

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BAQSIMI (GLUCAGOM)

Tratamento da hipoglicemia grave em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus

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

23/01/2024

DATA DA DECISÃO DE ARQUIVAMENTO (A PEDIDO DO TITULAR DE AIM):

12/01/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Glucagom

Nome do medicamento: Baqsimi

Apresentação(ões): 1 unidade, pó nasal, 3 mg/dose, 5797238

Titular da AIM: Eli Lilly Nederland, B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: N/A

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Baqsimi (glucagom) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento da hipoglicemia grave em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus.

Concluiu-se que, na população tratada com insulina, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de glucagon intranasal em relação a glucagon intramuscular.

Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 14.º, n.º2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi solicitada uma redução de preço face ao inicialmente apresentado em sede de avaliação económica.

O Titular de AIM não aceitou o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, pelo que se procedeu ao arquivamento do pedido de comparticipação, conforme solicitado pelo referido Titular.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A progressão da Diabetes tipo 2 bem como o aparecimento de complicações associadas, requer que possa ter que ser efetuada insulino-terapia. Assim, encontra-se preconizado que quando a não existe controlo metabólico adequado, deve ser considerada a terapêutica com fármacos mais hipoglicemiantes, como insulina, eventualmente com maior risco de hipoglicemias. Neste contexto a utilização de glucagom como fármaco reverter de hipoglicemia é fundamental. A utilização de outras formas farmacêuticas de glucagom poderá ser de interesse, dado que até agora só a formulação parentérica está disponível.

A DM constitui cerca de 10% dos encargos em saúde.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O glucagom aumenta a concentração de glucose no sangue ao ativar os recetores hepáticos de glucagom, estimulando assim a decomposição e libertação de glucose pelo fígado. As reservas hepáticas de glicogénio são necessárias para que o glucagom tenha um efeito anti-hipoglicémico.

Existem alternativas para doentes que tenham hipoglicemias graves no decurso de terapêutica com insulina: glucagom injetável

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus tratados com antidiabéticos não insulínicos	Glucagon pó nasal	Escolha do médico
Doentes adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus tratados com insulina	Glucagon pó nasal	Glucagon injetável

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

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade	9	Crítico
Hospitalizações	8	Crítico
Recurso a Serviço de Urgência	7	Crítico
Sucesso clínico da terapêutica	8	Crítico
Sucesso laboratorial da terapêutica	6	Importante
Eventos adversos globais	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

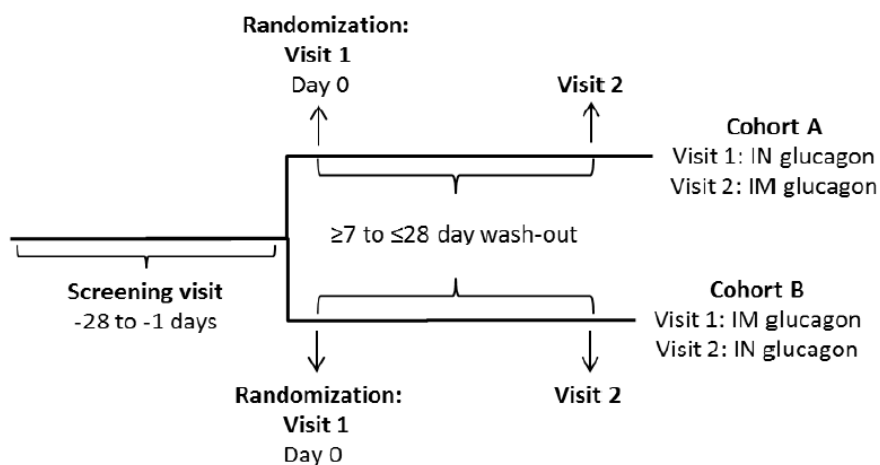
Estudo I8-MC-IGBC²

Desenho de estudo

O estudo I8-MC-IGBC² foi um estudo multicêntrico (8 centros dos EUA e Canadá), aleatorizado, aberto, de não inferioridade, que incluiu 83 doentes com idades entre 18 e 64 anos, com diabetes de tipo 1 com pelo menos 2 anos de evolução, que foram aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem glucagon intranasal na dose de 3,0 miligramas (n= 75) ou glucagon intramuscular, na dose de 1 miligrama (N= 75), e avaliou a proporção de doentes com sucesso do tratamento. O estudo teve um desenho cruzado, com duas visitas separadas por 4 semanas, tendo os doentes recebido, nesta segunda visita, a medicação que o outro grupo recebeu na primeira visita. O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido definida em 10%.

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo I8-MC-IGBC*



Fonte: Extraído de referência 2

Crítérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com diabetes de tipo 1 diagnosticada há pelo menos 2 anos, com idades entre 18 e 64 anos, pesando pelo menos 50 kg, com um índice de massa corporal entre 20 e 35 Kg/m², e com um peso de pelo menos 50,0 Kg.

Foram excluídos os doentes com um episódio hipoglicémico grave no último mês, com feocromocitoma ou insulinoma, com história de convulsões, com doença cardiovascular, hepática ou renal, medicados com betabloqueantes, ou com consumo de três ou mais bebidas alcoólicas por dia.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem glucagon intramuscular ou glucagon intranasal, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O estudo teve um desenho aberto.

Procedimentos

Os doentes tiveram duas visitas separadas por 4 semanas. Na primeira visita foram aleatorizados para receberem glucagon, por via intramuscular, na dose de 1 mg, ou glucagon por via intra-nasal na dose de 3 mg. Na visita dois receberam a outra preparação de glucagon. A formulação intranasal de glucagon incluía 3 mg de glucagon, o fosfolípido

dodecilosfocolina como amplificador da absorção, e beta-ciclodextrina como um agente de volume, totalizando uma massa total de 30 gramas de pó. Este pó foi introduzido na narina através de um aplicador.

As duas visitas foram precedidas de uma noite de jejum de pelo menos 8 horas, devendo a glicémia basal ser igual ou superior a 90 mg/dL. Foi depois induzida uma hipoglicémia por infusão contínua de insulina, inicialmente numa dose de 2mU/Kg/min que podia ser aumentada. As concentrações de glicémia plasmática foram então medidas cada 5 a 10 minutos, até que a glicémia baixasse para inferior a 60 mg/dL. Nesta altura a bomba de insulina foi parada e 5 minutos depois foi colhido sangue para glicémia e glucagon (t0). Nesta altura, com o doente em decúbito lateral, foi administrado o glucagon (intranasal ou intramuscular). Foram então feitas colheitas seriadas aos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, e 90 minutos, para determinação de glicémia e glucagon.

Os sintomas de hipoglicémia foram avaliados pela Escala de Hipoglicémia de Edimburgo quando a glicémia era inferior a 75 e a 60, e no t15, t30, t45, e t60.

Os procedimentos efetuados durante o estudo encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: *procedimentos do estudo*

	Screening	Testing Visit 1	Wash-out	Testing Visit 2
	-28 to -1 days	0	≥7 days	≥7-≤28 days
Informed Consent Form Signed	X			
Medical History	X	X		X
ECG	X			
Clarke Hypoglycemia Awareness Survey	X			
Physical Examination including Nasal Inspection	X	X		X
Local hematology (including hematocrit), HbA1c, serum chemistry and urinalysis	X			
Urine Pregnancy Test	X	X		X
Insulin Induced Hypoglycemia and Glucagon Administration Procedures		X		X
Glucose Level Safety Assessments		X		X
Assessment of Nasal and Non-Nasal Symptom Scores		X		X
Edinburgh Hypoglycemia Scale		X		X
Blood sample for Central Lab HbA1c, c-peptide, glucose, and T1D autoantibodies		X		
Samples for Biobank Storage (T1D participants only)		X		X
Blood Samples for Insulin Determinations		X		X
Blood PK and PD Sampling		X		X
AE Monitoring		X		X

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de resultado primário foi a taxa de sucesso definida como uma glucose plasmática igual ou superior a 70 mg/dL ou um aumento igual ou superior a 20 mg/dL em relação a glucose nadir (definida como a glucose mais baixa observada nos 10 minutos após a administração de glucagon), no prazo de 30 minutos após a administração de glucagon.

