

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## OZEMPIC (SEMAGLUTIDO)

*Em doentes com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada com IMC igual ou superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes.*

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

19/03/2021

---

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 12/03/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** semaglutido

**Nome do medicamento:** Ozempic

**Apresentação(ões):**

*1 unidade de 1,5 ml, Solução injetável em caneta pré-cheia, 0.25 mg/0.19 ml, nº registo: 5755624*

*1 unidade de 1,5 ml, Solução injetável em caneta pré-cheia, 0.5 mg/0.37 ml, nº registo: 5755632*

*1 unidade de 3 ml, Solução injetável em caneta pré-cheia, 1 mg/0.74 ml, nº registo: 5755640*

**Titular da AIM:** Novo Nordisk, A/S

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Ozempic (semaglutido) foi sujeito a avaliação de comparticipação para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em doentes insuficientemente controlados com IMC igual ou superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes.

Face ao comparador liraglutido o medicamento sugeriu comparabilidade terapêutica.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, foi demonstrado que o medicamento Ozempic (semaglutido) apresenta um custo de tratamento inferior ao custo de tratamento com Victoza (Liraglutido).

**INDICAÇÃO FINANCIADA:** Tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada com IMC igual ou superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> linhas terapêuticas.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

De acordo com os dados do Relatório “Diabetes – Factos e Números”, publicado pelo Observatório Nacional da Diabetes da Sociedade Portuguesa de Diabetes, a prevalência estimada da diabetes em Portugal é de 13,3% da população entre os 20 e os 79 anos de idade que se distribui entre diabetes diagnosticada e não diagnosticada.

Não há dados fidedignos sobre a prevalência diferenciada entre diabetes tipo 1 e tipo 2. Calcula-se geralmente que a diabetes tipo 2 representará entre 90 a 95% da população com diabetes de cada país.

A prevenção das complicações micro e macrovasculares da diabetes está dependente de um adequado controlo da glicemia e dos níveis lipídicos, do controlo tensional e da exposição tabágica.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O semaglutido é um análogo do GLP-1, atuando como agonista dos recetores de GLP-1 a que se liga seletivamente.

O GLP-1 é uma hormona fisiológica com múltiplas ações na regulação do apetite e da glicose, bem como no sistema cardiovascular. O semaglutido reduz a glicose sanguínea de uma forma dependente da glicose, estimulando a secreção da insulina e reduzindo a secreção de glucagon quando a glicose sanguínea está elevada. O mecanismo de redução da glicose sanguínea também envolve um ligeiro atraso do esvaziamento gástrico na fase pós-prandial precoce. Durante a hipoglicemia, o semaglutido diminui a secreção de insulina e não inviabiliza a secreção de glucagon.

Existem alternativas disponíveis como exenatido de libertação prolongada (2 mg/0.65 ml), liraglutido e dulaglutido. Outras alternativas: gliflozina (empagliflozina); insulina (insulina glargina); SU (gliclazida).

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela I - Subpopulações e comparadores selecionados

Indicação/subpopulação	Comparador
Em doentes com DM 2 com IMC igual ou superior a 35 kg/m <sup>2</sup> , em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, em segunda linha (2ª linha)	Liraglutido Exenatido de libertação prolongada Empagliflozina Dapagliflozina Canagliflozina + 1 ADO
Em doentes com DM 2 com IMC igual ou superior a 35 kg/m <sup>2</sup> , em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, em terceira linha (3ª linha)	Liraglutido Exenatido de libertação prolongada Empagliflozina Dapagliflozina Canagliflozina Insulina + 2 ADO de outra classe

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela II- *Outcomes* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
<b>Medida de eficácia</b>	
Mortalidade (todas as causas e cardiovascular)	Crítico
Morbilidade relacionada com a diabetes	Crítico
Controlo glicémico	Importante
Alterações no peso corporal	Importante
Alterações na pressão arterial	Importante
Alterações nos lípidos	Importante
<b>Medidas de segurança</b>	
Eventos adversos graves	Crítico
Hipoglicemias	Importante
Hipoglicemias noturnas	Importante
Edemas retenção de líquidos;	Importante
Ocorrência de hipertensão	Importante
Alterações relevantes na função cardíaca (por exemplo, ecocardiografia)	Importante
Infeções urogenitais	Importante
Incidência de cancro	Crítico
Interrupção da participação por eventos adversos	Crítico
Número total de eventos adversos	Importante
<b>Outras medidas</b>	
Utilização de recursos de saúde (por exemplo, hospitalizações)	Importante
Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (medida por escala validada)	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

Foram considerados elegíveis para inclusão as meta-análises de ensaios clínicos aleatorizados e controlados, ou ensaios clínicos aleatorizados e controlados, que fornecessem evidência comparativa relevante.

