

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

OZEMPIC (SEMAGLUTIDO)

Tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada com IMC inferior a 35 kg/m², como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 2ª e 3ª linhas terapêuticas.

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

29/01/2026

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/01/2026

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Semaglutido

Nome do medicamento: Ozempic

Apresentações:

- Solução injetável em caneta pré-cheia (1 unidades de 1.5 ml), doseada a 0.25 mg/0.19 ml, registo nº 5755624;
- Solução injetável em caneta pré-cheia (1 unidades de 1.5 ml), doseada a 0.5 mg/0.37 ml, registo nº 5755632;
- Solução injetável em caneta pré-cheia (1 unidades de 3 ml), doseada a 1 mg/0.74 ml, registo nº 5755640.

Estatuto quanto à dispensa: MSRM

Titular da AIM: Novo Nordisk, A/S

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AS QUAIS FOI SOLICITADA AVALIAÇÃO: Tratamento de adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlada com IMC inferior a 35 kg/m², como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 2ª e 3ª linhas terapêuticas.

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlada com IMC igual ou superior a 30 kg/m² ou risco elevado de doença cardiovascular, como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 2ª e 3ª linhas terapêuticas.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Ozempic (Semaglutido) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento de adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlada com IMC inferior a 35 kg/m², como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 2ª e 3ª linhas terapêuticas.

Face aos comparadores metformina + sulfoniureias (SU)/liraglutido/exenatido de libertação prolongada ou iSGLT2, em 2ª linha terapêutica, e metformina + 2 antidiabéticos de diferente classe

(SU/liraglutido/exenatido de libertação prolongada / iSGLT2/ iDPP-4/ tiazolidinediona (TZD)/ alfa glicosidase ou insulina), em 3ª linha terapêutica, o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No seguimento da avaliação farmacoterapêutica, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Em sede de negociação, a utilização deste medicamento foi restrita aos doentes com IMC igual ou superior a 30 Kg/m² ou risco elevado de doença cardiovascular.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A diabetes tipo 2 é uma doença metabólica progressiva caracterizada principalmente pelo metabolismo anormal da glicose. A sua fisiopatologia caracteriza-se por hiperglicemia crónica causada pela resistência à insulina no tecido periférico, pela produção reduzida de insulina nas células β pancreáticas e pelo aumento da libertação hepática de glicose. Trata-se de uma doença cuja patogénese é heterogénea e envolve vários fatores causais como ambientais, de estilo de vida e genéticos. Todos esses fatores contribuem para a hiperglicemia crónica que, se não for tratada, está associada à falência das células β e ao aumento do risco de complicações micro e macrovasculares no longo prazo. O controlo glicémico a longo prazo é assim fundamental para a gestão da diabetes tipo 2 para prevenir/retardar a progressão da falência das células β e reduzir o risco de complicações associadas à diabetes tipo 2.

De acordo com os dados da 10ª edição do relatório “Diabetes – Factos e Números”, publicado pelo Observatório Nacional da Diabetes da Sociedade Portuguesa de Diabetes, em 2021 a prevalência estimada da diabetes na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,8 milhões de indivíduos) foi de 14,1%, isto é, cerca de 1,1 milhões de portugueses neste grupo etário tem diabetes. Em termos de composição da taxa de prevalência da diabetes, em 56% dos indivíduos esta já havia sido diagnosticada e em 44% ainda não tinha sido diagnosticada. Verifica-se ainda a existência de uma diferença estatisticamente significativa na prevalência da diabetes entre os homens e as mulheres e mais de um quarto das pessoas entre os 60-79 anos tem diabetes. De acordo com o relatório acima referido, em 2021 estima-se a existência de 680 novos casos de diabetes por cada 100.000 habitantes. Na última década, em média, foram diagnosticados anualmente 670 novos casos de diabetes por cada 100.000 residentes em Portugal Continental. Não há dados fidedignos sobre a prevalência diferenciada entre diabetes tipo 1 e tipo 2, calculando-se geralmente que a diabetes tipo 2 representará entre 90 a 95% da população com diabetes de cada país.

Em Portugal, em 2021, calcula-se que a diabetes tenha representado 9% da despesa da saúde (1% do PIB), distribuídos pelos custos com a medicação, material de autovigilância, internamentos e tratamentos das complicações, e programa das bombas de insulina. 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. Na última década verificou-se uma

diminuição significativa do número de anos potenciais de vida perdida por diabetes *mellitus* em Portugal (-34%). Contudo, em 2020 (último ano de informação disponível), a diabetes representou perto de oito anos de vida perdida por cada óbito por diabetes na população com idade inferior a 70 anos. Apesar do ligeiro decréscimo da representatividade da diabetes nas causas de morte em Portugal, esta patologia continua a assumir um papel significativo nas causas de morte, tendo estado na origem de 3,3% dos óbitos ocorridos em 2020 (último ano de informação disponível).

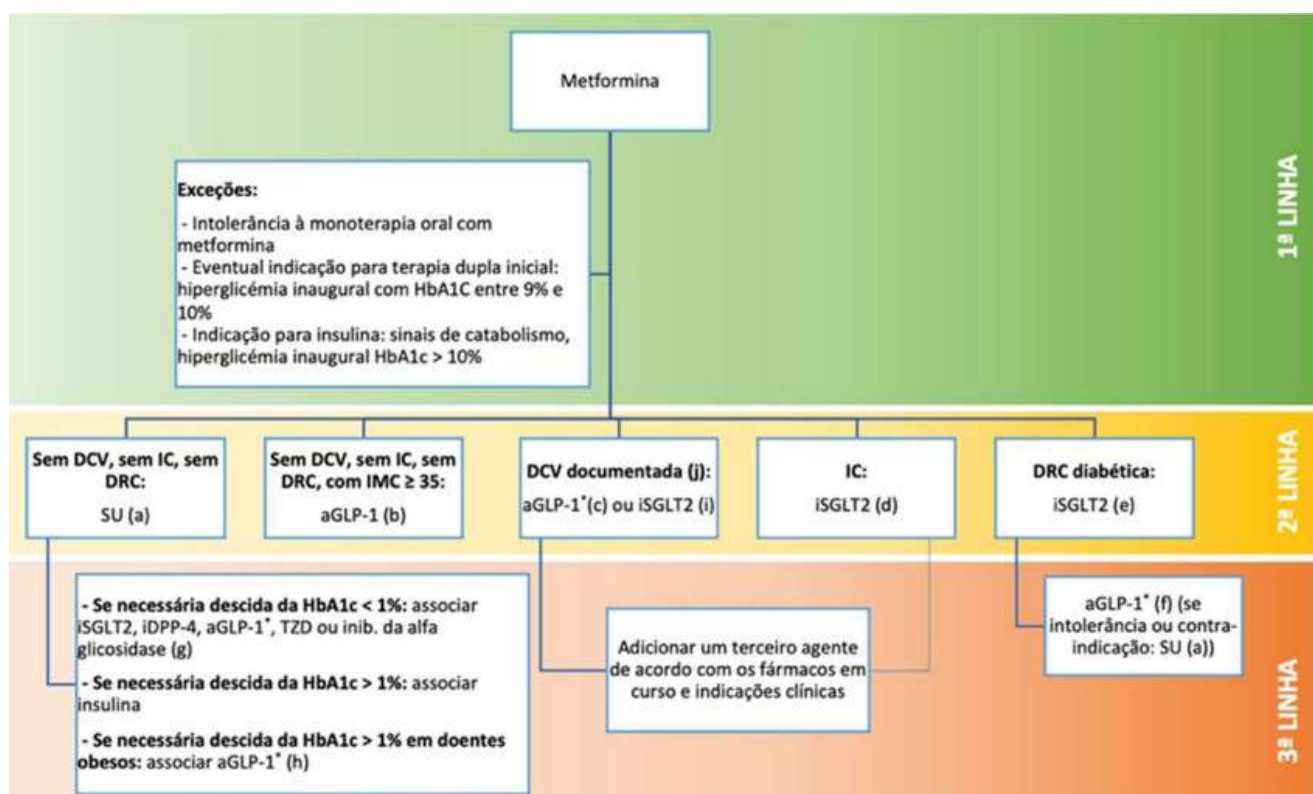
2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O semaglutido é um análogo do GLP-1, atuando como agonista dos recetores de GLP-1 a que se liga seletivamente e ativa o recetor de GLP-1, o alvo para GLP-1 nativo.

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 glucagom 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 glucagom.

O semaglutido reduz o peso corporal e a massa de gordura corporal através da diminuição da necessidade de aporte de energia, o que envolve uma redução geral do apetite. Além disso, o semaglutido reduz a preferência por alimentos ricos em gordura.