Os sintomas de hipoglicémia foram avaliados pela Escala de Hipoglicémia de Edimburgo quando a glicémia era inferior a 75 e a 60, e no t15, t30, t45, e t60. A escala de hipoglicémias de Edimburgo inclui 13 sintomas categorizados em 3 subescalas: disfunção cognitiva, neuroglicopénia, e sintomas autonómicos. A pontuação total máxima é de 91 pontos, e as pontuações máximas das subescalas são 42 para a disfunção cognitiva, 28 para a neuroglicopénia, e 21 para os sintomas autonómicos.

Análise estatística

O estudo foi desenhado para mostrar não inferioridade de glucagon intranasal em relação a glucagon intramuscular, na medida de resultado primária.

Estimou-se que seria necessário incluir 150 doentes, numa relação de 1:1, para detetar não inferioridade em relação ao efeito do tratamento na medida de resultado primária, com uma margem de não inferioridade de 10%, a um alfa de 0,025 (unilateral), com um poder de 80%, assumindo uma taxa de sucesso de 95% em cada um dos braços de tratamento. A não inferioridade do glucagon intranasal era estabelecida se o limite superior do intervalo de confiança 97,5% (unilateral) construído na diferença de proporções (glucagon intramuscular – glucagon intranasal) fosse inferior ao limite de não inferioridade de 10%.

Resultados

O estudo teve início em 19 Dezembro de 2013, e data de fim de 14 de Janeiro de 2015.

Participaram no estudo 8 centros de EUA e Canadá.

Fluxo de doentes

O estudo I8-MC-IGBI² incluiu 83 doentes com diabetes de tipo 1, tendo 75 completado ambas as fase do estudo.

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 32,9 anos, 58% eram do sexo feminino, 96% de raça branca. Devido à natureza cruzada do estudo não são apresentadas as características basais dos 2 grupos de tratamento.

Eficácia

Taxa de sucesso

A taxa de sucesso foi definida como uma glucose plasmática igual ou superior a 70 mg/dL ou um aumento igual ou superior a 20 mg/dL em relação a glucose nadir (definida como a glucose mais baixa observada nos 10 minutos após a administração de glucagon), no prazo de 30 minutos após a administração de glucagon.

A taxa de sucesso foi de 98,7% no grupo glucagon intranasal, e de 100% no grupo glucagon intramuscular (diferença ajustada entre grupos 0,015; limite superior do IC97,5% 0,043), tendo ficado demonstrada a não inferioridade.

Estes dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: *Taxa de sucesso*

	Intranasal Glucagon N=75	Intramuscular Glucagon N=75
N with success^a	74	75
Proportion with success^a	0.987	1.000
Success criterion met^b – n(%)		
≥70 mg/dL	72 (97%)	74 (99%)
Increase by ≥20 mg/dL from nadir	74 (100%)	75 (100%)
Both	72 (97%)	74 (99%)
Difference in proportion with success^c		
Unadjusted difference (1-sided upper 97.5% confidence limit) ^d	0.013 (0.040)	
Adjusted difference (1-sided upper 97.5% confidence limit) ^e	0.015 (0.043)	

[†]The Primary Analysis Cohort consisted of all T1D patients who received both doses of the Study Drug with eligible glucose and glucagon concentrations

^a Success defined as an increase in central lab blood glucose to ≥70 mg/dL or an increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes after glucagon is administered

^b Proportion based on total number meeting success (N=74 for intranasal and N=75 for intramuscular)

^c Difference in proportion with success defined as (proportion with success with Intramuscular treatment) – (proportion with success with Intranasal treatment)

^d 1-sided confidence interval (CI) from a 1-sample mean of the paired differences in occurrence of outcome; non-inferiority margin = 0.1

^e Difference and 1-sided CI from a Poisson regression model adjusted for treatment period and blood glucose value immediately before administration of glucagon

Fonte: Extraído de referência 2

Numa análise *post hoc*, o efeito do tratamento avaliado 15 minutos depois da administração de glucagon, a taxa de sucesso foi de 72% no grupo glucagon intranasal, e de 92% no grupo glucagon intramuscular (diferença ajustada entre grupos 0,17; limite superior do IC97,5% 0,29).

Sintomas de hipoglicémia

Os sintomas de hipoglicémia foram avaliados pela Escala de Hipoglicémia de Edimburgo quando a glicémia era inferior a 75 e a 60, e no t15, t30, t45, e t60.

Como referido anteriormente, a escala de hipoglicémias de Edimburgo inclui 13 sintomas categorizados em 3 subescalas: disfunção cognitiva, neuroglicopénia, e sintomas

autonómicos. A pontuação total máxima é de 91 pontos, e as pontuações máximas das subescalas são 42 para a disfunção cognitiva, 28 para a neuroglicopénia, e 21 para os sintomas autonómicos.

Cerca de 30 minutos após a administração de glucagon, a proporção de doentes sem sintomas era de 16% no grupo glucagon intranasal, e de 24% no grupo glucagon intramuscular (p nominal= 0,01). De salientar que se trata de valores de p nominais que não foram ajustados para multiplicidade, pelo que estes resultados não podem ser usados para inferir o efeito do tratamento.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 56,6% no grupo glucagon intranasal, e em 45,1% no grupo glucagon intramuscular.

Não se observaram mortes ou outros eventos adversos graves durante o tratamento.

Eventos adversos mais frequentes, em que se observaram diferenças entre grupos de tratamento entre o grupo glucagon intranasal e glucagon intramuscular, foram náuseas (22% vs 27%), vómitos (16% vs 11%), congestão nasal (8,4% vs 1,2%), lacrimejo aumentado (8,4% vs 1,2%), e cefaleias (61,1% vs 3,3%).

