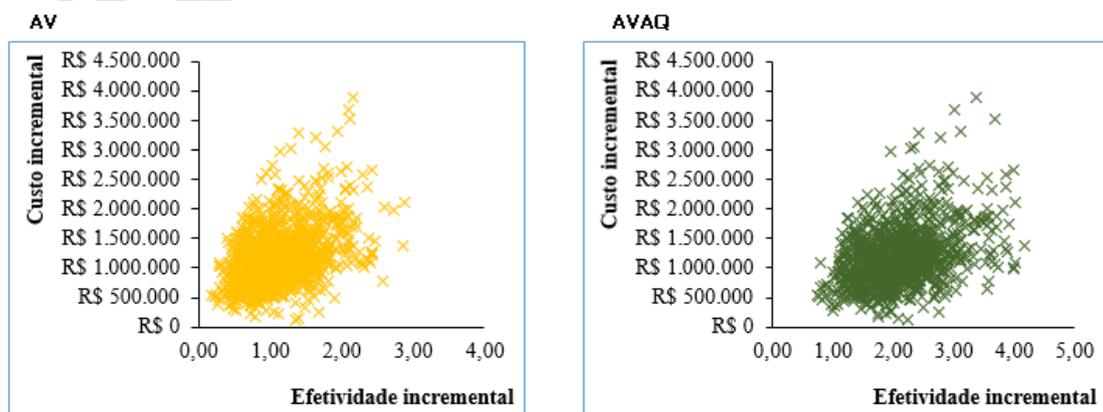


Figura A 18. Gráfico de dispersão: PEG vs PLA.

Fonte: Elaboração própria.

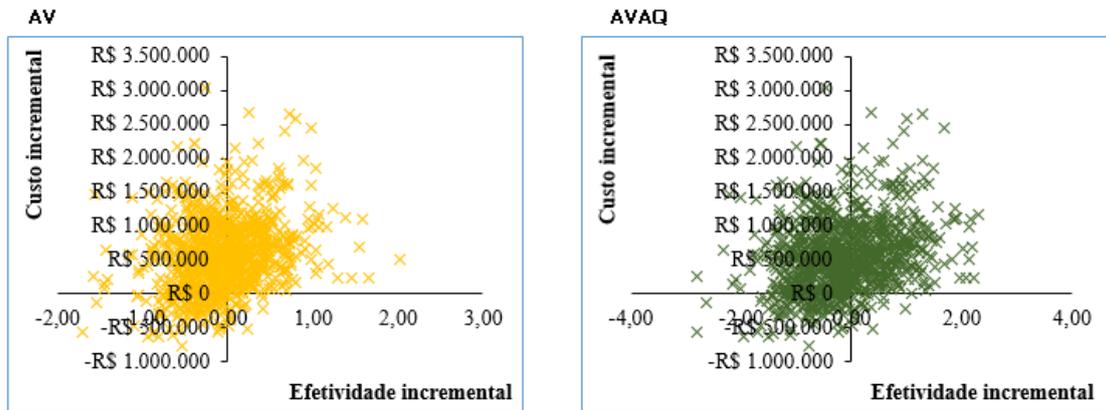


Figura A 19. Gráfico de dispersão: PEG vs PASI.

Fonte: Elaboração própria.

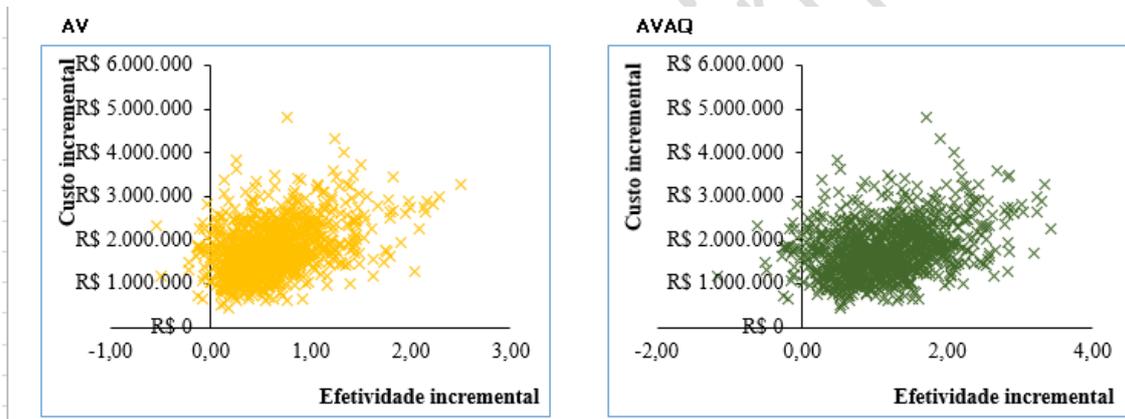


Figura A 20. Gráfico de dispersão: OCTPEG vs OCT.

Fonte: Elaboração própria.