Selecionaram-se os estudos que avaliaram direta ou indiretamente semaglutido e um dos comparadores selecionados (liraglutido, exenatido de libertação prolongada, empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina e insulina) em doentes adultos com DM2, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes (em segunda ou terceira linha) que reportassem resultados para pelo menos uma das medidas de eficácia e segurança definidas.

Foram excluídos os estudos que não apresentassem informação explícita para o subgrupo de doentes com os critérios definidos na subpopulação avaliada, IMC igual ou superior a 35 kg/m<sup>2</sup>.

Das referências obtidas através da revisão da literatura, apenas uma das meta-análises em rede disponibilizava resultados para a comparação semaglutido vs. liraglutido na subpopulação de interesse (IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>), a qual comparava a eficácia do semaglutido com o liraglutido independentemente do IMC. No entanto, esta meta-análise possuía uma análise secundária nos subgrupos de doentes com IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> e IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>.

Foram consideradas as seguintes medidas de avaliação de benefício e segurança:

- variação na HbA1c da baseline até à semana 30 e 56;
- variação da glicemia em jejum até à semana 30 e 56;
- variação da pressão arterial sistólica até à semana 30 e 56;
- variação do peso corporal até à semana 30 e 56;
- proporção de doentes com HbA1c  $\leq$  6,5%;
- proporção de doentes com HbA1c < 7,0%;
- proporção de doentes com HbA1c < 7,0% sem aumento de peso corporal e sem hipoglicemia;
- interrupção da participação por eventos adversos.

## Ozempic (semaglutido)

Tabela III - Resultados da meta-análise em rede comparando semaglutido 0,5 mg vs. liraglutido 1,2 mg e liraglutido 1,8 mg por subgrupos definidos pelo IMC – medidas de avaliação face à baseline

Outcome	Assessment time point (weeks) NN2211-1860 / SUSTAIN 2	BMI subgroup, kg/m <sup>2</sup>	Treatment difference [95% CrI]: semaglutide 0.5 mg vs comparator	
			Liraglutide 1.2 mg	Liraglutide 1.8 mg
CFB in HbA <sub>1c</sub> , %	26 / 30	<35	-0.35 [-0.60, -0.11]	-0.20 [-0.45, 0.04]
	52 / 56	<35	-0.33 [-0.60, -0.06]	-0.15 [-0.43, 0.12]
	26 / 30	≥35	-0.29 [-0.68, 0.11]	0.19 [-0.20, 0.57]
	52 / 56	≥35	-0.32 [-0.76, 0.11]	-0.08 [-0.50, 0.35]
CFB in FPG	26 / 30	<35	-0.21 [-0.72, 0.30]	-0.09 [-0.61, 0.42]
	52 / 56	<35	0.34 [-0.23, 0.90]	0.46 [-0.10, 1.02]
	26 / 30	≥35	0.12 [-0.82, 1.05]	0.60 [-0.30, 1.50]
	52 / 56	≥35	-0.06 [1.11, 0.98]	0.39 [-0.62, 1.40]
CFB in SBP	26 / 30	<35	-3.61 [-6.97, -0.27]	-3.97 [-7.35, -0.62]
	52 / 56	<35	-4.55 [-7.91, -1.21]	-2.48 [-5.86, 0.87]
	26 / 30	≥35	-0.34 [-5.38, 4.75]	0.71 [-4.25, 5.63]
	52 / 56	≥35	-1.02 [-6.39, 4.41]	0.82 [-4.47, 6.05]
CFB in body weight	26 / 30	<35	-1.39 [-2.32, -0.46]	-1.00 [-1.93, -0.07]
	52 / 56	<35	-1.26 [-2.25, -0.28]	-0.66 [-1.66, 0.33]
	26 / 30	≥35	0.82 [-1.26, 2.91]	1.43 [-0.63, 3.46]
	52 / 56	≥35	0.81 [-1.65, 3.28]	1.89 [-0.53, 4.28]

Abbreviations: BMI, body mass index; CFB, change from baseline; CrI, credible interval; FPG, fasting plasma glucose; HbA<sub>1c</sub>, glycated haemoglobin; NMA, network meta-analysis; SBP, systolic blood pressure.