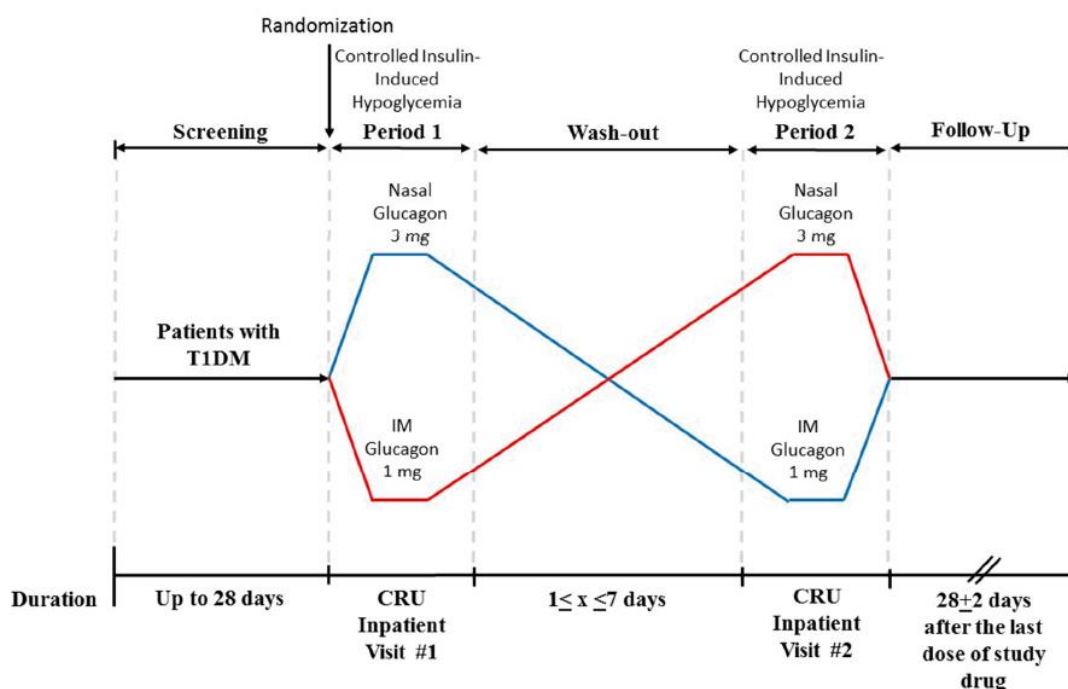
Estudo I8R-MC-IGBI³

Desenho de estudo

O estudo I8R-MC-IGBI³ foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, aberto, de não inferioridade, que incluiu 66 doentes com idades entre 18 e 64 anos, com diabetes de tipo 1 com pelo menos 2 anos de evolução, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem glucagon intranasal na dose de 3,0 miligramas (n= 33) ou glucagon intramuscular, na dose de 1 miligrama (N= 33), e avaliou a proporção de doentes com sucesso do tratamento. O estudo teve um desenho cruzado, com duas visitas separadas por 1 a 7 dias, tendo os doentes recebido, nesta segunda visita, a medicação que o outro grupo recebeu na primeira visita. O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido definida em 10%.

O desenho do estudo está representado na Figura 2.

Figura 2: *Desenho do estudo I8R-MC-IGBI*



Abbreviations: CRU = clinical research unit; IM = intra-muscular; T1DM = type 1 diabetes mellitus.

Fonte: Extraído de referência 3

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com diabetes de tipo 1 diagnosticada há pelo menos 2 anos, com idades entre 18 e 64 anos, que recebiam uma dose diária total de insulina ≤ 1.5 U/Kg, com uma hemoglobina A1c igual ou inferior a 10%, com um índice de massa corporal entre 18,5 e 35 Kg/m².

Foram excluídos os doentes com um episódio hipoglicémico grave no último mês, com feocromocitoma ou insulinoma, com história de convulsões, medicados com betabloqueantes, indometacina, varfarina, ou anticolinérgicos.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem glucagon intramuscular ou glucagon intranasal. O estudo teve um desenho aberto.

Procedimentos

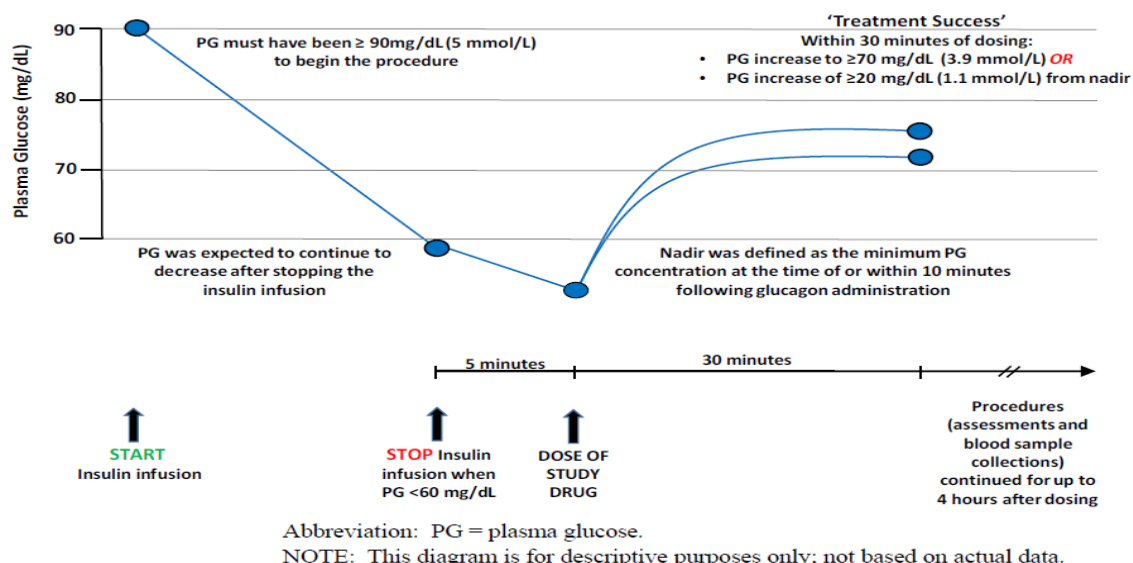
Os doentes tiveram duas visitas separadas por 1 a 7 dias. Na primeira visita foram aleatorizados para receberem glucagon, por via intramuscular, na dose de 1 mg, ou glucagon por via intra-nasal na dose de 3 mg. Na segunda visita receberam a outra preparação de glucagon. A formulação intranasal de glucagon incluía 3 mg de glucagon (formulação comercial), totalizando uma massa total de 30 gramas de pó. Este pó foi introduzido na narina através de um aplicador.

As duas visitas foram precedidas de uma noite de jejum com pelo menos 8 horas, devendo a glicémia basal ser igual ou superior a 90 mg/dL. Foi depois induzida uma hipoglicémia por infusão contínua de insulina. Para iniciar o procedimento, 15 unidades de Humalog eram diluídas em soro fisiológico para obter uma concentração de 0,3 unidades/mL, tendo esta solução sido infundida a ritmos variáveis para obter uma glicémia inferior a 60 mg/dL. Nesta altura a perfusão de insulina foi parada e 5 minutos depois foi colhido sangue para glicémia e glucagon (t0). Nesta altura, com o doente em decúbito lateral, foi administrado o glucagon (intranasal ou intramuscular). Foram então feitas colheitas seriadas aos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 90, 120, e 240 minutos, para determinação de glicémia e glucagon.

Os sintomas de hipoglicémia foram avaliados pela Escala de Hipoglicémia de Edimburgo quando a glicémia era inferior a 75 e a 60, e no t15, t30, t45, e t60.

Os procedimentos efetuados durante o estudo encontram-se na Figura 3.

Figura 3: procedimentos do estudo



Fonte: Extraído de referência 3

Medidas de resultado

A medida de resultado primário foi a taxa de sucesso definida como uma glicose plasmática igual ou superior a 70 mg/dL ou um aumento igual ou superior a 20 mg/dL em relação a glicose nadir (definida como a glicose mais baixa observada nos 10 minutos após a administração de glucagon), no prazo de 30 minutos após a administração de glucagon.

Os sintomas de hipoglicémia foram avaliados pela Escala de Hipoglicémia de Edimburgo quando a glicémia era inferior a 75 e a 60, e no t15, t30, t45, e t60. A escala de hipoglicémias de Edimburgo inclui 13 sintomas categorizados em 3 subescalas: disfunção cognitiva, neuroglicopénia, e sintomas autonómicos. A pontuação total máxima é de 91 pontos, e as pontuações máximas das subescalas são 42 para a disfunção cognitiva, 28 para a neuroglicopénia, e 21 para os sintomas autonómicos.

Análise estatística

O estudo foi desenhado para mostrar não inferioridade de glucagon intranasal em relação a glucagon intramuscular, na medida de resultado primária.

Estimou-se que seria necessário incluir 66 doentes, num relação de 1:1, para detetar não inferioridade em relação ao efeito do tratamento na medida de resultado primária, com uma margem de não inferioridade de 10%, a um alfa de 0,05 (bilateral), para o estudo ter um poder de 90%, assumindo uma taxa de sucesso de 98% em cada um dos braços de tratamento. A não inferioridade do glucagon intranasal era estabelecida se o limite superior do intervalo de confiança 95% (bilateral) construído na diferença de proporções (glucagon intramuscular – glucagon intranasal) fosse inferior ao limite de não inferioridade de 10%.

