

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – pasireotido

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM	PVP
5630959		1 frasco para injetáveis de 2 ml, pó e veículo para suspensão injetável, doseado a 20 mg/2 ml		2.587,61€
5630967	Signifor	1 frasco para injetáveis de 2 ml, pó e veículo para suspensão injetável, doseado a 40 mg/2 ml	Novartis Europharm, Ltd.	2.664,97€
5630975		1 frasco para injetáveis de 2 ml, pó e veículo para suspensão injetável, doseado a 60 mg/2 ml		2.904,78€

Escalação de comparticipação: Regime Especial – 100 % (Portaria n.º 321/2017 de 25 de outubro – tratamento da acromegália)

Data de Comparticipação: 20/12/2017

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim ☐ Não ☒

Indicações Terapêuticas à data da avaliação:

Signifor está indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Cushing para os quais a cirurgia não é considerada uma opção ou se revelou ineficaz.

Signifor está indicado para o tratamento de doentes adultos com acromegalia para os quais a cirurgia não é considerada uma opção ou se revelou ineficaz e que se encontram inadequadamente controlados durante o tratamento com um outro análogo da somatostatina.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação: Signifor está indicado para o tratamento de doentes adultos com acromegalia para os quais a cirurgia não é considerada uma opção ou se revelou ineficaz e que se encontram inadequadamente controlados durante o tratamento com um outro análogo da somatostatina.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida: Signifor está indicado para o tratamento de doentes adultos com acromegalia para os quais a cirurgia não é considerada uma opção ou se revelou ineficaz e que se encontram inadequadamente controlados durante o tratamento com um outro análogo da somatostatina

Classificação Farmacoterapêutica: 8.1.3 Antagonistas hipofisários

Código ATC: H01CB05 pasireotide

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infarmed](http://infarmed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Existe Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) face ao comparador selecionado, o Octreotido, na indicação em avaliação, isto é, no tratamento de doentes adultos com acromegalia para os quais a cirurgia não é considerada uma opção ou se revelou ineficaz e que se encontram inadequadamente controlados durante o tratamento com um outro análogo da somatostatina. De acordo com a avaliação farmacoterapêutica, o pasireotido é um medicamento inovador que vem preencher uma lacuna terapêutica, traduzindo-se numa maior eficácia relativamente a tratamentos já existentes.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Signifor (pasireotido) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O pasireotido é um ciclohexapeptido, análogo da somatostatina injetável. Tal como as hormonas peptídicas naturais, a somatostatina-14 e somatostatina-28 (também conhecidas como fator inibitório da libertação da somatotropina [SRIF]) e outros análogos da somatostatina, o pasireotido exerce a sua atividade farmacológica através da ligação aos recetores da somatostatina (hsstr). São conhecidos cinco subtipos de recetores humanos da somatostatina: hsstr 1, 2, 3, 4, e 5. Estes subtipos de recetores expressam-se em tecidos diferentes sob condições fisiológicas normais. Os análogos da somatostatina ligam-se aos recetores hsstr com diferentes potências (ver Tabela 2). O pasireotido liga-se com elevada afinidade a quatro dos cinco hsstrs. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Adequação das apresentações à posologia	Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.
Enquadramento legal	Alínea a) do n.º 2 do artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, na sua atual redação.
Comparador selecionado	Octreotido É também um análogo da somatostatina, usado na acromegalia (havendo resposta insuficiente a dose a cada 4 semanas pode ser aumentada).
Valor terapêutico	O pasireotido é um análogo da somatostatina que se liga com elevada afinidade e

acrescentado

potência a 4 dos cinco recetores da somatostatina (hsstr).

O estudo C2402 foi um estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, paralelo, com três braços (dois com pasireotido LAR administrado por via intramuscular nas doses de 40 mg e 60 mg, e o terceiro braço, controlo ativo, com 30 mg de octreotido LAR administrado por via intramuscular ou 120 mg de lanreotido administrado por via subcutânea), em doentes com acromegalia inadequadamente controlada. Foram aleatorizados 198 doentes para receber pasireotido intramuscular 40 mg (n=65), pasireotido intramuscular 60 mg (n=65) ou controlo ativo (n=68). Foram tratados 192 doentes. Um total de 181 doentes completaram as 24 semanas do estudo.