De acordo com as Recomendações para a Terapêutica Farmacológica da Hiperglicemia na Diabetes mellitus tipo 2 da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, de março de 2022, encontra-se preconizado o seguinte tratamento para 2ª e 3ª linhas terapêuticas:



a) Opção preferencial pela gliclazida. Considerar glimepirida.

b) Opção preferencial pelo liraglutido, exenatido de libertação prolongada, semaglutido e dulaglutido. Se intolerância ao análogo do GLP-1, optar por inibidor do SGLT2.

c) Opção preferencial pelo liraglutido.

d) Opção preferencial pela dapagliflozina, empagliflozina.

e) Opção preferencial para dapagliflozina, canagliflozina e eventualmente empagliflozina.

f) Opção preferencial pelo dulaglutido; eventualmente liraglutido.

g) Para os inibidores da DPP-4 considerar: ausência de vantagem cardiovascular (sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina); ausência de vantagem microvascular (linagliptina). Para a pioglitazona considerar ausência de vantagem cardiovascular ou microvascular. Considerar inexistência de estudos para os inibidores da alfa glicosidase. Por similitude de mecanismo de ação, não associar TZD a SU, nem associar análogo da GLP-1 com inibidor da DPP-4;

h) Adaptado da NICE *guideline* NG28, atualizada a 2021, e tendo em conta o ensaio LEADER.

i) Opção preferencial pela empagliflozina.

j) Numa população de utentes com DCV estabelecida, os inibidores do SGLT2 estão associados a menor risco de mortalidade por qualquer causa e de internamento por IC quando diretamente comparados com os análogos do GLP-1. Por sua vez, os análogos do GLP-1 associam-se a um menor risco de AVC não fatal.

SU- sulfonilureia; iDPP-4 - inibidor da dipeptidil peptidase 4; iSGLT2 - inibidor do co-transportador de sódio e glucose 2; aGLP-1 - agonista do recetor do peptídeo-1 similar ao glucagon; DCV - doença cardiovascular; IC - insuficiência cardíaca; DRC - Doença Renal Crónica; AVC - acidente vascular cerebral; HbA1C - hemoglobina glicosilada; TZD – tiazolidinediona.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de semaglutido (Ozempic) na indicação “para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada com IMC inferior a 35 kg/m², como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 2ª e 3ª linhas terapêuticas.”

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para a avaliação de semaglutido.

Tabela 1- Indicação, intervenção e comparadores

População	Intervenção	Comparadores
Adultos com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 insuficientemente controlada com IMC inferior a 35 kg/m ² , como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 2ª linha terapêutica.	Semaglutido + Metformina	Metformina + SU/liraglutido/exenatido de liberação prolongada/iSGLT2
Adultos com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 insuficientemente controlada com IMC inferior a 35 kg/m ² , como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 3ª linha terapêutica.	Semaglutido + Metformina + 1 ADO de diferente classe: SU/ iSGLT2/ iDPP-4/ TZD/ alfa glicosidase + - Insulina	Metformina + 2 ADO de diferente classe: SU/liraglutido/exenatido de liberação prolongada / iSGLT2/ iDPP-4/ TZD/ alfa glicosidase +/- Insulina

Termos de comparação

Tabela 2. Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose inicial é de 0,25 mg de semaglutido uma vez por semana. Após 4 semanas, a dose deve ser aumentada para 0,5 mg uma vez por semana. Após, pelo menos, 4 semanas com uma dose de 0,5 mg uma vez por semana, a dose pode ser aumentada para 1 mg uma vez por semana para melhorar o controlo glicémico. Após, pelo menos, 4 semanas com uma dose de 1 mg uma vez por semana, a dose pode ser aumentada para 2 mg uma vez por semana para melhorar o controlo glicémico. Não são recomendadas doses semanais superiores a 2 mg. Quando o semaglutido é adicionado à terapêutica já existente com metformina e/ou tiazolidinediona ou com inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2), a dose de metformina e/ou tiazolidinediona ou de inibidores SGLT2 já a ser administrada pode continuar sem alterações. Quando semaglutido é adicionado à terapêutica já existente com sulfonilureia ou insulina, deve ser tida em consideração uma redução da dose de sulfonilureia ou de insulina, para reduzir o risco de hipoglicemia. A auto monitorização da glicemia não é necessária para ajustar a dose de semaglutido mas é necessária para ajustar a dose de sulfonilureia e de insulina, particularmente quando o tratamento com semaglutido é iniciado e se reduz a dose de insulina. É recomendada uma abordagem faseada para redução da dose de insulina. O semaglutido deve ser administrado uma vez por semana a qualquer hora do dia, com ou sem refeições, apenas por via subcutânea no abdómen, na coxa ou no braço. O local da injeção pode ser alterado sem ajuste da dose.
----------------------	--------------------------	--

	Medicamento comparador	NOTA: Dada a variabilidade de opções terapêuticas (inclusive co-formulações entre diferentes classes terapêuticas e formulações de libertação modificada) apenas se indica a posologia para as diferentes classes de AD por DCI incluídos nas Recomendações para a Terapêutica Farmacológica da Hiperglicemia na Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica de março de 2022. Por similitude de mecanismo de ação, não associar TZD a SU, nem associar análogo da GLP-1 com inibidor da DPP-4. A metformina dado fazer parte da intervenção não foi considerada neste campo. SU: Gliclazida – A dose diária oral preconizada varia entre 30 e 120 mg uma vez ao dia. A dose máxima recomendada é de 120 mg/dia. DDD: 60 mg Glimepirida – A dose diária oral preconizada varia entre 1 e 4 mg uma vez ao dia. A dose máxima recomendada é de 6 mg/dia. DDD: 2 mg aGLP-1: Liraglutido – a dose inicial é de 0,6 mg de liraglutido por dia. Após, pelo menos, uma semana, a dose deve ser aumentada para 1,2 mg. É esperado que alguns doentes beneficiem de um aumento da dose de 1,2 mg para 1,8 mg e, com base na resposta clínica, após, pelo menos, uma semana, a dose pode ser aumentada para 1,8 mg para melhorar o controlo glicémico. Não são recomendadas doses diárias superiores a 1,8 mg. Deve ser administrado uma vez por dia a qualquer hora do dia, com ou sem refeições, apenas por via subcutânea no abdómen, na coxa ou no braço. O local da injeção pode ser alterado sem ajuste da dose. DDD: 1.5 mg Exenatido de libertação prolongada - A dose recomendada é de 2 mg de exenatido, uma vez por semana a qualquer hora do dia, com ou sem refeições, apenas por via subcutânea no abdómen, coxa, ou parte superior e posterior do braço. DDD: 0,286 mg. iSGLT2: Empagliflozina – A dose diária oral preconizada varia entre 10 e 25 mg uma vez ao dia. A dose máxima recomendada é de 25 mg/dia. DDD: 17.5 mg. Dapagliflozina – A dose diária oral preconizada é de 10 mg uma vez ao dia. A dose máxima recomendada é de 10 mg/dia. DDD: 10 mg. Canagliflozina – A dose diária oral preconizada varia entre 100 e 300 mg uma vez ao dia. A dose máxima recomendada é de 300 mg/dia. DDD: 200 mg. iDPP-4: Sitagliptina – A dose diária oral preconizada é de 100 mg uma vez ao dia. A dose máxima recomendada é de 100 mg/dia.
--	-------------------------------	--

Ozempic (Semaglutido)

		Saxagliptina – A dose diária oral preconizada é de 5 mg uma vez ao dia. A dose máxima recomendada é de 5 mg/dia. Alogliptina – A dose diária oral preconizada é de 25 mg uma vez ao dia. A dose máxima recomendada é de 25 mg/dia. Linagliptina – A dose diária oral preconizada é de 5 mg uma vez ao dia. A dose máxima recomendada é de 5 mg/dia. TZD: Pioglitazona – A dose diária oral preconizada varia entre 15 e 45 mg uma vez ao dia. A dose máxima recomendada é de 45 mg/dia. DDD: 30 mg Alfa glicosidase: Acarbose – A dose diária oral preconizada varia entre 50 e 100 mg três vezes ao dia. A dose máxima recomendada é de 300 mg/dia. DDD: 300 mg Insulina: <i>vide</i> norma clínica da DGS nº 025/2011 atualizada a 27/01/2014 - Insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2. Insulina isofânica (NPH)– DDD: 40U; Insulina glargina – DDD: 40U; Insulina detemir – DDD: 40U; Insulina degludec – DDD: 40U.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3. Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade (todas as causas e cardiovascular)	9	Crítica
Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (medida por escala validada)	9	Crítica
Morbilidade relacionada com a diabetes	8	Crítica
Controlo glicémico	6	Importante
Alterações no peso corporal	6	Importante
Alterações na pressão arterial	6	Importante
Hospitalizações	6	Importante
Alterações nos lípidos	5	Importante
Mortalidade relacionada com o fármaco	9	Crítica
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Incidência de cancro	8	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica
Hipoglicemias sintomáticas	7	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Foram submetidos os seguintes estudos:

1. Duas meta-análises em rede (*network-meta analysis*, NMAs) que avaliaram a eficácia comparativa versus iSGLT-2 em doentes com DT2 inadequadamente controlada com metformina em monoterapia (2ª linha) e em doentes inadequadamente controlados com 1 a 2 antidiabéticos orais (3ª linha). Estas foram realizadas em 2017, não tiveram em conta o PICO definido e não foram atualizadas para garantir a inclusão todos os estudos relevantes. Foi considerada apenas a meta-análise em rede para os doentes em 3ª linha, uma vez que a segunda linha não incluía um dos estudos de interesse, o SUSTAIN 8 (uma comparação direta de semaglutido com canagliflozina). No entanto, a meta-análise de doentes tratados em 3ª linha, não individualizava o grupo de doentes com IMC < 35 em cada estudo (população de interesse da avaliação).