Resultados

O estudo teve início em 14 de Novembro 2017, e data de corte em 17 de Dezembro de 2017.

Fluxo de doentes

O estudo I8-MC-IGBI² incluiu 70 doentes com diabetes de tipo 1, tendo 69 completado ambas as fase do estudo. As análises de eficácia incluíram 66 doentes.

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 41,7 anos, 38,6% eram do sexo feminino, 100% de raça branca. Devido à natureza cruzada do estudo não são apresentadas as características basais dos 2 grupos de tratamento.

Eficácia

Taxa de sucesso

A taxa de sucesso foi definida como uma glucose plasmática igual ou superior a 70 mg/dL ou um aumento igual ou superior a 20 mg/dL em relação a glucose nadir (definida como a glucose mais baixa observada nos 10 minutos após a administração de glucagon), no prazo de 30 minutos após a administração de glucagon.

A taxa de sucesso nos dois grupos de tratamento foi de 100% (IC95% 0,00 a 0,00). Uma análise não pré-especificada utilizando o método de Wald com correção contínua, mostrou uma diferença entre grupos de tratamento de 0,00% (IC95% -1,52 a 1,52).

Sintomas de hipoglicémia

Os sintomas de hipoglicémia foram avaliados pela Escala de Hipoglicémia de Edimburgo quando a glicémia era inferior a 75 e a 60, e no t15, t30, t45, e t60.

A escala de hipoglicémias de Edimburgo inclui 13 sintomas categorizados em 3 subescalas: disfunção cognitiva, neuroglicopénia, e sintomas autonómicos. A pontuação total máxima é de 91 pontos, e as pontuações máximas das subescalas são 42 para a disfunção cognitiva, 28 para a neuroglicopénia, e 21 para os sintomas autonómicos.

Não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento em nenhum dos pontos temporais. De salientar que se trata de valores de p nominais que não foram ajustados para multiplicidade, pelo que estes resultados não podem ser usados para inferir o efeito do tratamento.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 31/70 doentes (44,3%) no grupo glucagon intranasal, e em 32/69 doentes (46,4%) no grupo glucagon intramuscular.

Não se observaram mortes ou outros eventos adversos graves durante o tratamento.

Eventos adversos mais frequentes, em que se observaram diferenças entre grupos de tratamento entre o grupo glucagon intranasal e glucagon intramuscular, foram náuseas (22% vs 29%), e cefaleias (11% vs 7%).

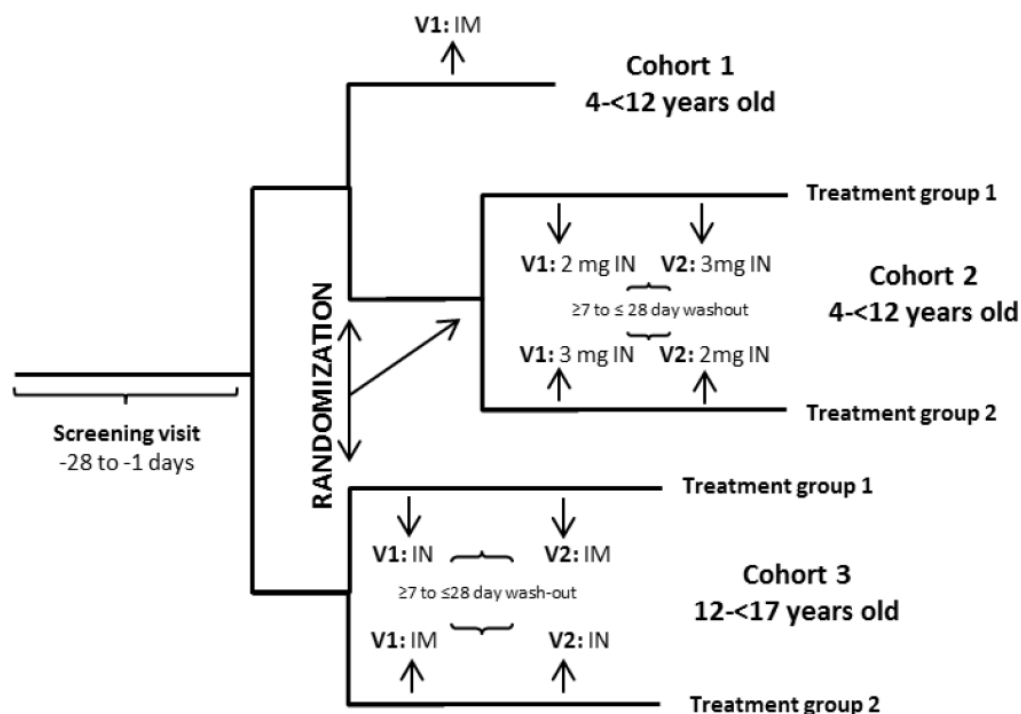
Estudo IGBB⁴

Desenho de estudo

O estudo IGBB⁴ foi um estudo multicêntrico (7 centros dos EUA e Canadá), aleatorizado, aberto, de não inferioridade, que incluiu 48 doentes com idades entre 4 e 17 anos, com diabetes de tipo 1 com pelo menos 1 anos de evolução, que foram divididos em 3 grupos etários (4 a <8 anos; 8 a <12 anos; 12 a >17 anos). Nos dois primeiros grupos etários, os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem glucagon intranasal (n= 12) ou glucagon intramuscular, numa dose adaptada ao peso (N= 6), e avaliou a proporção de doentes com sucesso do tratamento. No grupo dos 12 aos 17 anos, os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem glucagon intranasal na dose de 3 mg (n= 6) ou glucagon intramuscular, na dose de 1 miligrama (N= 6), e avaliou a proporção de doentes com sucesso do tratamento. No grupo dos 12 aos 17 anos, o estudo teve um desenho cruzado, com duas visitas separadas por 4 semanas, tendo recebido os doentes, nesta segunda visita, a medicação que o outro grupo recebeu na primeira visita. O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido definida em 10%.

O desenho do estudo está representado na Figura 4.

Figura 4: Desenho do estudo IGBB



Fonte: Extraído de referência 4

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com diabetes de tipo 1 diagnosticada há pelo menos 1 ano, com idades entre 4 e 17 anos.

Foram excluídos os doentes com um episódio hipoglicémico grave no último mês, com feocromocitoma ou insulinoma, com história de convulsões, com doença cardiovascular, hepática ou renal, ou medicados com betabloqueantes.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram divididos em 3 grupos etários (4 a <8 anos; 8 a <12 anos; 12 a >17 anos). Nos dois primeiros grupos etários, os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem glucagon intranasal (n= 12) ou glucagon intramuscular, na dose de 1 miligrama (N= 6). No grupo dos 12 aos 17 anos, os doentes foram aleatorizados, numa

relação de 1:1, para receberem glucagon intranasal na dose de 3 mg (n= 6) ou glucagon intramuscular, na dose de 1 miligrama (N= 6).

Procedimentos

Nos grupos etários dos 4 a <8 anos e dos 8 a <12 anos, o estudo foi desenhado para comparar a eficácia, segurança, e farmacocinética, das doses intranasais de glucagon de 2 mg com as doses de 3 mg, assim como com glucagon intramuscular numa dose ajustada ao peso. Assim, os doentes foram aleatorizados numa relação de 2:1, para receberem glucagon intranasal (na dose de 2 mg na primeira visita, seguido da dose de 3 mg na segunda visita, por ordem aleatória, e separadas por um intervalo de 7 a 28 dias), ou glucagon por via intramuscular na dose de 0,5 mg nos doentes com menos de 25 Kg ou 1,0 mg nos doentes com 25 ou mais quilos de peso.

