

Nota Técnica NATJUS

PEGVISOMANTO 0001-2018-NATJUS

Solicitante: Gabinete da Des Nadja Cobra Meda

N. Processo / SIGADOC: [REDACTED]

Gabinete: Des Nadja Cobra Meda

1. Resumo Executivo:

Trata-se de solicitação de NT sobre Pegvisomanto, para usuária de 78 anos de idade, a qual já usa o insumo, prescrito pela [REDACTED]. Não existem outros dados sobre acesso da paciente a outros procedimentos médicos ou informações sobre uso de medicamentos anteriores no SIGADOC.

O objeto da ação é a suspensão da dispensação do insumo usado pela paciente a qual já desde 2015.

Desta forma foi solicitado NT sobre o insumo PEGVISOMANT.

2. Resumo da patologia de base:

A acromegalia é uma doença crônica rara causada pelo aumento da secreção do hormônio do crescimento (GH), que é devido em mais de 95% dos casos a um adenoma (tumor) hipofisário que secreta o GH.

Esta hipersecreção de GH associada aos elevados níveis de IGF-I resultam em aumento da morbidade e mortalidade.

A cirurgia é, em geral, a primeira modalidade de tratamento, mas nem sempre é bem sucedida, pois a maioria dos pacientes tem um macroadenoma que é frequentemente invasivo.

Além disso há de se levar em consideração o acesso para realização de cirurgias desse porte, além do estado clínico da paciente, Informação não existentes nos documentos enviados para confecção da NT.

Os tratamentos médicos disponíveis incluem ligantes do receptor de somatostatina (SRL – OCTREOTIDEO E LANREOTIDEO), agonistas da dopamina e pegvisomant (PEG), este último é um receptor sintético do GH. O Octreotide e lanreotide, especialmente em suas formulações de longa ação, são os SRL mais utilizados no tratamento da acromegalia; eles demonstraram normalizar os níveis de GH e IGF-I em cerca de metade dos pacientes e reduzir a massa tumoral de forma considerável proporção de pacientes. Mais recentemente, o multireceptor segmentado SRL pasireotide mostrou, em fase III ensaios clínicos, para alcançar melhor doença bioquímica controle do que o octreotide LAR, mas estar associado a um maior frequência e grau de hiperglicemia e diabetes mellitus. O PEG tem um mecanismo único de ação, antagonizando GH endógeno ao nível do receptor de GH e, assim, diminuindo a produção de IGF-I e melhorando a características associadas à acromegalia. No caso de PEG, soro IGF-I é o único biomarcador de eficácia da droga. O PEG demonstrou controlar a acromegalia em 60–90% dos pacientes em vários ensaios clínicos.

Na Europa, o PEG foi aprovado em 2002 para pacientes tratados com neurocirurgia e / ou radioterapia e não controlada por outros tratamentos médicos, que podem representar até 40% dos pacientes acromegálicos, e desde então demonstrou controlar eficazmente a secreção de IGF-I em muitos desses assuntos.

2.1. Recomendação:

- Pegvisomanto é altamente efetivo na melhora dos níveis de IGF-1. Sinais e sintomas da doença melhoram, porém, faltam evidências no que concerne aos efeitos em longo prazo sobre estes sinais e sintomas, à qualidade de vida, à aderência dos pacientes ao tratamento e à segurança.
- Não existem dados que mostram que o pegvisomanto melhora os riscos cardiovasculares ou a mortalidade e a qualidade de vida ganha.
- Pelos motivos acima e por uma relação de custo-efetividade desfavorável os membros da CONITEC, no dia 02/08/2012, não recomendaram a incorporação do medicamento pegvisomanto para o tratamento da acromegalia no SUS.
- Decisão reiterada em 29/03/2018, de não incorporar o PEGVISOMANTO para acromegalia refratária ao tratamento estabelecido, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria nº 14, publicada no DOU nº 61, seção 1, pág. 240.
- O SUS oferece para acromegalia análogos da somatostatina: octreotida, lanreotida e bromocriptina.
- Pegvisomanto está indicado para o tratamento da patologia citada, no entanto, o SUS disponibiliza alternativas terapêuticas de eficácia clínica e cujas indicações devem obrigatoriamente anteceder ao medicamento solicitado.

3. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

3.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: paciente portadora de acromegalia

Intervenção: Pegvisomanto

Comparação: análogos da somatostatina

Desfecho: Controle do quadro clínico , melhora da qualidade de vida.

3.2 DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Nome do princípio ativo: Pegvisomanto

Nome comercial: Somavert®

Fabricante: Pfizer

Registro na ANVISA: 04/2005

Indicação aprovada na ANVISA:

Somavert® (pegvisomanto) é indicado para o tratamento da acromegalia em pacientes que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou à radioterapia e para aqueles pacientes cujo tratamento médico com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações séricas de IGF-I ou não foi tolerado.

Posologia: 10 a 15 mg subcutâneo 1 vez ao dia. Dose de ataque de 80 mg com doses diárias iniciais de 10 mg com ajustes de 5mg a cada 4 a 6 semanas até dose máxima de 30 mg. Ajustes de dose apropriados devem ser feitos aumentando-se 5 mg/dia a fim de manter a concentração sérica de IGF-I dentro do intervalo normal ajustado para a idade, aliviando os sinais e sintomas da acromegalia.

TEMPO DE TRATAMENTO: ENQUANTO HOUVER RESPOSTA AO TRATAMENTO.