2. Estudos do programa de desenvolvimento do semaglutido, que compararam diretamente semaglutido com os comparadores referidos. Os seguintes estudos foram considerados relevantes:

- Estudo SUSTAIN 10 (semaglutido 1,0mg vs. liraglutido 1,2mg; subgrupo IMC < 35 kg/m²): representativo de doentes em tratamento de 2ª (vs. Metformina + liraglutido) ou 3ª linha terapêutica (vs. Metformina + SU + liraglutido);
- Estudo SUSTAIN 3 (semaglutido 1,0mg vs. exenatido 2,0mg ER; subgrupo IMC < 35 kg/m²): representativo de doentes em tratamento de 2ª (vs. Metformina + Exenatido ER) ou 3ª linha terapêutica (vs. Metformina + SU + Exenatido ER);
- Estudo SUSTAIN 8 (semaglutido 1,0mg vs. canagliflozina 300 mg; subgrupo IMC < 35 kg/m²): representativo de doentes em tratamento de 2ª linha terapêutica (vs. Metformina + iSGLT2);
- Estudo SUSTAIN 4 (semaglutido 0,5/1,0mg vs. insulina glargina 100U; subgrupo IMC < 35 kg/m²): representativo de doentes em tratamento de 3ª linha terapêutica (vs. Metformina + SU + Insulina);
- Estudo SUSTAIN 11 (semaglutido 1,0mg vs. insulina aspártico 100U; subgrupo IMC < 35 kg/m²): representativo de doentes em tratamento de 3ª linha terapêutica (vs. Metformina + Insulina aspártico).

Foram utilizados os dados individuais dos doentes incluídos nos vários estudos, para estabelecer as populações de interesse, nomeadamente individualizando a linha terapêutica e o IMC de interesse, o que originou uma redução significativa do número de doentes incluídos em cada análise.

Estudo SUSTAIN 10¹

O ensaio clínico SUSTAIN 10, com 30 semanas de duração, avaliou a eficácia e segurança comparativas de semaglutido vs. liraglutido, numa população de doentes com DT2 insuficientemente controlada com 1-3 ADO.

Os principais critérios de inclusão foram:

- HbA1c entre 7,0% e 11,0%;
- Tratamento estável com 1-3 ADO por ≥ 90 dias antes da data da triagem, podendo incluir metformina (em dose ≥ 1.500 mg ou na dose máxima tolerada), SU e/ou iSGLT-2 (ambos em dose $\geq$ a metade do máximo indicado de acordo com a indicação aprovada no local do ensaio, ou na dose máxima tolerada). Foi requerida a manutenção desta terapêutica ao longo do estudo.

Os doentes elegíveis foram aleatorizados através de um sistema de *Interactive Web Response System* (IWRS) na proporção 1:1 para um dos seguintes braços de tratamento:

- semaglutido: 1,0 mg, via subcutânea (SC), uma administração semanal;
- liraglutido: 1,2 mg, via SC, uma administração diária.

Os doentes foram estratificados em função do tratamento farmacológico concomitante com SU e iSGLT-2 (SU $\pm$ metformina vs. iSGLT-2 $\pm$ metformina vs. SU + iSGLT2 $\pm$ metformina vs. metformina em monoterapia).

O estudo compreendeu um período de tratamento de 30 semanas (que incluiu um período de aumento de dose de 8 semanas no braço semaglutido e de 1 semana no braço liraglutido), seguido de um período de seguimento de 5 semanas (Figura 1).

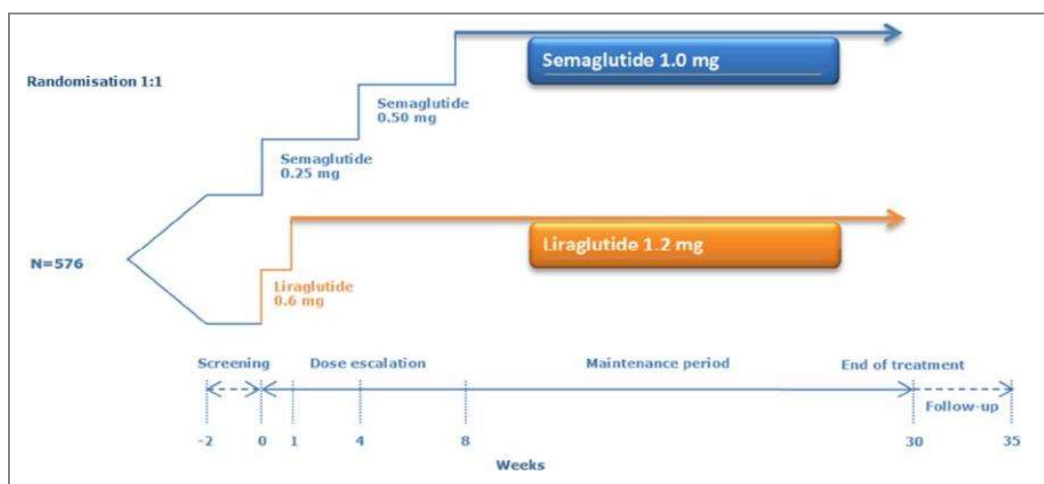


Figura 1. SUSTAIN 10: Desenho do estudo.

A medida de resultado primária consistiu na variação média de HbA1c às 30 semanas face à linha de base e a medida de resultado secundária confirmatória consistiu na variação média do peso corporal durante o mesmo período.

O tamanho da amostra foi calculado de forma a obter um poder mínimo de 90% para testar a não-inferioridade e superioridade de semaglutido vs. liraglutido na medida de resultado primária, bem como a superioridade de semaglutido vs. liraglutido na medida de resultado secundária confirmatória.

A análise de eficácia incluiu todos os doentes aleatorizados (*intent-to-treat* [ITT]), enquanto a análise de segurança incidiu na população que recebeu, pelo menos, uma dose dos fármacos em estudo. O protocolo define também vários períodos de observação, tendo sido selecionado, como cenário-base para as análises de eficácia, o período *on-treatment without rescue medication*, que exclui as observações efetuadas após início da terapêutica de resgate.

As características clínico-demográficas basais (n=577) no estudo SUSTAIN 10 estavam distribuídas de forma equiparável entre os braços de tratamento (Tabela 4). A duração média da doença antes de iniciar o ensaio variou entre os 8,9 e 9,6 anos. Na linha de base e em média, os doentes dos braços semaglutido e liraglutido apresentaram uma HbA1c de 8,2% e 8,3% (respetivamente) e um IMC médio de 33,7 kg/m². No entanto, 202 doentes (35%) incluídos no estudo apresentavam um IMC ≥ 35 . Relativamente à terapêutica concomitante, verificou-se uma distribuição similar de doentes a efetuar as diferentes classes farmacológicas entre braços de tratamento, com uma diferença máxima de 2,8%. Neste âmbito,

36,6% (n=211) dos doentes efetuavam tratamento com metformina em monoterapia e 35,2% (n=203) efetuavam metformina em associação com uma SU.

Não foi submetida uma tabela com as características dos doentes após seleção dos doentes por linha terapêutica e IMC, pelo que não é possível concluir se as características dos doentes se mantinham equilibradas em ambos os braços do estudo.

Tabela 4. SUSTAIN 10: características clínico-demográficas basais.

	Semaglutido 1,0 mg N=290	Liraglutido 1,2 mg N=287
Idade média (DP)	60,1 (10,5)	58,9 (10,0)
Doentes do sexo masculino, n (%)	160 (55,2)	167 (58,2)
Duração de diabetes média, em anos (DP)	9,6 (6,1)	8,9 (5,7)
HbA1c média, % (DP)	8,2 (0,9)	8,3 (1,0)
GPJ média, mmol/L (DP)	9,8 (2,3)	9,9 (2,5)
Peso médio, kg (DP)	96,6 (21,0)	97,2 (21,7)
IMC médio, kg/m ² (DP)	33,7 (6,6)	33,7 (7,0)
Medicação antidiabética à data da triagem, n (%)		
Biguanidas	279 (96,2)	268 (93,4)
Sulfonilureias	136 (46,9)	134 (46,7)
iSGLT-2	73 (25,2)	69 (24,0)
iDPP-4	0	1 (0,3)
Outros fármacos redutores da GP	1 (0,3)	0

DP: Desvio-padrão; GP: Glicose no plasma; GPJ: Glicose no plasma em jejum; HbA1c: Hemoglobina glicada; iDPP-4: Inibidor da dipeptidil peptidase 4; IMC: Índice de massa corporal; iSGLT-2: Inibidor do co-transportador de sódio-glicose 2.

Neste estudo ficou provada a não inferioridade de semaglutido 1.0 mg comparado com liraglutido 1.2 mg na medida de resultado primária, para a população global incluída no estudo. Adicionalmente, foi provada a superioridade de semaglutido 1.0 mg comparado com liraglutido 1.2 mg na redução da HbA1c em relação à linha de base. Ficou também provada a superioridade de semaglutido 1.0 mg comparado com liraglutido 1.2 mg na redução de peso em relação à linha de base.

São apresentados em seguida os resultados tendo em conta a linha terapêutica e o IMC dos doentes.