Tabela IV- Resultados da meta-análise em rede comparando semaglutido 0,5 mg vs. liraglutido 1,2 mg e liraglutido 1,8 mg por subgrupos definidos pelo IMC.

Outcome	Assessment time point (weeks) NN2211-1860 / SUSTAIN 2	BMI subgroup, kg/m <sup>2</sup>	OR [95% CrI]: semaglutide 0.5 mg vs comparator	
			Liraglutide 1.2 mg	Liraglutide 1.8 mg
Composite endpoint (HbA <sub>1c</sub> <7.0% with no weight gain and no hypoglycaemia)	52 / 56	<35	<b>2.04 [1.08, 3.76]</b>	1.41 [0.75, 2.62]
		≥35	1.00 [0.30, 2.95]	0.57 [0.17, 1.64]
Proportion achieving HbA <sub>1c</sub> target of ≤6.5%	52 / 56	<35	<b>3.86 [1.97, 7.45]</b>	1.66 [0.86, 3.16]
		≥35	0.99 [0.26, 3.20]	0.74 [0.20, 2.27]
Proportion achieving HbA <sub>1c</sub> target of <7.0%	52 / 56	<35	1.72 [0.95, 3.12]	1.10 [0.60, 1.99]
		≥35	1.20 [0.41, 3.25]	0.66 [0.23, 1.75]
TEAEs leading to withdrawal	52 / 56	<35	0.60 [0.14, 2.18]	0.50 [0.12, 1.85]
		≥35	<b>Low event rates</b>	<b>Low event rates</b>

Abbreviations: BMI, body mass index; CrI, credible interval; HbA<sub>1c</sub>, glycated haemoglobin; NMA, network meta-analysis; OR, odds ratio; TEAE, treatment-emergent adverse events.

## Ozempic (semaglutido)

Tabela V - Resultados da meta-análise em rede comparando semaglutido 1,0 mg vs. liraglutido 1,2 mg e liraglutido 1,8 mg por subgrupos definidos pelo IMC – medidas de avaliação face à baseline.

Outcome	Assessment time point (weeks) NN2211-1860 / SUSTAIN 2	BMI subgroup, kg/m <sup>2</sup>	Treatment difference [95% CrI]: semaglutide 1.0 mg vs comparator	
			Liraglutide 1.2 mg	Liraglutide 1.8 mg
CFB in HbA <sub>1c</sub> , %	26 / 30	<35	-0.60 [-0.84, -0.36]	-0.45 [-0.69, -0.21]
	52 / 56	<35	-0.64 [-0.91, -0.37]	-0.46 [-0.73, -0.19]
	26 / 30	≥35	-0.66 [-1.05, -0.26]	-0.18 [-0.57, 0.21]
	52 / 56	≥35	-0.63 [-1.06, -0.19]	-0.38 [-0.81, 0.05]
CFB in FPG	26 / 30	<35	-0.51 [-1.02, 0.00]	-0.39 [-0.92, 0.12]
	52 / 56	<35	-0.16 [-0.71, 0.40]	-0.03 [-0.60, 0.52]
	26 / 30	≥35	-0.26 [1.19, 0.67]	0.22 [-0.70, 1.12]
	52 / 56	≥35	-0.66 [-1.70, 0.38]	-0.21 [-1.24, 0.79]
CFB in SBP	26 / 30	<35	-4.18 [-7.48, -0.88]	-4.53 [-7.93, -1.23]
	52 / 56	<35	-5.19 [-8.49, -1.89]	-3.12 [-6.52, 0.19]
	26 / 30	≥35	0.98 [-4.07, 6.05]	2.04 [-2.94, 6.98]
	52 / 56	≥35	-0.71 [-6.08, 4.69]	1.12 [-4.22, 6.33]
CFB in body weight	26 / 30	<35	-2.79 [-3.69, -1.88]	-2.39 [-3.33, -1.48]
	52 / 56	<35	-2.84 [-3.79, -1.87]	-2.23 [-3.21, -1.25]
	26 / 30	≥35	-1.75 [-3.82, 0.34]	-1.14 [-3.19, 0.93]
	52 / 56	≥35	-1.60 [-4.04, 0.87]	-0.50 [-2.93, 1.92]

Abbreviations: BMI, body mass index; CFB, change from baseline CrI, credible interval; FPG, fasting plasma glucose; HbA<sub>1c</sub>, glycated haemoglobin; NMA, network meta-analysis; SBP, systolic blood pressure.