Tabela 3 Resultados principais à semana 24 (Estudo C2402)

	Signifor utilização intramuscular 40 mg N=65 n (%), valor p	Signifor utilização intramuscular 60 mg N=65 n (%), valor p	Controlo ativo N=68 n (%)
GH<2,5 µg/l e IGF-1 normalizada*	10 (15,4%), p=0,0006	13 (20,0%), p<0,0001	0 (0%)
Normalização da IGF-1	16 (24,6%), p<0,0001	17 (26,2%), p<0,0001	0 (0%)
GH<2,5 µg/l	23 (35,4%)-	28 (43,1%)-	9 (13,2%)

* Objetivo primário (doentes com IGF-1 < limite inferior do normal (LLN) não foram considerados “respondedores”).

Ou seja, os resultados com os análogos atualmente existentes foram inferiores aos obtidos com o medicamento em avaliação.

Colao et al, em 2014, realizaram um ensaio clínico comparativo direto, em que demonstraram maior eficácia do pasireotido que o octreotido mas com muito mais hiperglicemia do pasireotido:

“Patients received pasireotide LAR 40 mg/28 days (n = 176) or octreotide LAR 20 mg/28 days (n = 182) for 12 months. At months 3 and 7, titration to pasireotide LAR 60 mg or octreotide LAR 30 mg was permitted, but not mandatory, if GH ≥2.5µg/L and/or IGF-1 was above the upper limit of normal. The main outcome measure was the proportion of patients in each treatment arm with biochemical control (GH <2.5 µg/L and normal IGF-1) at month 12. Biochemical

control was achieved by significantly more pasireotide LAR patients than octreotide LAR patients (31.3% vs 19.2%; $P = .007$; 35.8% vs 20.9% when including patients with IGF-1 below the lower normal limit).

In pasireotide LAR and octreotide LAR patients, respectively, 38.6% and 23.6% ($P = .002$) achieved normal IGF-1, and 48.3% and 51.6% achieved GH $<2.5 \mu\text{g/L}$. 31.0% of pasireotide LAR and 22.2% of octreotide LAR patients who did not achieve biochemical control did not receive the recommended dose increase. Hyperglycemia-related adverse events were more common with pasireotide LAR (57.3% vs 21.7%)”.

De facto, algumas reações adversas são mais frequentes com o pasireotido do que com os análogos existentes da somatostatina (eg, octreotido e lanreotido) – vide ensaios clínicos C2402 (estudo PAOLA) e C2305, nomeadamente no que respeita à hiperglicemia e diabetes, que, contudo, são controladas pela terapêutica antidiabética. A própria hipersecreção de GH e IGF-1 conduz a uma diabetes secundária. O recetor SST2 estará envolvido na hipersecreção de glucagon e o recetor SST5 na diminuição da secreção da insulina, o que poderá ser contrariado por um fármaco que aumente os níveis de incretinas (Breitschaft et al., Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103:458-65), como os inibidores da DPP-4, ou com um análogo GLP-1, para além da metformina.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação

Pasireotido

De acordo com o RCM “A dose inicial recomendada é 40 mg de pasireotido a cada 4 semanas. A dose pode ser aumentada até um máximo de 60 mg para doentes cujos níveis de hormona de crescimento (GH) e/ou fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) não estejam completamente controlados após 3 meses de tratamento com 40 mg de Signifor. A abordagem das reações adversas suspeitas ou da resposta exagerada ao tratamento (IGF-1 $<$ limite inferior do normal) pode requerer a redução temporária da dose de Signifor. A dose pode ser reduzida temporária ou permanentemente por decréscimos de 20 mg”.

Considerar a dose de 40 mg a cada 4 semanas.

Duração: terapêutica crónica. A administração deve ser feita a cada 4 semanas.

	Octreotido 30 mg de octreotido depot Duração: terapêutica crónica. A administração deve ser feita a cada 4 semanas.
Tipo de análise	Análise custo-efetividade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento na indicação avaliada será feita apenas no mercado hospitalar, com dispensa exclusiva através dos serviços farmacêuticos dos estabelecimentos do SNS, pelo que foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Signifor
2. Colao et al., Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar; 99(3): 791–799.
3. Galvão-Teles A. Acromegália: Importância do diagnóstico precoce. Rev Mundo Médico. 2007; 13-21.
4. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:3141-8.
5. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355 (24): 2558-73.
6. Yang & Keating, Octreotide long-acting release (LAR): a review of its use in the management of acromegaly. Drugs. 2010 Sep 10;70(13):1745-69