Eficácia – 2ª linha terapêutica

Controlo glicémico

Às 30 semanas, a variação média face à linha de base em HbA1c foi de -1,7% no braço semaglutido 1,0 mg e de -1,0% no braço liraglutido 1,2 mg. A diferença média estimada vs. liraglutido 1,2 mg foi de -0,69% (IC 95%: -0,94 a -0,44). Adicionalmente, o tratamento com semaglutido 1,0 mg esteve associado a uma possibilidade 5 vezes superior de alcançar um valor de HbA1c $\leq$ 6,5% ([*odds ratio*, OR]=5,51; IC 95%: 2,37 a 12,79) e a uma possibilidade mais de 12 vezes superior de alcançar um valor de HbA1c $<$ 7,0% (OR=12,29; IC 95%: 3,64 a 41,44) (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5. SUSTAIN 10: Redução na HbA1c (2ª linha)

1: HbA1c - primary statistical analysis - full analysis set - NN9535-4339 - BMI<35 and metformin only

	FAS	N	Nw30	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	69	50	6.3	0.09		
Lira 1.2 mg	287	70	60	6.9	0.09		
Change from baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	69	50	-1.7	0.09		
Lira 1.2 mg	287	70	60	-1.0	0.09		
Treatment difference at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg - Lira 1.2 mg				-0.69		[-0.94 ; -0.44]	<.0001
HbA1c (mmol/mol)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	69	50	44.8	0.98		
Lira 1.2 mg	287	70	60	52.4	0.97		
Change from baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	69	50	-18.8	0.98		
Lira 1.2 mg	287	70	60	-11.2	0.97		
Treatment difference at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg - Lira 1.2 mg				-7.57		[-10.28 ; -4.86]	<.0001

Tabela 6. SUSTAIN 10: Doentes que atingiram HbA1c alvo após 30 semanas de tratamento (2ª linha)

4: Subjects achieving HbA1c targets after 30 weeks of treatment - statistical analysis - full analysis set - nn9535-4339 - bmi<35 and metformin only

	FAS	N	R	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c ≤6.5% (AACE)							
Estimated odds at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	69	69	51	2.94	0.95		
Lira 1.2 mg	70	70	24	0.53	0.15		
Estimated odds ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				5.51		[2.37 ; 12.79]	<.0001
HbA1c <7.0% (ADA)							
Estimated odds at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	69	69	63	13.86	7.77		
Lira 1.2 mg	70	70	36	1.13	0.31		
Estimated odds ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				12.29		[3.64 ; 41.44]	<.0001

Alterações no peso corporal

Às 30 semanas, a variação média face à linha de base no peso corporal foi de -6,4 kg (-7,4%) no braço semaglutido 1,0 mg e de -2,1 kg (-2,3%) no braço liraglutido 1,2 mg. A diferença média estimada vs. liraglutido 1,2 mg foi de -4,30 kg (IC 95%: -5,75 a -2,86). (Tabela 7).

Tabela 7. SUSTAIN 10: Peso corporal (2ª linha)

2: Body weight (kg) - statistical confirmatory analysis - full analysis set - NN9535-4339 - BMI<35 and metformin only

	FAS	N	Nw30	Estimate	SE	95% CI	p-value
Body Weight (kg)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	69	51	82.0	0.54		
Lira 1.2 mg	287	70	62	86.3	0.51		
Change from baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	69	51	-6.4	0.54		
Lira 1.2 mg	287	70	62	-2.1	0.51		
Treatment difference at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg - Lira 1.2 mg				-4.30		[-5.75 ; -2.86]	<.0001

Alterações na pressão arterial

Às 30 semanas, não foi observada uma diferença significativa entre tratamentos (diferença média estimada = -2,2 mmHg; IC 95%: -6,5 a 2,1) para a pressão arterial sistólica, assim como na pressão arterial diastólica não se detetou diferença significativa entre tratamentos (diferença média estimada = -0,5 mmHg; IC 95%: -3,3 a 2,2). (Tabela 8).

Tabela 8. SUSTAIN 10: Pressão arterial sistólica e diastólica (2ª linha)

11: Blood pressure - statistical analysis - full analysis set - NN9535-4339 - BMI<35 and metformin only

	FAS	N	Nw30	Estimate	SE	95% CI	p-value
Systolic Blood Pressure (mmHg)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	69	51	130.7	1.6		
Lira 1.2 mg	287	70	62	133.0	1.5		
Change from baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	69	51	-5.1	1.6		
Lira 1.2 mg	287	70	62	-2.8	1.5		
Treatment difference at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg - Lira 1.2 mg				-2.2		[-6.5 ; 2.1]	0.3110
Diastolic Blood Pressure (mmHg)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	69	51	79.6	1.0		
Lira 1.2 mg	287	70	62	80.1	0.9		
Change from baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	69	51	-1.9	1.0		
Lira 1.2 mg	287	70	62	-1.4	0.9		
Treatment difference at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg - Lira 1.2 mg				-0.5		[-3.3 ; 2.2]	0.6971

Alterações nos lípidos

No que diz respeito à análise do perfil lipídico às 30 semanas, verificou-se uma redução superior face à linha de base com semaglutido 1,0 mg face a liraglutido 1,2 mg nos níveis de triglicéridos, mas não para os restantes parâmetros analisados, nomeadamente colesterol total, colesterol HDL e LDL. (Tabelas 9-12)

Tabela 9. SUSTAIN 10: Colesterol Total (2ª linha)

7: Total cholesterol - statistical analysis - full analysis set - NN9535-4339 - BMI<35 and metformin only

	FAS	N	Nw30	Estimate	SE	95% CI	p-value
Total Cholesterol Serum (mmol/L)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	4.19	0.096		
Lira 1.2 mg	287	70	62	4.35	0.093		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	0.94	0.02		
Lira 1.2 mg	287	70	62	0.98	0.02		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				0.96		[0.90 ; 1.02]	0.2250
Total Cholesterol Serum (mg/dL)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	161.6	3.7		
Lira 1.2 mg	287	70	62	167.9	3.6		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	0.94	0.02		
Lira 1.2 mg	287	70	62	0.98	0.02		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				0.96		[0.90 ; 1.02]	0.2250

Tabela 10. SUSTAIN 10: Colesterol HDL (2ª linha)

8: HDL-cholesterol - statistical analysis - full analysis set - NN9535-4339 - BMI<35 and metformin only

	FAS	N	Nw30	Estimate	SE	95% CI	p-value
HDL Cholesterol Serum (mmol/L)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	1.20	0.022		
Lira 1.2 mg	287	70	62	1.16	0.019		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	1.02	0.02		
Lira 1.2 mg	287	70	62	0.99	0.02		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				1.03		[0.98 ; 1.08]	0.2150
HDL Cholesterol Serum (mg/dL)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	46.2	0.9		
Lira 1.2 mg	287	70	62	44.8	0.8		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	1.02	0.02		
Lira 1.2 mg	287	70	62	0.99	0.02		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				1.03		[0.98 ; 1.08]	0.2150

Tabela 11. SUSTAIN 10: Colesterol LDL (2ª linha)

9: LDL-cholesterol - statistical analysis - full analysis set - NN9535-4339 - BMI<35 and metformin only

	FAS	N	Nw30	Estimate	SE	95% CI	p-value
LDL-cholesterol Serum (mmol/L)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	2.20	0.076		
Lira 1.2 mg	287	70	62	2.27	0.074		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	0.97	0.03		
Lira 1.2 mg	287	70	62	1.00	0.03		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				0.97		[0.88 ; 1.07]	0.5497
LDL-cholesterol Serum (mg/dL)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	85.0	2.94		
Lira 1.2 mg	287	70	62	87.5	2.85		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	0.97	0.03		
Lira 1.2 mg	287	70	62	1.00	0.03		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				0.97		[0.88 ; 1.07]	0.5497

Tabela 12. SUSTAIN 10: Triglicéridos (2ª linha)

10: Triglycerides - statistical analysis - full analysis set - NN9535-4339 - BMI<35 and metformin only

	FAS	N	Nw30	Estimate	SE	95% CI	p-value
Triglycerides Serum (mmol/L)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	1.39	0.080		
Lira 1.2 mg	287	70	62	1.63	0.088		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	0.76	0.04		
Lira 1.2 mg	287	70	62	0.89	0.05		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				0.86		[0.73 ; 1.00]	0.0494
Triglycerides Serum (mg/dL)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	123.8	7.2		
Lira 1.2 mg	287	70	62	144.8	7.9		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	68	51	0.76	0.04		
Lira 1.2 mg	287	70	62	0.89	0.05		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				0.86		[0.73 ; 1.00]	0.0494

Eficácia – 3ª linha terapêutica*Controlo glicémico*

Às 30 semanas, a variação média face à linha de base em HbA1c foi de -1,6% no braço semaglutido 1,0 mg e de -0,9% no braço liraglutido 1,2 mg. A diferença média estimada vs. liraglutido 1,2 mg foi de -0,62% (IC 95%: -0,81 a -0,42). Adicionalmente, o tratamento com semaglutido 1,0 mg esteve associado a uma possibilidade 4 vezes superior de alcançar um valor de HbA1c $\leq 6,5\%$ (OR=4,38; IC 95%: 2,22 a 8,65) e a uma possibilidade cerca de 5 vezes superior de alcançar um valor de HbA1c $< 7,0\%$ (OR=4,97; IC 95%: 2,52 a 9,81). (Tabela 13 e 14).