Nos doentes do grupo etário dos 12 a <17 anos, os doentes tiveram duas visitas separadas por 7 a 28 dias. Na primeira visita foram aleatorizados para receberem glucagon, por via intramuscular, na dose de 1 mg, ou glucagon por via intra-nasal na dose de 3 mg. Na visita dois recebiam a outra preparação de glucagon.

A formulação intranasal de glucagon incluía 3 mg de glucagon, o fosfolípido dodecilmfosocolina como amplificador da absorção, e beta-ciclodextrina como um agente de volume, totalizando uma massa total de 30 gramas de pó na dose de 3mg, e 20 mg de pó na dose de 2 mg. Este pó foi introduzido na narina através de um aplicador.

As duas visitas foram precedidas de uma noite de jejum com pelo menos 8 horas, devendo a glicémia basal ser igual ou superior a 90 mg/dL. Nos doentes utilizando uma bomba de insulina para tratamento da diabetes, o ritmo basal foi aumentado de 25 a 50% para provocar uma redução gradual da glicémia. Administração de bolus e novos ajustamentos da velocidade da bomba eram permitidos. Nos doentes a receberem injeções de insulina, foi induzida uma hipoglicémia por infusão contínua de insulina, inicialmente numa dose de 1 mU/Kg/min que podia ser aumentada. As concentrações de glicémia plasmática foram então medidas cada 5 a 10 minutos, até que a glicémia baixasse para inferior a 80 mg/dL. Nesta altura a bomba de insulina era parada e 5 minutos depois foi colhido sangue para glicémia e glucagon (t0). Os doentes que já chegassem ao centro de investigação com glicémia abaixo de 80 mg/dL foi administrada de imediato a preparação de glucagon. Nesta altura, com o doente em decúbito lateral, foi administrado o glucagon (intranasal ou intramuscular). Foram então feitas colheitas seriadas aos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, e 90 minutos, para determinação de glicémia e glucagon.

Os sintomas nasais e outros eram avaliados no t15, t30, t60, e t90.

Os procedimentos efetuados durante o estudo encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: *procedimentos do estudo*

	Screening	Testing Visit 1	Wash-out*	Testing Visit 2*
	-28 to -1 days	0	≥7 days	7-28 days
Informed Consent Form & Assent Form (if applicable) Signed	X			
Medical History	X	X		X
Physical Examination including Nasal Examination	X	X		X
Local Hematocrit	X	X		X
Local HbA1c	X			
Hematology, serum chemistry, urinalysis	X			
Urine Pregnancy Test	X	X		X
Insulin Infusion and Glucagon Administration Procedures		X		X
Glucose Level Safety Assessments		X		X
Assessment of Nasal and Non-Nasal Symptom Scores		X		X
Adverse Event Monitoring		X		X
Blood sample for Central Lab HbA1c, c- peptide, glucose, and T1D autoantibodies		X		
Blood PK and PD Sampling		X		X
Samples for Biobank Storage		X		X

* For participants 12-<17 years of age and those 4-<12 years of age randomized to have 2 CRC visits. The end of the window for visit 2 was up to 56 days after visit 1 and may have been extended further for some participants in order to accommodate the volume of blood required for the study.

Fonte: Extraído de referência 4

Medidas de resultado

A medida de resultado primário foi a taxa de sucesso definida como um aumento na glucose plasmática igual ou superior a 25 mg/dL em relação a glucose nadir (definida como a glucose mais baixa observada nos 10 minutos após a administração de glucagon), no prazo de 20 minutos após a administração de glucagon.

Análise estatística

O estudo incluiu três coortes de doentes de diferentes grupos etários (4 a <8 anos; 8 a <12 anos; 12 a >17 anos). Foi decidido incluir uma amostra com 48 doentes (12 doentes na

coorte com idade mais velha e 18 doentes em cada uma das coortes mais novas) baseado nas orientações da FDA para estudos de farmacocinética pediátrica.

Foram conduzidas análises separadas para cada uma das coortes (4 a <8 anos; 8 a <12 anos; 12 a >17 anos). A concentração nadir de glucose foi definida como o valor mais baixo de glucose observado no período de 10 minutos após a administração de glucagon.

A medida de resultado primária foi a proporção de doentes com sucesso, definido como um aumento de pelo menos 25 mg/dL acima da glicose nadir no prazo de 20 minutos após receber o glucagon.

Resultados

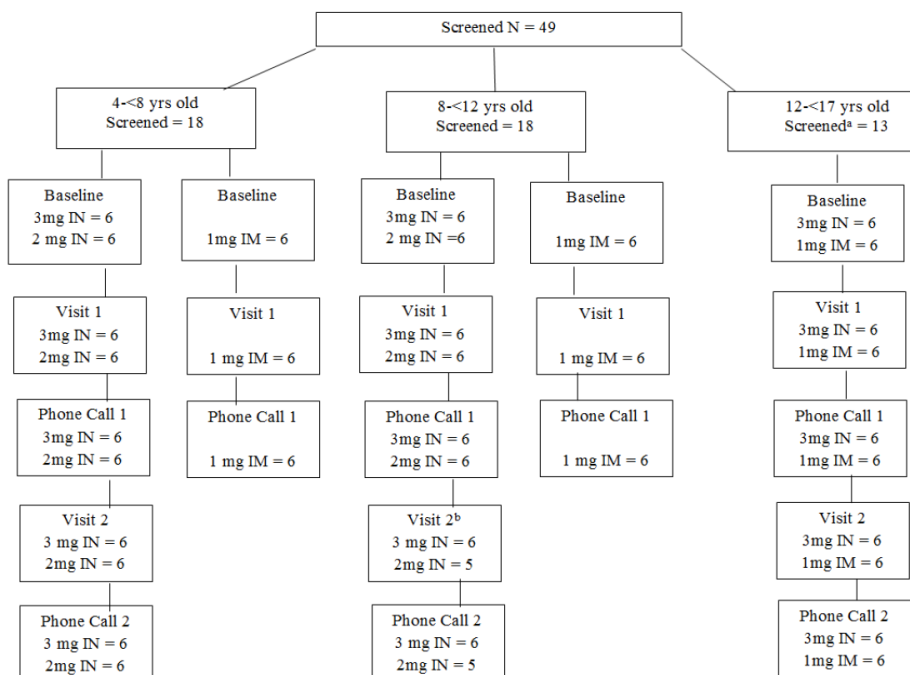
Participaram no estudo 7 centros de EUA e Canadá.

Fluxo de doentes

O estudo IGBB² incluiu 48 doentes com diabetes de tipo 1. Apenas um doente alocado inicialmente a glucagon intranasal na dose de 3 mg não completou o estudo.

O fluxo de doentes está representado na Figura 5.

Figura 5: Fluxo de doentes do estudo IGBB



^a1 participant regularly taking Flonase was excluded from the study

^b1 participant requested to withdraw prior to the second visit

Fonte: Extraído de referência 4

Características basais dos doentes

As características basais dos doentes são descritas para cada uma das três coorte etárias (4 a <8 anos; 8 a <12 anos; 12 a >17 anos), mas não são descritas para os grupos em comparação (glucagon intranasal vs glucagon intramuscular).

Estes dados são descritos na Tabela 7.