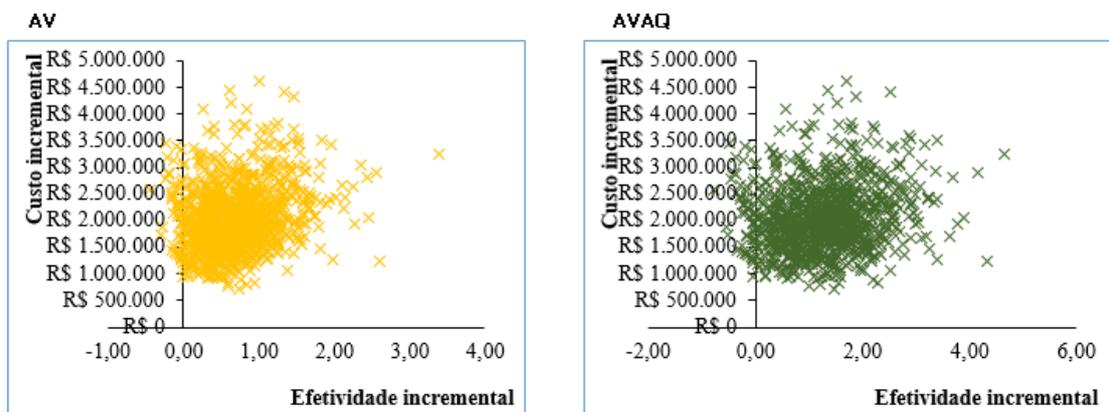


Figura A 21. Gráfico de dispersão: OCTPEG vs LAN.

Fonte: Elaboração própria.

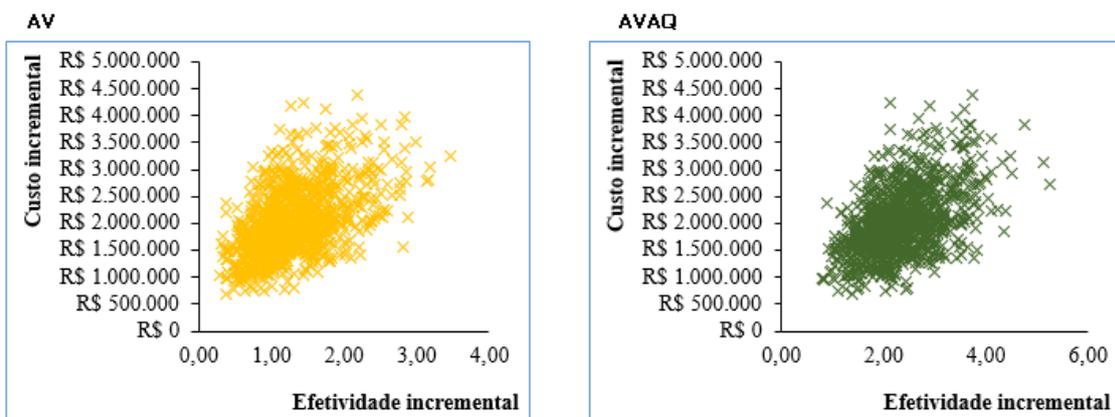


Figura A 22. Gráfico de dispersão: OCTPEG vs PLA.

Fonte: Elaboração própria.

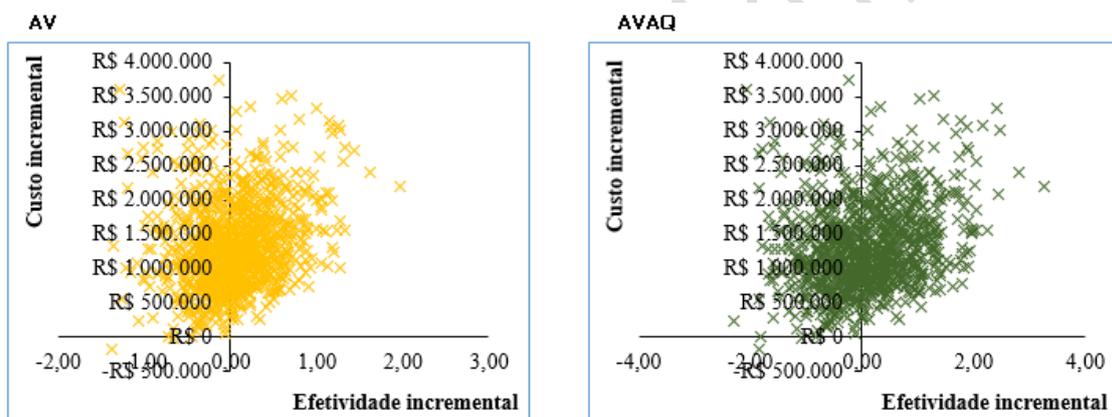


Figura A 23. Gráfico de dispersão: OCTPEG vs PASI.

Fonte: Elaboração própria.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136