Tabela 13. SUSTAIN 10: HbA1c (3ª linha)

1: HbA1c - primary statistical analysis - full analysis set - NN9535-4339 - BMI<35 and additional OADs

	FAS	N	Nw30	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	117	98	6.7	0.07		
Lira 1.2 mg	287	119	100	7.3	0.07		
Change from baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	117	98	-1.6	0.07		
Lira 1.2 mg	287	119	100	-0.9	0.07		
Treatment difference at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg - Lira 1.2 mg				-0.62		[-0.81 ; -0.42]	<.0001
HbA1c (mmol/mol)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	117	98	49.6	0.76		
Lira 1.2 mg	287	119	100	56.3	0.79		
Change from baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	117	98	-17.0	0.76		
Lira 1.2 mg	287	119	100	-10.3	0.79		
Treatment difference at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg - Lira 1.2 mg				-6.72		[-8.86 ; -4.59]	<.0001

Tabela 14. SUSTAIN 10: Doentes que atingiram HbA1c alvo após 30 semanas de tratamento (3ª linha)

4: Subjects achieving HbA1c targets after 30 weeks of treatment - statistical analysis - full analysis set - nn9535-4339 - bmi<35 and additional OADs

	FAS	N	R	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c $\leq 6.5\%$ (AACE)							
Estimated odds at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	117	117	55	0.78	0.17		
Lira 1.2 mg	119	119	22	0.18	0.05		
Estimated odds ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				4.38		[2.22 ; 8.65]	<.0001
HbA1c $< 7.0\%$ (ADA)							
Estimated odds at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	117	117	85	3.15	0.81		
Lira 1.2 mg	119	119	49	0.63	0.14		
Estimated odds ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				4.97		[2.52 ; 9.81]	<.0001

Alterações no peso corporal

Às 30 semanas, a variação média face à linha de base no peso corporal foi de -4,7 kg (-5,6%) no braço semaglutido 1,0 mg e de -1,7 kg (-2,1%) no braço liraglutido 1,2 mg. A diferença média estimada vs. liraglutido 1,2 mg foi de -2,98 kg (IC 95%: -4,08 a -1,88). (Tabela 15).

Tabela 15. SUSTAIN 10: Peso corporal (3ª linha)

2: Body weight (kg) - statistical confirmatory analysis - full analysis set - NN9535-4339 - BMI<35 and additional OADs

	FAS	N	Nw30	Estimate	SE	95% CI	p-value
Body Weight (kg)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	117	99	81.1	0.40		
Lira 1.2 mg	287	119	102	84.1	0.39		
Change from baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	117	99	-4.7	0.40		
Lira 1.2 mg	287	119	102	-1.7	0.39		
Treatment difference at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg - Lira 1.2 mg				-2.98		[-4.08 ; -1.88]	<.0001

Alterações na pressão arterial

A avaliação efetuada às 30 semanas não revelou uma diferença significativa entre tratamentos para a variação da pressão arterial sistólica ou diastólica. (Tabela 16).

Tabela 16. SUSTAIN 10: Pressão arterial (3ª linha)

11: Blood pressure - statistical analysis - full analysis set - NN9535-4339 - BMI<35 and additional OADs

	FAS	N	Nw30	Estimate	SE	95% CI	p-value
Systolic Blood Pressure (mmHg)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	117	99	131.1	1.1		
Lira 1.2 mg	287	119	102	132.3	1.1		
Change from baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	117	99	-4.5	1.1		
Lira 1.2 mg	287	119	102	-3.3	1.1		
Treatment difference at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg - Lira 1.2 mg				-1.2		[-4.3 ; 1.9]	0.4520
Diastolic Blood Pressure (mmHg)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	117	99	78.0	0.7		
Lira 1.2 mg	287	119	102	79.4	0.7		
Change from baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	117	99	-2.0	0.7		
Lira 1.2 mg	287	119	102	-0.6	0.7		
Treatment difference at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg - Lira 1.2 mg				-1.5		[-3.5 ; 0.6]	0.1552

Alterações nos lípidos

Às 30 semanas, a avaliação das variações nos níveis de lípidos face à linha de base não detetou diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos nos vários parâmetros analisados. (Tabelas 17-20).

Tabela 17. SUSTAIN 10: Colesterol Total (3ª linha)

7: Total cholesterol - statistical analysis - full analysis set - NN9535-4339 - BMI<35 and additional OADs

	FAS	N	Nw30	Estimate	SE	95% CI	p-value
Total Cholesterol Serum (mmol/L)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	4.17	0.064		
Lira 1.2 mg	287	119	101	4.33	0.064		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	0.95	0.01		
Lira 1.2 mg	287	119	101	0.98	0.01		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				0.96		[0.92 ; 1.00]	0.0702
Total Cholesterol Serum (mg/dL)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	160.9	2.5		
Lira 1.2 mg	287	119	101	167.2	2.5		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	0.95	0.01		
Lira 1.2 mg	287	119	101	0.98	0.01		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				0.96		[0.92 ; 1.00]	0.0702

Tabela 18. SUSTAIN 10: Colesterol HDL (3ª linha)

8: HDL-cholesterol - statistical analysis - full analysis set - NN9535-4339 - BMI<35 and additional OADs

	FAS	N	Nw30	Estimate	SE	95% CI	p-value
HDL Cholesterol Serum (mmol/L)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	1.17	0.015		
Lira 1.2 mg	287	119	101	1.15	0.015		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	1.00	0.01		
Lira 1.2 mg	287	119	101	0.99	0.01		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				1.01		[0.98 ; 1.05]	0.4542
HDL Cholesterol Serum (mg/dL)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	45.1	0.6		
Lira 1.2 mg	287	119	101	44.5	0.6		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	1.00	0.01		
Lira 1.2 mg	287	119	101	0.99	0.01		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				1.01		[0.98 ; 1.05]	0.4542

Tabela 19. SUSTAIN 10: Colesterol LDL (3ª linha)

9: LDL-cholesterol - statistical analysis - full analysis set - NN9535-4339 - BMI<35 and additional OADs

	FAS	N	Nw30	Estimate	SE	95% CI	p-value
LDL-cholesterol Serum (mmol/L)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	2.17	0.053		
Lira 1.2 mg	287	119	101	2.26	0.055		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	0.96	0.02		
Lira 1.2 mg	287	119	101	1.00	0.02		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				0.96		[0.90 ; 1.03]	0.2522
LDL-cholesterol Serum (mg/dL)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	83.8	2.06		
Lira 1.2 mg	287	119	101	87.2	2.11		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	0.96	0.02		
Lira 1.2 mg	287	119	101	1.00	0.02		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				0.96		[0.90 ; 1.03]	0.2522

Tabela 20. SUSTAIN 10: Triglicéridos (3ª linha)

10: Triglycerides - statistical analysis - full analysis set - NN9535-4339 - BMI<35 and additional OADs

	FAS	N	Nw30	Estimate	SE	95% CI	p-value
Triglycerides Serum (mmol/L)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	1.54	0.052		
Lira 1.2 mg	287	119	101	1.69	0.057		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	0.85	0.03		
Lira 1.2 mg	287	119	101	0.93	0.03		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				0.91		[0.83 ; 1.00]	0.0549
Triglycerides Serum (mg/dL)							
Mean at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	137.0	4.7		
Lira 1.2 mg	287	119	101	150.3	5.0		
Ratio to baseline at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg	290	116	98	0.85	0.03		
Lira 1.2 mg	287	119	101	0.93	0.03		
Treatment ratio at visit 9 (week 30)							
Sema 1.0 mg / Lira 1.2 mg				0.91		[0.83 ; 1.00]	0.0549

Qualidade de vida relacionada com a saúde

Foram apresentados dados de qualidade de vida para a população global do estudo e não para as subpopulações de interesse.

Não foram apresentados resultados para as seguintes medidas de eficácia: mortalidade (todas as causas, cardiovascular), morbidade relacionada com a diabetes, hospitalizações e qualidade de vida.

Segurança

Na análise de segurança, os principais EA reportados por a população (n=576) estão resumidos na Tabela 21.

Eventos adversos

A proporção de doentes que reportou qualquer EA, bem como a respetiva taxa de EA, foram superiores no braço semaglutido (70,6%; 418,5 EA por 100 *Patient years of exposure* [PYE]) comparativamente ao registado no braço liraglutido (66,2%; 377,6 EA por 100 PYE). Em ambos os braços, a generalidade dos eventos reportados foi classificada como tendo uma intensidade ligeira (60,6% vs. 58,5%, respetivamente) ou moderada (29,1% vs. 28,9%, respetivamente). A natureza dos EA mais frequentemente reportados de acordo com o sistema orgânico afetado foi similar entre os braços semaglutido e liraglutido, sendo os mais comuns relativos a distúrbios gastrointestinais (43,9% vs. 38,3%, respetivamente), seguidos das infeções e infestações (27,3% vs. 28,9%, respetivamente) e desordens do sistema nervoso (14,9% vs. 10,1%, respetivamente).

Tabela 21. SUSTAIN 10: eventos adversos (população SAS).