Tabela 7: *Características basais das coortes etárias*

	4 to <8 years old N=18	8 to <12 years old N=18	12 to <17 years old N=12
Age (years) – n(%)			
4 to <6	6 (33)	--	--
6 to <8	12 (67)	--	--
8 to <10	--	1 (6)	--
10 to <12	--	17 (94)	--
12 to <14	--	--	4 (33)
14 to <17	--	--	8 (67)
Median (25 th , 75 th percentile)	6.8 (5.7, 7.5)	11.1 (10.5, 11.8)	14.5 (13.2, 15.8)
Mean ±SD	6.5 ± 1.2	11.1 ± 0.8	14.6 ± 1.6
Female – n(%)	3 (16.7)	8 (44.4)	5 (41.7)
Race/ethnicity – n(%)			
White Non-Hispanic	18 (100)	16 (88.9)	10 (83.3)
Black Non-Hispanic	0	1 (6)	1 (8)
Hispanic or Latino	0	0	1 (8)
Other Race/Ethnicity	0	1 (6)	0
Duration of diabetes (years) – n(%)			
1 to <2	4 (22)	0	0
2 to <4	11 (61)	6 (33)	4 (33)
4 to <6	3 (17)	6 (33)	2 (17)
6 to <8	0	5 (28)	3 (25)
8 to <10	--	1 (6)	1 (8)
≥10	--	0	2 (17)
Median (25 th , 75 th percentile)	2.8 (2.1, 3.8)	4.6 (3.8, 6.7)	5.9 (3.5, 8.0)
Mean ±SD	2.8 ± 1.3	4.9 ± 1.8	6.6 ± 3.9
Primary insulin modality – n(%)			
Insulin pump	10 (56)	16 (89)	9 (75)
Multiple daily insulin injections	8 (44)	2 (11)	3 (25)
Total daily insulin (units/kg) - median (25th, 75th percentile)	0.71 (0.55, 0.95)	0.75 (0.68, 0.84)	0.88 (0.77, 0.99)
Most recent severe hypoglycemic event^a – n(%)			
≤30 days	0	0	0
31 to 90 days	2 (11)	0	0
91 to 180 days	1 (6)	2 (11)	0
181 to 365 days	1 (6)	0	1 (8)
>365 days	2 (11)	0	4 (33)
Never	12 (67)	16 (89)	7 (58)
HbA1c^b – n(%)			
≤7%	2 (11)	2 (11)	3 (25)
7.1 to 8.0%	8 (44)	9 (50)	4 (33)
8.1 to 9.0%	5 (28)	4 (22)	2 (17)
9.1 to 10.0%	3 (17)	3 (17)	2 (17)
>10.0%	0	0	1 (8)
Mean ±SD	8.1 ± 0.8	7.9 ± 0.9	8.2 ± 1.5

Fonte: Extraído de referência 4

Eficácia

Taxa de respondedores

A medida de resultado primário foi a taxa de sucesso definida como um aumento na glucose plasmática igual ou superior a 25 mg/dL em relação a glucose nadir.

Em todas as coortes etárias, a taxa de respondedores nos grupos glucagon intranasal na dose de 3 mg, e glucagon intramuscular na dose adaptada ao peso, foi de 100%.

Estes dados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Taxa de respondedores (estudo IGBB)

	4 to <8 Years Old*			8 to <12 Years Old			12 to <17 Years Old	
	IM N=6	2mg IN N=11	3mg IN N=12	IM N=6	2mg IN N=11	3mg IN N=12	IM N=12	IN N=12
N with outcome	6	11	12	6	11	12	12	12
Proportion with Outcome (95% CI)	1.0 (0.5,1.0)	1.0 (0.7,1.0)	1.0 (0.7,1.0)	1.0 (0.5,1.0)	1.0 (0.7,1.0)	1.0 (0.7,1.0)	1.0 (0.7,1.0)	1.0 (0.7,1.0)
(99% CI)	(0.4,1.0)	(0.6,1.0)	(0.6,1.0)	(0.4,1.0)	(0.6,1.0)	(0.6,1.0)	(0.6,1.0)	(0.6,1.0)

* Analysis excludes participant that failed to receive glucagon due to blowing his nose after IN administration. Missing values (no central lab and no local measurement) and glucose values taken after receipt of rescue intervention were imputed using the participant's glucose values at other time points; 20 missing values (1 at time 0, 1 at time 10, 5 at time 20, 8 at time 40, 5 at time 90), 1 value after receipt of oral carbohydrates (at time 90).

Fonte: Extraído de referência 4

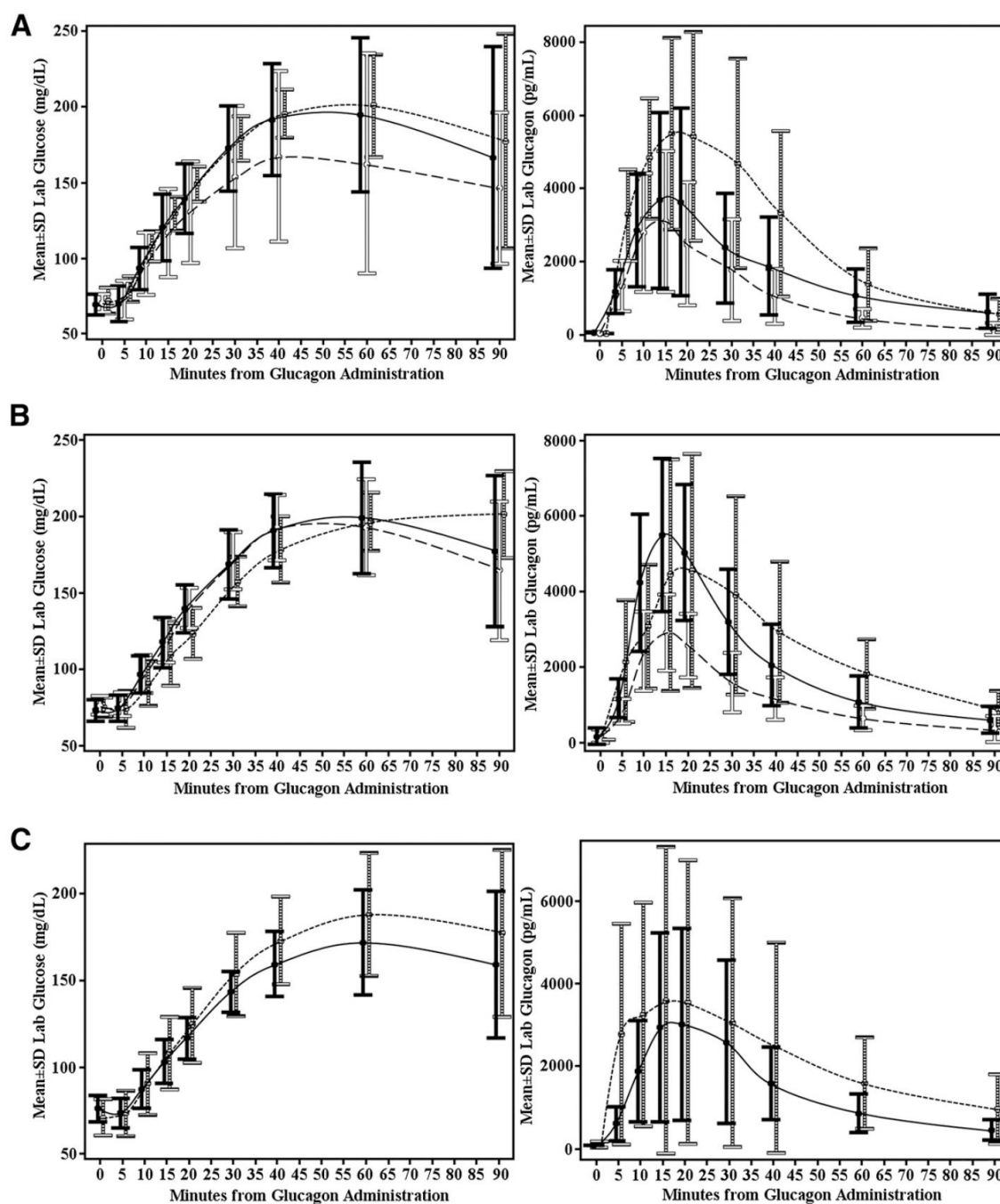
No grupo do glucagon intranasal (todas as coortes etárias), a concentração média máxima de glucose variou entre 178 e 208 mg/dL. No grupo de glucagon intramuscular, a concentração média máxima de glucose variou entre 194 e 211 mg/dL.