Tabela VI - Resultados da meta-análise em rede comparando semaglutido 1,0 mg vs. liraglutido 1,2 mg e liraglutido 1,8 mg por subgrupos definidos pelo IMC

Outcome	Assessment time point (weeks) NN2211-1860 / SUSTAIN 2	BMI subgroup, kg/m <sup>2</sup>	OR [95% CrI]: semaglutide 1.0 mg vs comparator	
			Liraglutide 1.2 mg	Liraglutide 1.8 mg
Composite endpoint (HbA <sub>1c</sub> <7.0% and no weight gain and no hypoglycaemia)	52 / 56	<35	3.06 [1.63, 5.78]	2.11 [1.14, 4.04]
		≥35	2.29 [0.70, 7.13]	1.30 [0.40, 3.96]
Proportion achieving the HbA <sub>1c</sub> target ≤6.5%	52 / 56	<35	6.16 [3.16, 12.16]	2.65 [1.38, 5.02]
		≥35	2.13 [0.56, 7.00]	1.59 [0.43, 4.96]
Proportion achieving the HbA <sub>1c</sub> target <7.0%	52 / 56	<35	2.62 [1.44, 4.83]	1.69 [0.92, 3.09]
		≥35	2.28 [0.77, 6.52]	1.27 [0.43, 3.53]
TEAEs leading to withdrawal	52 / 56	<35	0.66 [0.15, 2.41]	0.55 [0.13, 2.06]
		≥35	<b>Low event rates</b>	<b>Low event rates</b>

Abbreviations: BMI, body mass index; CrI, credible interval; HbA<sub>1c</sub>, glycated haemoglobin; NMA, network meta-analysis; OR, odds ratio; TEAE, treatment-emergent adverse events.

## Ozempic (semaglutido)

### Segurança

Relativamente à interrupção da participação por eventos adversos, às 56 semanas, não foi possível obter estimativas nas comparações indiretas, dado o reduzido número de eventos em cada subgrupo.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa na taxa de descontinuação no tratamento entre semaglutido e liraglutido.

### Outcomes críticos - eficácia

Foi analisada uma comparação indireta ancorada de semaglutido e liraglutido, a partir dos resultados dos ensaios LEADER e SUSTAIN 6 que avaliaram, respetivamente, liraglutido e semaglutido, comparativamente à terapêutica *standard-of-care*. Em ambos os ensaios o *outcome* primário foi o risco de MACE (*major adverse cardiovascular events*), *outcome* composto definido como morte por causa cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio (EAM) não fatal ou acidente vascular cerebral (AVC) não fatal.

Através dos resultados publicados para os *outcomes* MACE e nefropatia por subgrupos definidos de acordo com o IMC foi possível obter *hazard ratios* e intervalos de confiança a 95% para a comparação semaglutido vs. Liraglutido.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### **Mortalidade (todas as causas e cardiovascular)**

Na comparação indireta analisada, a frequência de eventos MACE foi comparável entre o semaglutido e o liraglutido (HR 0,76 [ICr 95% 0,47-1,22]).

### **Morbilidade relacionada com a diabetes**

Na comparação indireta analisada, a frequência de eventos MACE foi comparável entre o semaglutido e o liraglutido (HR 0,76 [ICr 95% 0,47-1,22]), bem como o risco de nefropatia (HR 1,21 [ICr 95% 0,62-2,39]).

### **Controlo glicémico**

Relativamente à variação na HbA1c às 56 semanas face à baseline, o semaglutido apresentou-se comparável ao liraglutido (semaglutido 0,5 mg vs. liraglutido 1,2 mg: -0,32 [-0,76 a 0,11]; semaglutido 1,0 mg vs. liraglutido 1,8 mg: -0,38 [-0,81 a 0,05]), de acordo com a comparação indireta avaliada.

Também em relação à proporção de doentes que atingiu HbA1c alvo o semaglutido apresentou-se comparável ao liraglutido (semaglutido 0,5 mg vs. liraglutido 1,2 mg: OR 1,00 [0,30 a 02,95]; semaglutido 1,0 mg vs. liraglutido 1,8 mg: OR 1,30 [0,40 a 3,96]).

### **Alterações no peso corporal**

Relativamente à variação do peso às 56 semanas face à baseline, o semaglutido apresentou-se comparável ao liraglutido (semaglutido 0,5 mg vs. liraglutido 1,2 mg: 0,81 [-1,65 a 3,28]; semaglutido 1,0 mg vs. liraglutido 1,8 mg: -0,50 (-2,93 a 1,92), de acordo com a comparação indireta avaliada.