	Semaglutido 1,0 mg				Liraglutido 1,2 mg			
	N=289				N=287			
	N	%	E	T	N	%	E	T
EA	204	70,6	758	418,5	190	66,2	691	377,6
EA graves	17	5,9	22	12,1	22	7,7	31	16,9
Intensidade								
Intensos	17	5,9	26	14,4	15	5,2	27	14,8
Moderados	84	29,1	168	92,8	83	28,9	152	83,1
Ligeiros	175	60,6	564	311,4	168	58,5	512	279,8

Eventos que levaram à descontinuação do tratamento	33	11,4	54	29,8	19	6,6	26	14,2
---	----	------	----	------	----	-----	----	------

EA: eventos adversos; N: Nº de doentes com que, reportaram, pelo menos, um evento; %: Percentagem de doentes que reportaram, pelo menos, um evento; E: Nº total de eventos; T: Taxa de eventos por 100 *person-years of exposure* (PYE).

Eventos adversos graves

A ocorrência de EA graves foi, no geral, pouco frequente no estudo. Estes eventos foram reportados em proporções superiores de doentes no braço semaglutido comparativamente a liraglutido (5,9% vs. 7,7%, respetivamente) e assumiram taxas de EA de 12,1 vs. 16,9 EA por PYE, respetivamente. Salienta-se que a maioria destes eventos foi avaliada pelo investigador como provavelmente não relacionada com os tratamentos em estudo.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

A descontinuação da terapêutica por EA foi registada numa proporção superior de doentes no braço semaglutido (11,4%) comparativamente ao braço liraglutido (6,6%), uma diferença resultante sobretudo da maior incidência de distúrbios gastrointestinais no braço semaglutido.

Incidência de cancro

Relativamente à incidência de cancro, contabilizaram-se 3 eventos classificados como neoplasias malignas ou suspeitas de serem malignas no braço semaglutido, cuja associação com a terapêutica em estudo foi classificada como pouco provável. Não foram reportados eventos desta natureza no braço liraglutido.

Mortalidade relacionada com o fármaco

Não foi registada a ocorrência de mortes ao longo do estudo.

Hipoglicémias sintomáticas

No total, foram reportados 8 episódios de hipoglicémia classificada inicialmente como grave ou confirmada por medição da glicémia capilar em cada um dos braços de tratamento (Tabela 22). Neste

âmbito, nenhum destes eventos foi classificado como grave pela classificação ADA e também não foram reportados episódios noturnos de hipoglicémia que correspondam a esta definição. No total, foram reportados 236 episódios de hipoglicémia, conforme definido pela classificação ADA, sendo estes reportados por proporções aproximadas de doentes entre braços (18,3% vs. 20,6%, respetivamente), mas resultando numa menor taxa de EA no braço semaglutido comparativamente a liraglutido (55,2 EA por 100 PYE vs. 74,3 EA por 100 PYE).

Tabela 22. SUSTAIN 10: eventos hipoglicemiantes (população SAS).

	Semaglutido 1,0 mg N=289				Liraglutido 1,2 mg N=287			
	N	%	E	T	N	%	E	T
Graves ou confirmados	5	1,7	8	4,4	7	2,4	8	4,4
Classificação ADA (Total)	53	18,3	100	55,2	59	20,6	136	74,3
Grave	0	-	-	-	0	-	-	-
Sintomática documentada	24	8,3	41	22,6	35	12,2	70	38,3
Assintomática	33	11,4	46	25,4	26	9,1	54	29,5
Provavelmente sintomática	7	2,4	7	3,9	1	0,3	1	0,5
Pseudo- hipoglicemia	3	1,0	6	3,3	9	3,1	10	5,5

ADA: *American Diabetes Association*; N: Nº de doentes com que, reportaram, pelo menos, um evento; %: Percentagem de doentes que reportaram, pelo menos, um evento; E: Nº total de eventos; T: Taxa de eventos por 100 *person-years of exposure (PYE)*.

Estudo SUSTAIN 3 ²

O ensaio clínico SUSTAIN 3 foi um estudo de fase III, aleatorizado, em regime aberto, com 56 semanas de duração, com controlo ativo, que avaliou a eficácia e segurança comparativas de semaglutido vs. exenatido de libertação prolongada (*Extended release, ER*), numa população de doentes com DT2 insuficientemente controlada com 1-2 ADO.

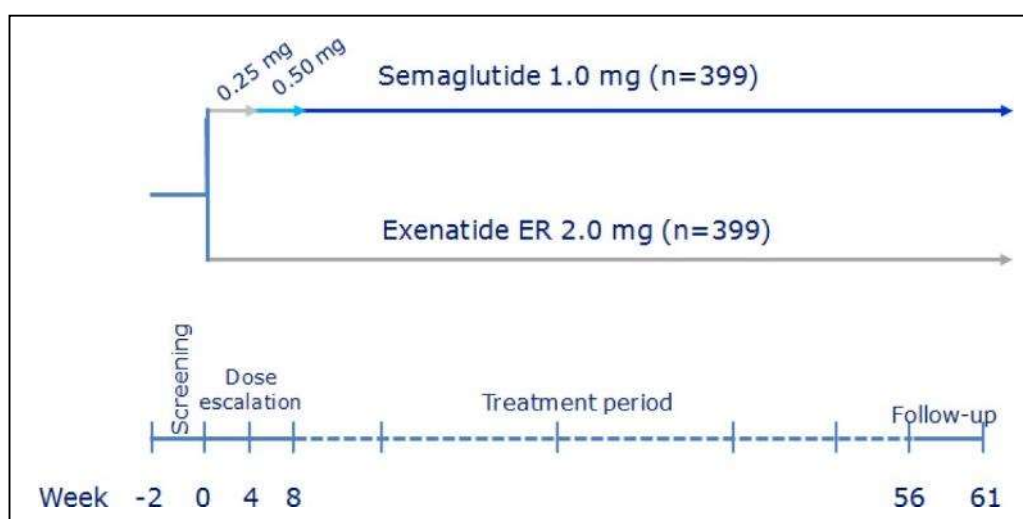
Os principais critérios de inclusão foram:

- idade ≥ 18 anos;
- diagnóstico de DT2;
- HbA1c entre 7,0% e 10,5%;
- tratamento estável (definido como intervenção e dose inalterada) com 1-2 ADO por ≥ 90 dias antes da data da triagem, podendo incluir metformina (em dose $\geq 1,500$ mg ou na dose máxima tolerada), e/ou TZD e SU (ambos em dose $\geq$ a metade da dose máxima aprovada de acordo com a indicação aprovada no local do ensaio). Foi requerida a manutenção desta terapêutica ao longo do estudo.

Os doentes foram aleatorizados através de um sistema *Interactive Voice/Web Response System* (IV/WRS) na proporção 1:1 para um dos seguintes braços de tratamento:

- semaglutido: 1,0 mg, via SC, uma administração semanal;
- exenatido ER: 2,0 mg, via SC, uma administração semanal.

O estudo compreendeu um período de 56 semanas (que incluiu um período de aumento de dose de 8 semanas no braço semaglutido), seguido de um período de seguimento de 5 semanas (Figura 3).



ER: Libertação prolongada

Figura 2. SUSTAIN 3: Desenho do estudo

A medida de resultado primária consistiu na variação média de HbA1c às 56 semanas face à linha de base e a medida de resultado secundária confirmatória consistiu na variação média do peso corporal durante o mesmo período.

O cálculo do tamanho da amostra foi efetuado com base nas medidas de resultado primária e secundária confirmatória.

A análise de eficácia compreendeu todos os doentes aleatorizados e que receberam, pelo menos, uma dose dos fármacos em estudo, sendo esta sobreponível à população utilizada na análise de segurança. O protocolo definiu também vários períodos de observação, tendo sido selecionado, como cenário-base para as análises de eficácia, o período *on-treatment without rescue medication*, que exclui as observações efetuadas após início da terapêutica de resgate.

As características clínico-demográficas basais da população (n=809) no estudo SUSTAIN 3, apresentadas na Tabela 23, foram equilibradas entre os braços de tratamento. A duração média da doença antes de iniciar o ensaio variou entre os 9,0 e 9,4 anos. Na linha de base e em média, os doentes dos braços semaglutido e exenatido ER apresentavam uma HbA1c de 8,4% e 8,3% e um IMC médio de 34,0 kg/m² e 33,6 kg/m² (respetivamente). Trinta e nove por cento dos doentes incluídos no estudo apresentavam um IMC acima dos 35.

Relativamente à terapêutica concomitante, verificou-se uma distribuição similar de doentes a efetuar as diferentes classes farmacológicas nos 2 braços de tratamento, com uma diferença máxima de 6,6%. Neste âmbito, 49,6% (n=401) dos doentes efetuavam tratamento com metformina em monoterapia e 44,9% (n=363) efetuavam metformina em associação com uma SU.

Não é possível concluir se as características dos doentes se mantiveram equilibradas, nas análises por linha terapêutica, na população com IMC < 35, uma vez que essa informação não foi apresentada.

O estudo SUSTAIN 3 confirmou a superioridade de semaglutido 1.0 mg vs. exenatido ER 2.0 mg na redução da HbA1c e no peso corporal às 56 semanas, na população global do estudo.

Tabela 23. SUSTAIN 3: Características clínico-demográficas na *baseline* (população FAS).