Farmacocinética do glucagon

Os níveis de glucagon plasmático aumentaram rapidamente 5 minutos após a administração de glucagon, e atingiram uma concentração máxima entre 2952 e 5832 pg/mL no grupo de glucagon intranasal, e entre 4382 e 6343 pg/mL no grupo do glucagon intramuscular.

Estes dados são apresentados na Figura 6.

Figura 6: *Evolução dos níveis de glicose e glucagon ao longo do tempo*



Fonte: Extraído de referência 5

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 18/24 doentes (75,0%) no grupo glucagon intramuscular, em 11/24 doentes (45,8%) no grupo glucagon intranasal na dose de 2 mg, e em 20/24 doentes (83,3%) no grupo glucagon intranasal na dose de 3 mg.

Os eventos adversos mais frequentes são reportados por grupo etário, incluindo cada grupo etário um pequeno número de eventos adversos, e tornando difícil a interpretação dos resultados.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de glucagon intranasal foi depois analisado para cada medida de resultado.

Na subpopulação 1 (doentes adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus tratados com antidiabéticos não insulínicos) não foi submetida evidência que permitisse avaliar como é que glucagon intranasal se compara com glucagon intramuscular.

Na subpopulação 2 (doentes adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus tratados com insulina), e em termos de eficácia comparativa, foram submetidos 2 estudos na população adulta (I8R-MC-IGBI e I8-MC-IGBC) e um estudo na população pediátrica (IGBB), em que glucagon intranasal mostrou não inferioridade em relação a glucagon intramuscular em termos de taxa de sucesso, mas não mostrou superioridade, ou seja, não demonstrou benefício adicional. Também não mostrou benefício adicional em relação ao comparador, em termos de mortalidade, hospitalizações, recurso a Serviço de Urgência, ou sucesso clínico da terapêutica.

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu três estudos, não tendo procedido a uma análise de síntese.

Para cada um dos três estudos, a certeza da evidência foi classificada como moderada para todas as medidas de resultado. A certeza da evidência global foi classificada como moderada (Tabela 9). Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Estamos

moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o benefício adicional de glucagon pó nasal *“para tratamento da hipoglicemia grave em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de glucagon pó nasal em duas subpopulações: subpopulação 1- doentes adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus tratados com antidiabéticos não insulínicos, em que a intervenção foi glucagon pó nasal, e a intervenção terapêutica à escolha do médico; subpopulação 2- doentes adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus tratados com insulina, em que a intervenção foi glucagon pó nasal, e o comparador foi glucagon intramuscular.

Na subpopulação 1 (doentes adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus tratados com antidiabéticos não insulínicos) não foi submetida evidência que permitisse avaliar como é que glucagon intranasal se compara com terapêutica à escolha do médico.

Na subpopulação 2 (doentes adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus tratados com insulina), o TAIM submeteu três estudos, sendo dois estudos na população adulta (I8R-MC-IGBC e I8R-MC-IGBI) e um estudo na população pediátrica (IGBB). Todos os estudos foram considerados relevantes para a presente avaliação.

Na população adulta, o estudo I8-MC-IGBC incluiu doentes com diabetes de tipo 1 diagnosticada há pelo menos 2 anos, com idades entre 18 e 64 anos, com um índice de massa corporal entre 20 e 35 Kg/m², e com um peso de pelo menos 50,0 Kg. Foram excluídos os doentes com um episódio hipoglicémico grave no último mês, com feocromocitoma ou insulinoma, com história de convulsões, com doença cardiovascular, hepática ou renal, medicados com betabloqueantes, ou com consumo de três ou mais bebidas alcoólicas por dia. O estudo teve um desenho cruzado. Os doentes tiveram duas visitas separadas por 4 semanas. Na primeira visita foram aleatorizados para receberem glucagon, por via intramuscular, na dose de 1 mg, ou glucagon por via intra-nasal na dose de 3 mg. Na visita dois recebiam a outra preparação de glucagon. A formulação intranasal de glucagon incluía 3 mg de glucagon, o fosfolípido dodecilsfosfocolina como amplificador da absorção, e beta-ciclodextrina como

um agente de volume, totalizando uma massa total de 30 gramas de pó. Este pó foi introduzido na narina através de um aplicador. As duas visitas eram precedidas de uma noite de jejum com pelo menos 8 horas, devendo a glicemia basal ser igual ou superior a 90 mg/dL. Era depois induzida uma hipoglicemia por infusão contínua de insulina, inicialmente numa dose de 2mU/Kg/min que podia ser aumentada. As concentrações de glicemia plasmática era então medidas cada 5 a 10 minutos, até que a glicemia baixasse para inferior a 60 mg/dL. Nesta altura a bomba de insulina era parada e 5 minutos depois era colhido sangue para glicemia e glucagon (t0). Nesta altura, com o doente em decúbito lateral, era administrado o glucagon (intranasal ou intramuscular). Eram então feitas colheitas seriadas aos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, e 90 minutos, para determinação de glicemia e glucagon. Os sintomas de hipoglicemia foram avaliados pela Escala de Hipoglicemia de Edimburgo quando a glicemia era inferior a 75 e a 60, e no t15, t30, t45, e t60. A taxa de sucesso foi definida como uma glucose plasmática igual ou superior a 70 mg/dL ou um aumento igual ou superior a 20 mg/dL em relação a glucose nadir (definida como a glucose mais baixa observada nos 10 minutos após a administração de glucagon), no prazo de 30 minutos após a administração de glucagon. A taxa de sucesso foi de 98,7% no grupo glucagon intranasal, e de 100% no grupo glucagon intramuscular (diferença ajustada entre grupos 0,015; limite superior do IC97,5% 0,043), tendo sido demonstrada a não inferioridade, mas não a superioridade. Assim, em termos de eficácia comparativa, glucagon intranasal mostrou não inferioridade em relação a glucagon intramuscular em termos de taxa de sucesso, mas não mostrou superioridade, ou seja, não demonstrou benefício adicional. Também não mostrou benefício adicional em relação ao comparador, em termos de mortalidade, hospitalizações, recurso a Serviço de Urgência, ou sucesso clínico da terapêutica.

Ainda na população adulta, o estudo I8R-MC-IGBI foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, aberto, de não inferioridade, que incluiu 66 doentes com idades entre 18 e 64 anos, com diabetes de tipo 1 com pelo menos 2 anos de evolução, que foram aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem glucagon intranasal na dose de 3,0 miligramas (n= 33) ou glucagon intramuscular, na dose de 1 miligrama (N= 33), e avaliou a proporção de doentes com sucesso do tratamento. O estudo teve um desenho cruzado, com duas visitas separadas por 1 a 7 dias, tendo os doentes recebido, nesta segunda visita, a medicação que o outro grupo recebeu na primeira visita. O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido definida em 10%. O estudo incluiu doentes com diabetes de tipo 1 diagnosticada há pelo menos 2 anos, com idades entre 18 e 64 anos, que recebiam uma dose diária total de insulina ≤ 1.5 U/Kg, com uma hemoglobina A1c igual ou inferior a 10%, com um índice de massa

corporal entre 18,5 e 35 Kg/m². Foram excluídos os doentes com um episódio hipoglicémico grave no último mês, com feocromocitoma ou insulinoma, com história de convulsões, medicados com betabloqueantes, indometacina, varfarina, ou anticolinérgicos. A taxa de sucesso foi definida como uma glucose plasmática igual ou superior a 70 mg/dL ou um aumento igual ou superior a 20 mg/dL em relação a glucose nadir (definida como a glucose mais baixa observada nos 10 minutos após a administração de glucagon), no prazo de 30 minutos após a administração de glucagon. A taxa de sucesso nos dois grupos de tratamento foi de 100% (IC95% 0,00 a 0,00). Uma análise não pré-especificada utilizando o método de Wald com correção contínua, mostrou uma diferença entre grupos de tratamento de 0,00% (IC95% -1,52 a 1,52). Assim, o estudo não demonstrou benefício adicional de glucagon intranasal em relação a glucagon intramuscular, em relação ao efeito do tratamento na taxa de sucesso. Também não mostrou benefício adicional em relação ao comparador, em termos de mortalidade, hospitalizações, recurso a Serviço de Urgência, ou sucesso clínico da terapêutica.