## Ozempic (semaglutido)

### Alterações na pressão arterial

Relativamente à variação da pressão arterial às 56 semanas face à baseline, o semaglutido apresentou-se comparável ao liraglutido (Semaglutido 0,5 mg vs. liraglutido 1,2 mg: -1,02 [-6,39 a 4,41]; semaglutido 1,0 mg vs. liraglutido 1,8 mg: 1,12 [-4,22 a 6,33]).

### Alterações nos lípidos

### Qualidade de vida

### Utilização de recursos de saúde

### Eventos adversos

Não foi submetida evidência comparativa para estes *outcomes*.

### Descontinuação por eventos adversos

Relativamente à interrupção da participação por eventos adversos, às 56 semanas, não foi possível obter estimativas nas comparações indiretas, dado o reduzido número de eventos em cada subgrupo. Contudo, na meta-análise global analisada (incluídos doentes com IMC <35 kg/m<sup>2</sup>) não foi observada diferença estatisticamente significativa na taxa de descontinuação no tratamento entre semaglutido e liraglutido.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Não foi avaliado com detalhe a heterogeneidade entre as populações dos dois ensaios incluídos na comparação indireta avaliada, no que diz respeito aos *outcomes* de mortalidade e morbilidade relacionada com a diabetes, o que diminuiu consideravelmente a nossa confiança nestes resultados.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Na análise efetuada relativamente ao benefício adicional do semaglutido na indicação 'em doentes com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada com IMC igual ou superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes', não estão disponíveis dados para as duas

## Ozempic (semaglutido)

subpopulações identificadas (2ª e 3ª linha terapêutica). No entanto, considerou-se aceitável a análise das duas subpopulações em conjunto, tendo em conta que os comparadores (com exceção da insulina na 3ª linha) são idênticos.

A meta-análise em rede avaliada demonstrou comparabilidade do semaglutido face ao liraglutido relativamente a *outcomes* de eficácia, não estando disponíveis dados de segurança.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

A meta-análise em rede demonstrou comparabilidade do semaglutido face ao liraglutido relativamente a *outcomes* de eficácia. Não estão disponíveis dados de segurança nesta subpopulação, mas os dados da população global (incluído doentes com IMC <35 kg/m<sup>2</sup>) sugerem comparabilidade face ao semaglutido.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Numa comparação indireta, a frequência de eventos MACE foi comparável entre o semaglutido e o liraglutido (HR 0,76 [ICr 95% 0,47-1,22]), bem como o risco de nefropatia (HR 1,21 [ICr 95% 0,62-2,39]).
- Relativamente à variação na HbA1c às 56 semanas face à baseline, o semaglutido apresentou-se comparável ao liraglutido (semaglutido 0,5 mg vs. liraglutido 1,2 mg: -0,32 [-0,76 a 0,11]; semaglutido 1,0 mg vs. liraglutido 1,8 mg: -0,38 [-0,81 a 0,05]).
- Relativamente à variação do peso às 56 semanas face à baseline, o semaglutido apresentou-se comparável ao liraglutido (semaglutido 0,5 mg vs. liraglutido 1,2 mg: 0,81 [-1,65 a 3,28]; semaglutido 1,0 mg vs. liraglutido 1,8 mg: -0,50 (-2,93 a 1,92)).
- Relativamente à variação da pressão arterial às 56 semanas face à baseline, o semaglutido apresentou-se comparável ao liraglutido (Semaglutido 0,5 mg vs. liraglutido 1,2 mg: -1,02 [-6,39 a 4,41]; semaglutido 1,0 mg vs. liraglutido 1,8 mg: 1,12 [-4,22 a 6,33]).

## Ozempic (semaglutido)

- Na meta-análise global (incluídos doentes com IMC <35 kg/m<sup>2</sup>) não foi observada diferença estatisticamente significativa na taxa de descontinuação no tratamento entre semaglutido e liraglutido.

## 10. Avaliação económica

Na avaliação económica, foi demonstrado que o medicamento Ozempic (semaglutido) apresenta um custo de tratamento inferior ao custo de tratamento com Victoza (Liraglutido).

De referir que a comparticipação do medicamento está sujeita a condições contratuais específicas.

## 11. Conclusões

O medicamento Ozempic (semaglutido) foi sujeito a avaliação de comparticipação para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em doentes insuficientemente controlados com IMC igual ou superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes.

Face ao comparador liraglutido o medicamento sugeriu comparabilidade terapêutica e apresenta um custo menor que o mesmo.