	Semaglutido 1,0 mg N=404	Exenatido ER 2,0 mg N=405
Idade média (DP)	56,4 (10,3)	56,7 (11,1)
Doentes do sexo masculino, n (%)	219 (54,2)	228 (56,3)

Ozempic (Semaglutido)

Duração de diabetes média, em anos (DP)	9,0 (6,0)	9,4 (6,7)
HbA1c média, % (DP)	8,4 (1,0)	8,3 (1,0)
GPJ média, mmol/L (DP)	10,6 (2,7)	10,4 (2,7)
Peso médio, kg (DP)	96,2 (22,5)	95,4 (20,5)
IMC médio, kg/m ² (DP)	34,0 (7,2)	33,6 (6,2)
Medicação antidiabética à data da triagem, n (%)		
Biguanidas	391 (96,8)	390 (96,3)
Sulfonilureias	181 (44,8)	208 (51,4)
Tiazolidinedionas	13 (3,2)	6 (1,5)
Outros fármacos redutores da GP	1 (0,2)	3 (0,7)

DP: Desvio-padrão; ER: Liberação prolongada; GP: Glicose no plasma; GPJ: Glicose no plasma em jejum; HbA1c: Hemoglobina glicada; IMC: Índice de massa corporal.

Resultados de Eficácia- 2ª linha terapêutica

Controlo glicémico

Às 56 semanas, a variação média face à linha de base em HbA1c foi de -1,47% no braço semaglutido 1,0 mg e de -0,87% no braço exenatido ER 2,0 mg. A diferença média estimada vs. exenatido ER 2,0 mg foi de -0,60% (IC 95%: -0,93 a -0,27). Na mesma data, a proporção de doentes que alcançou valores de HbA1c $\leq$ 6,5% e $<$ 7,0% com semaglutido 1,0 mg (45,3% e 66,4%, respetivamente) foi superior à proporção que atingiu os mesmos alvos terapêuticos com exenatido ER 2,0 mg (18,8% e 38,5%, respetivamente). A comparação entre as proporções permite associar o tratamento com semaglutido 1,0 mg a uma possibilidade aproximadamente 4 vezes superior de alcançar um valor de HbA1c $\leq$ 6,5% (OR=3,90; IC 95%: 2,02 a 7,53) e mais de 3 vezes superior de alcançar um valor de HbA1c $<$ 7,0% (OR=3,66; IC 95%: 1,99 a 6,74), quando comparado com exenatido ER 2,0 mg. (Tabela 24 e 25)

Tabela 24. SUSTAIN 3: HbA1c (2ª linha)

1: HbA1c - NN9535-3624 - BMI<35 and no SU at baseline - primary statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	89	6.81	0.11		
Exenatide ER	117	70	7.42	0.12		
Change from baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	89	-1.47	0.11		
Exenatide ER	117	70	-0.87	0.12		
Treatment difference at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg - Exenatide ER			-0.60		[-0.93 ; -0.27]	0.0004
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	89	50.97	1.21		
Exenatide ER	117	70	57.56	1.36		
Change from baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	89	-16.08	1.21		
Exenatide ER	117	70	-9.49	1.36		
Treatment difference at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg - Exenatide ER			-6.59		[-10.19 ; -2.98]	0.0004

Tabela 25. SUSTAIN 3: Doentes que atingiram o controlo da HbA1c (2ª linha)

2: Subjects achieving HbA1c response after 56 weeks of treatment - statistical analysis - subjects with BMI<35 and no SU use at baseline - full analysis set

	FAS	N	R	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c <7.0% (ADA)							
Estimated odds at visit 13 (week 56)							
Sema 1.0 mg	137	137	91	2.20	0.47		
Exenatide ER	117	117	45	0.60	0.13		
Estimated odds ratio at visit 13 (week 56)							
Sema 1.0 mg / Exenatide ER				3.66		[1.99 ; 6.74]	<.0001
HbA1c ≤6.5% (AACE)							
Estimated odds at visit 13 (week 56)							
Sema 1.0 mg	137	137	62	0.73	0.15		
Exenatide ER	117	117	22	0.19	0.05		
Estimated odds ratio at visit 13 (week 56)							
Sema 1.0 mg / Exenatide ER				3.90		[2.02 ; 7.53]	<.0001

Alterações no peso corporal

Às 56 semanas, a variação média face à linha de base no peso corporal foi de -5,1 kg (-6,0%) no braço semaglutido 1,0 mg e de -1,27 kg (-1,4%) no braço exenatido ER 2,0 mg. A diferença média estimada vs. exenatido ER 2,0 mg foi de -3,80 kg (IC 95%: -5,04 a -2,56). No mesmo sentido, a avaliação efetuada às 56 semanas contabilizou uma proporção superior de doentes que alcançaram um valor-alvo de perda ponderal de $\geq 10\%$ e $\geq 5\%$ no braço semaglutido 1,0 mg (20,4% e 56,9%, respetivamente) comparativamente ao registado no braço exenatido ER 2,0 mg (2,6% e 13,7%, respetivamente). A

comparação entre estes resultados permite associar o tratamento com semaglutido 1,0 mg a uma possibilidade mais de 8 vezes superior de alcançar uma perda ponderal de $\geq 10\%$ (OR=8,23; IC 95%: 2,79 a 24,31) e de $\geq 5\%$ (OR=8,24; IC 95%: 4,31 a 15,72). (Tabela 26 e 27)

Tabela 26. SUSTAIN 3: Peso corporal (2ª linha)

4: Body weight - NN9535-3624 - BMI<35 and no SU at base - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Body weight (kg)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	91	80.54	0.41		
Exenatide ER	117	73	84.34	0.47		
Change from baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	91	-5.07	0.41		
Exenatide ER	117	73	-1.27	0.47		
Treatment difference at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg - Exenatide ER			-3.80		[-5.04 ; -2.56]	<.0001

Tabela 27. SUSTAIN 3: Variação do peso corporal em relação à linha de base (2ª linha)

5: Body weight - relative change from baseline - NN9535-3624 - BMI<35 and no SU use at baseline - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Body Weight (%)						
Mean of baseline (%) at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	91	93.97	0.50		
Exenatide ER	117	73	98.62	0.57		
Change from baseline (%-points) at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	91	-6.03	0.50		
Exenatide ER	117	73	-1.38	0.57		
Treatment difference (%-points) at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg - Exenatide ER			-4.65		[-6.15 ; -3.15]	<.0001

Alterações na pressão arterial

Às 56 semanas, a análise da variação média face à linha de base não traduziu uma diferença significativa da pressão arterial sistólica ou diastólica entre tratamentos. (Tabela 28)

Tabela 28. SUSTAIN 3: Pressão arterial (2ª linha)

13: Blood pressure - NN9535-3624 - BMI<35 and no SU at b - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Diastolic BP (mmHg)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	91	77.94	0.75		
Exenatide ER	117	73	79.93	0.85		
Change from baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	91	-1.98	0.75		
Exenatide ER	117	73	0.01	0.85		
Treatment difference at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg - Exenatide ER			-1.99		[-4.24 ; 0.26]	0.0829
Systolic BP (mmHg)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	91	127.29	1.20		
Exenatide ER	117	73	130.07	1.34		
Change from baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	91	-4.59	1.20		
Exenatide ER	117	73	-1.81	1.34		
Treatment difference at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg - Exenatide ER			-2.78		[-6.33 ; 0.77]	0.1245

Alterações nos lípidos

A avaliação das variações nos níveis de lípidos às 56 semanas face à linha de base registou diferenças significativas que traduzem melhorias nos níveis de colesterol VLDL e triglicéridos, os quais foram superiores no braço semaglutido 1,0 mg comparativamente a exenatido ER 2,0 mg. Não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos nos restantes parâmetros analisados, nomeadamente o colesterol total, colesterol HDL e LDL. (Tabelas 29-33).

Tabela 29. SUSTAIN 3: Colesterol HDL (2ª linha)

8: HDL-cholesterol - NN9535-3624 - BMI<35 and no SU at - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HDL-cholesterol (mg/dL)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	48.37	0.92		
Exenatide ER	117	69	46.92	1.01		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	1.07	0.02		
Exenatide ER	117	69	1.03	0.02		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			1.03		[0.97 ; 1.09]	0.2882
HDL-cholesterol (mmol/L)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	1.25	0.02		
Exenatide ER	117	69	1.22	0.03		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	1.07	0.02		
Exenatide ER	117	69	1.03	0.02		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			1.03		[0.97 ; 1.09]	0.2882

Tabela 30. SUSTAIN 3: Colesterol total (2ª linha)

9: Total cholesterol - NN9535-3624 - BMI<35 and no SU a - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Total cholesterol (mg/dL)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	175.48	3.10		
Exenatide ER	117	69	173.80	3.47		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	0.97	0.02		
Exenatide ER	117	69	0.96	0.02		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			1.01		[0.96 ; 1.06]	0.7185
Total cholesterol (mmol/L)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	4.54	0.08		
Exenatide ER	117	69	4.50	0.09		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	0.97	0.02		
Exenatide ER	117	69	0.96	0.02		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			1.01		[0.96 ; 1.06]	0.7185

Tabela 31. SUSTAIN 3: Colesterol LDL (2ª linha)