Na população pediátrica, o estudo IGBB foi um estudo multicêntrico (7 centros dos EUA e Canadá), aleatorizado, aberto, de não inferioridade, que incluiu 48 doentes com idades entre 4 e 17 anos, com diabetes de tipo 1 com pelo menos 1 anos de evolução, que foram divididos em 3 grupos etários (4 a <8 anos; 8 a <12 anos; 12 a >17 anos). Nos dois primeiros grupos etários, os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem glucagon intranasal (n= 12) ou glucagon intramuscular, numa dose adaptada ao peso (N= 6), e avaliou a proporção de doentes com sucesso do tratamento. No grupo dos 12 aos 17 anos, os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem glucagon intranasal na dose de 3 mg (n= 6) ou glucagon intramuscular, na dose de 1 miligrama (N= 6), e avaliou a proporção de doentes com sucesso do tratamento. No grupo dos 12 aos 17 anos, o estudo teve um desenho cruzado, com duas visitas separadas por 4 semanas, tendo recebido os doentes, nesta segunda visita, a medicação que o outro grupo recebeu na primeira visita. O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido definida em 10%. Os dados comparativos na população pediátrica (4 aos 17 anos) mostram resultados sobreponíveis aos observados na população adulta, não mostrando diferenças em termos de eficácia e segurança entre a dose de 2 mg e a dose de 3 mg de glucagon intranasal.

Na população adulta (estudos I8-MC-IGBC e I8-MC-IGBI), os sintomas de hipoglicémia foram avaliados pela Escala de Hipoglicémia de Edimburgo quando a glicémia era inferior a 75 e a 60, e no t15, t30, t45, e t60. A escala de hipoglicémias de Edimburgo inclui 13 sintomas categorizados em 3 subescalas: disfunção cognitiva, neuroglicopénia, e sintomas autonómicos. A pontuação total máxima é de 91

pontos, e as pontuações máximas das subescalas são 42 para a disfunção cognitiva, 28 para a neuroglicopénia, e 21 para os sintomas autonómicos. Não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento em nenhum dos pontos temporais. De salientar que se trata de valores de p nominais que não foram ajustados para multiplicidade, pelo que estes resultados não podem ser usados para inferir o efeito do tratamento.

Na população pediátrica, as características basais dos doentes são descritas para cada uma das três coorte etárias (4 a <8 anos; 8 a <12 anos; 12 a >17 anos), mas não são descritas para os grupos em comparação (glucagon intranasal vs glucagon intramuscular). Assim, não foi possível avaliar eventuais diferenças entre grupos de tratamento que fossem modificadores de efeito relevantes. Adicionalmente, nesta população, os eventos adversos mais frequentes são reportados por grupo etário (4 a <8 anos; 8 a <12 anos; 12 a >17 anos), incluindo cada grupo etário um pequeno número de eventos adversos, o que dificulta a interpretação dos resultados. Assim, nesta população, não foi possível comparar, de forma confiável, os eventos adversos entre grupos de tratamento.

Das seis medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, apenas foi possível avaliar o efeito do tratamento numa medida de resultado (sucesso laboratorial da terapêutica). De salientar, que não foi possível avaliar o efeito do tratamento sobre nenhuma das medidas de resultado mais relevantes (hospitalizações, recurso a Serviço de Urgência, ou sucesso clínico da terapêutica).

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão avaliou o benefício adicional de glucagon pó nasal *“para tratamento da hipoglicemia grave em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus”*.

A Comissão concluiu que, na população tratada com insulina, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de glucagon intranasal em relação a glucagon intramuscular. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 14.º, n.º2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Na subpopulação 2 (doentes adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus tratados com insulina), e em termos de eficácia comparativa, foram submetidos 2 estudos na população adulta (I8R-MC-IGBI e I8-MC-IGBC) e um estudo na população pediátrica (IGBB), em que glucagon intranasal mostrou não inferioridade em relação a glucagon intramuscular em termos de taxa de sucesso, mas não mostrou superioridade, ou seja, não demonstrou benefício adicional. Também não mostrou benefício adicional em relação ao comparador, em termos de mortalidade, hospitalizações, recurso a Serviço de Urgência, ou sucesso clínico da terapêutica.

Na subpopulação 1 (doentes adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus tratados com antidiabéticos não insulínicos) não foi possível avaliar como é que glucagon intranasal se compara com glucagon intramuscular, pelo que a Comissão recomenda que glucagon intranasal não seja participado nesta subpopulação.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de minimização de custos, tendo resultado uma redução de preço face ao comparador selecionado, o que originou um pedido de redução de preço face ao inicialmente apresentado pelo Titular de AIM em sede de avaliação económica.

Não tendo o Titular de AIM aceite o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, solicitou o arquivamento do pedido de participação, o qual foi aceite.

11. Conclusões

A Comissão avaliou o benefício adicional de glucagon pó nasal “para tratamento da hipoglicemia grave em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus”.

A Comissão concluiu que, na população tratada com insulina, não foi demonstrado benefício adicional de glucagon intranasal em relação a glucagon intramuscular. Contudo, a Comissão ficou convencida do

efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 14.º, n.º2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Na subpopulação 2 (doentes adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus tratados com insulina), e em termos de eficácia comparativa, foram submetidos 2 estudos na população adulta (I8R-MC-IGBI e I8-MC-IGBC) e um estudo na população pediátrica (IGBB), em que glucagon intranasal mostrou não inferioridade em relação a glucagon intramuscular em termos de taxa de sucesso, mas não mostrou superioridade, ou seja, não demonstrou benefício adicional. Também não mostrou benefício adicional em relação ao comparador, em termos de mortalidade, hospitalizações, recurso a Serviço de Urgência, ou sucesso clínico da terapêutica.

Na subpopulação 1 (doentes adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 4 anos com diabetes mellitus tratados com antidiabéticos não insulínicos) não foi submetida evidência que permitisse avaliar como é que glucagon intranasal se compara com glucagon intramuscular, pelo que a Comissão recomenda que glucagon intranasal não seja participado nesta subpopulação.

No entanto, em sede de avaliação económica, e após não ter demonstrado vantagem económica, o processo foi arquivado a pedido do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Glucagon). INFARMED IP. Versão 1.0. 25/03/2022
2. Clinical Study Report. Efficacy and safety of intranasal glucagon for treatment of insulin induced hypoglycemia in adults with diabetes (IGBC). 29 September 2015
3. Clinical Study Report. Comparison of glucagon administered by either the nasal or intramuscular routes in adult patients with type 1 diabetes mellitus during controlled insulin-induced hypoglycemia (IGBI). 26 March 2018
4. Clinical Study Report. Assessment of intranasal glucagon in children and adolescents with type 1 diabetes (IGBB). 29 September 2015

5. Sherr JL et al. Gucagon nasal powder: a promising alternative to intramuscular glucagon in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: 555-562