3.4 DISPONIBILIDADE NO SUS

O medicamento não é disponibilizado pelo SUS.

Alternativamente, o SUS oferece para acromegalia análogos da somatostatina: octreotida, lanreotida e bromocriptina.

4. Resultados:

A última revisão sistemática é de 2009 sobre PEGVISOMANTO, de forma recente forma levantadas 15 artigos sobre a qualidade de vida de portadores de Acromegalia em uso de PEGVISOMANTO. Os estudos analisaram resultados com os valores bioquímicos, efeitos no tamanho do tumor, na qualidade de vida dos pacientes, nas comorbidades, densidade óssea, e perfil de segurança do medicamento.

O PEG normaliza os valores de IGF-1 na maior parte dos pacientes resistentes ao tratamento com LIGANTES DA SOMATOSTATINA, mas os estudos mostram que apesar do controle do valor do IGF-1 a taxa de controle da doença foi muito menor, não excedendo 65-70% da população estudada.

Os estudos associados com segurança revelaram a longo prazo a preocupação com as provas de função hepática, assim como alterações locais no sitio de injeção.

Os estudos ACROSTUDY e o GPOS, são os estudos observacionais de maior tempo e não foram reproduzidos.

Após esse último estudo, não mais existem revisões sistemáticas.

No Brasil a Sociedade Brasileira de Endocrinologia, através de sua publicação no portal, recomenda o uso do PEG em pacientes que não respondam com terapia com SRL (considerados resistentes a esta classe, no qual praticamente não houve alteração hormonal com o uso destes medicamentos) podem trocá-lo por pegvisomanto.

5. Conclusão

- PEG é efetivo na melhora dos níveis de IGF-1. Há melhora no quadro clínico do paciente, sendo que a última revisão sistemática é anterior a 2015.
- Faltam estudos sobre a mortalidade cardiovascular,
- A CONITEC, em março de 2018 NÃO INCORPOROU o insumo
- A Sociedade Brasileira de Endocrinologia recomenda o uso do PEG em pacientes refratários aos tratamentos com Octreotida, Lanreotida e bromocriptina.

6. Referências

1. NT do NATS do Hospital de Clínicas de MG, NTRR 67/2014
2. Posicionamento da SBED, 2014, <http://www.blog.endocrinologia.org.br/index.php?s=acromegalia>
1. Predictors of Quality of Life in Acromegaly: No Consensus on Biochemical Parameters. Geraedts VJ, Andela CD, Stalla GK, Pereira AM, van Furth WR, Sievers C, Biermasz NR. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Mar 3;8:40. doi: 10.3389/fendo.2017.00040. eCollection 2017. Review.
2. Pegvisomant in acromegaly: an update. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavò S, Colao A, De Marinis L, De Menis E, Degli Uberti E, Giorgino F, Grotoli S, Lania AG, Maffei P, Pivonello R, Ghigo E. *J Endocrinol Invest*. 2017 Jun;40(6):577-589. doi: 10.1007/s40618-017-0614-1. Epub 2017 Feb 7. Review. Erratum in: *J Endocrinol Invest*. 2017 Dec 28;:PMID: 28176221
3. Genetic Predictors of Response to Different Medical Therapies in Acromegaly. Ramos-Leví AM, Bernabeu I, Sampedro-Núñez M, Marazuela M. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:85-114. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.10.016. Epub 2016 Jan 6. Review.
4. The Modern Criteria for Medical Management of Acromegaly. Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G, Giustina A. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:63-83. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.10.015. Epub 2016 Jan 6. Review. PMID: 26940387
5. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. Franck SE, Muhammad A, van der Lely AJ, Neggers SJ. *Endocrine*. 2016 May;52(2):206-13. doi: 10.1007/s12020-015-0810-8. Epub 2015 Dec 10. Review. PMID: 26661938
6. Medical Treatment of Acromegaly with Dopamine Agonists or Somatostatin Analogs. Chanson P. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):50-8. doi: 10.1159/000377704. Epub 2015 Feb 12. Review. PMID: 25677539
7. Acromegaly. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:197-219. doi: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00014-9. Review. PMID: 25248589
8. The multimodal treatment of acromegaly: current status and future perspectives. Espinosa E, Ramirez C, Mercado M. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14(3):169-81. Review. PMID: 24915854

9. Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly. Neggers SJ, van der Lely AJ. *Growth Horm IGF Res.* 2011 Jun;21(3):129-33. doi: 10.1016/j.ghir.2011.03.004. Epub 2011 Apr 16. Review. PMID: 21498099 Free Article

10. Approach to the patient with persistent acromegaly after pituitary surgery. Katznelson L. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4114-23. doi: 10.1210/jc.2010-0670. Review. PMID: 20823464

11. Somatostatin analog and pegvisomant combination therapy for acromegaly. Neggers SJ, van der Lely AJ. *Nat Rev Endocrinol.* 2009 Oct;5(10):546-52. doi: 10.1038/nrendo.2009.175. Review. PMID: 19763127

12. Recent advances in the treatment of acromegaly. Aghi M, Blevins LS Jr. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009 Aug;16(4):304-7. doi: 10.1097/MED.0b013e32832d88e4. Review. PMID: 19491667

13. Acromegaly. Chanson P, Salenave S. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Jun 25;3:17. doi: 10.1186/1750-1172-3-17. Review. PMID: 18578866 Free PMC Article