10: LDL-cholesterol - NN9535-3624 - BMI<35 and no SU at - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
LDL-cholesterol (mg/dL)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	95.82	3.08		
Exenatide ER	117	69	92.85	3.38		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	1.01	0.03		
Exenatide ER	117	69	0.98	0.04		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			1.03		[0.94 ; 1.14]	0.5162
LDL-cholesterol (mmol/L)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	2.48	0.08		
Exenatide ER	117	69	2.40	0.09		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	1.01	0.03		
Exenatide ER	117	69	0.98	0.04		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			1.03		[0.94 ; 1.14]	0.5162

Tabela 32. SUSTAIN 3: Triglicéridos (2ª linha)

11: Triglycerides - NN9535-3624 - BMI<35 and no SU at ba - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Triglycerides (mg/dL)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	130.25	5.56		
Exenatide ER	117	69	152.93	7.38		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	0.78	0.03		
Exenatide ER	117	69	0.91	0.04		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			0.85		[0.75 ; 0.97]	0.0135
Triglycerides (mmol/L)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	1.46	0.06		
Exenatide ER	117	69	1.72	0.08		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	87	0.78	0.03		
Exenatide ER	117	69	0.91	0.04		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			0.85		[0.75 ; 0.97]	0.0135

Tabela 33. SUSTAIN 3: Colesterol VLDL (2ª linha)

12: VLDL-cholesterol - NN9535-3624 - BMI<35 and no SU at - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
VLDL-cholesterol (mg/dL)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	86	25.29	1.02		
Exenatide ER	117	69	29.28	1.32		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	86	0.79	0.03		
Exenatide ER	117	69	0.91	0.04		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			0.86		[0.77 ; 0.97]	0.0161
VLDL-cholesterol (mmol/L)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	86	0.66	0.03		
Exenatide ER	117	69	0.76	0.03		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	137	86	0.79	0.03		
Exenatide ER	117	69	0.91	0.04		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			0.86		[0.77 ; 0.97]	0.0161

Não foram apresentados resultados para as seguintes medidas de eficácia: mortalidade (todas as causas, cardiovascular), morbidade relacionada com a diabetes, hospitalizações e qualidade de vida.

Resultados de Eficácia- 3ª linha terapêutica

Controlo glicémico

Às 56 semanas, a variação média face à linha de base na HbA1c foi de -1,75% no braço semaglutido 1,0 mg e de -0,92% no braço exenatido ER 2,0 mg. A diferença média estimada vs. exenatido ER 2,0 mg foi de -0,83% (IC 95%: -1,10 a -0,56). A proporção de doentes que alcançou valores de HbA1c $\leq 6,5\%$ e $< 7,0\%$ às 56 semanas com semaglutido 1,0 mg (49,6% e 70,6%) foi cerca do dobro da registada para os mesmos alvos terapêuticos com exenatido ER 2,0 mg (20,1% e 36,2%, respetivamente). A comparação entre as proporções permite associar o tratamento com semaglutido 1,0 mg a uma possibilidade cerca de 5 vezes superior de alcançar um valor de HbA1c $\leq 6,5\%$ (OR=4,99; IC 95%: 2,69 a 9,26) e mais de 6 vezes superior de alcançar um valor de HbA1c $< 7,0\%$ (OR=6,66; IC 95%: 3,52 a 12,60), quando comparado com exenatido ER 2,0 mg. (Tabelas 34 e 35).

Tabela 34. SUSTAIN 3: HbA1c (3ª linha)

1: HbA1c - NN9535-3624 - BMI<35 and SU at baseline - primary statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	92	6.63	0.10		
Exenatide ER	149	102	7.46	0.09		
Change from baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	92	-1.75	0.10		
Exenatide ER	149	102	-0.92	0.09		
Treatment difference at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg - Exenatide ER			-0.83		[-1.10 ; -0.56]	<.0001
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	92	48.92	1.09		
Exenatide ER	149	102	58.00	1.00		
Change from baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	92	-19.15	1.09		
Exenatide ER	149	102	-10.07	1.00		
Treatment difference at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg - Exenatide ER			-9.08		[-12.03 ; -6.12]	<.0001

Tabela 35- SUSTAIN 3: Doentes com controlo da HbA1c (3ª linha)

2: Subjects achieving HbA1c response after 56 weeks of treatment - statistical analysis - subjects with BMI<35 and SU use at baseline - full analysis set

	FAS	N	R	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c <7.0% (ADA)							
Estimated odds at visit 13 (week 56)							
Sema 1.0 mg	119	119	84	3.10	0.74		
Exenatide ER	149	149	54	0.46	0.09		
Estimated odds ratio at visit 13 (week 56)							
Sema 1.0 mg / Exenatide ER				6.66		[3.52 ; 12.60]	<.0001
HbA1c ≤6.5% (AAACE)							
Estimated odds at visit 13 (week 56)							
Sema 1.0 mg	119	119	59	1.03	0.21		
Exenatide ER	149	149	30	0.21	0.05		
Estimated odds ratio at visit 13 (week 56)							
Sema 1.0 mg / Exenatide ER				4.99		[2.69 ; 9.26]	<.0001

Alterações no peso corporal

Às 56 semanas, a variação média face à linha de base no peso corporal foi de -5,19 kg (-6,16%) no braço semaglutido 1,0 mg e de -0,92 kg (-0,95%) no braço exenatido ER 2,0 mg. A diferença média estimada vs. exenatido ER 2,0 mg foi de -4,27 kg (IC 95%: -5,44 a -3,09). A perda ponderal também foi avaliada às 56 semanas tendo em conta valores-alvo específicos. Neste contexto, foi registada uma proporção superior de doentes que alcançaram uma perda ponderal de $\geq 10\%$ e $\geq 5\%$ no braço semaglutido 1,0 mg (22,7% e 49,6%, respetivamente) comparativamente ao registado no braço exenatido ER 2,0 mg (4,0% e 12,1%, respetivamente). A comparação entre estes resultados permite associar o tratamento com semaglutido 1,0 mg a uma possibilidade cerca de 6 vezes superior de alcançar uma perda ponderal de $\geq 10\%$ (OR=5,91; IC 95%: 2,43 a 14,35) e de $\geq 5\%$ (OR=7,13; IC 95%: 3,75 a 13,55). (Tabelas 36 e 37).

Tabela 36. SUSTAIN 3: Peso corporal (3ª linha)

4: Body weight - NN9535-3624 - BMI<35 and SU at baseline - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Body weight (kg)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	93	80.24	0.44		
Exenatide ER	149	104	84.50	0.40		
Change from baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	93	-5.19	0.44		
Exenatide ER	149	104	-0.92	0.40		
Treatment difference at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg - Exenatide ER			-4.27		[-5.44 ; -3.09]	<.0001

Tabela 37. SUSTAIN 3: Peso corporal em relação à linha de base (3ª linha)

5: Body weight - relative change from baseline - NN9535-3624 - BMI<35 and SU use at baseline - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Body Weight (%)						
Mean of baseline (%) at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	93	93.84	0.52		
Exenatide ER	149	104	99.05	0.47		
Change from baseline (%-points) at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	93	-6.16	0.52		
Exenatide ER	149	104	-0.95	0.47		
Treatment difference (%-points) at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg - Exenatide ER			-5.21		[-6.61 ; -3.81]	<.0001

Alterações na pressão arterial

Na avaliação efetuada às 56 semanas, foi registada uma redução média na pressão arterial sistólica face à linha de base nos braços semaglutido 1,0 mg (-6,10 mmHg) e exenatido ER 2,0 mg (-1,13 mmHg). A comparação entre os tratamentos traduz-se numa redução superior observada no braço semaglutido 1,0 mg (diferença média estimada = -4,97 mmHg; IC 95%: -8,14 a -1,81), favorecendo este tratamento vs. exenatido ER 2,0 mg. Para a pressão arterial diastólica não se detetaram diferenças significativas entre ambos os braços às 56 semanas. (Tabela 38).

Tabela 38. SUSTAIN 3: Pressão arterial (3ª linha)

13: Blood pressure - NN9535-3624 - BMI<35 and SU at base - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Diastolic BP (mmHg)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	93	78.11	0.74		
Exenatide ER	149	104	78.41	0.69		
Change from baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	93	-0.53	0.74		
Exenatide ER	149	104	-0.23	0.69		
Treatment difference at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg - Exenatide ER			-0.30		[-2.32 ; 1.72]	0.7695
Systolic BP (mmHg)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	93	127.75	1.16		
Exenatide ER	149	104	132.72	1.08		
Change from baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	93	-6.10	1.16		
Exenatide ER	149	104	-1.13	1.08		
Treatment difference at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg - Exenatide ER			-4.97		[-8.14 ; -1.81]	0.0022

Alterações nos lípidos

No que diz respeito à variação média nos diferentes parâmetros do perfil lipídico, foram observadas variações face à linha de base que traduzem melhorias significativas com semaglutido 1,0 mg comparativamente a exenatido ER 2,0 mg, nomeadamente no colesterol total, colesterol LDL e VLDL, bem como nos triglicéridos. A exceção diz respeito aos resultados obtidos para o colesterol HDL, onde não se verificaram diferenças significativas entre os tratamentos. (Tabelas 39-43).

Tabela 39. SUSTAIN 3: Colesterol HDL (3ª linha)

8: HDL-cholesterol - NN9535-3624 - BMI<35 and SU at bas - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HDL-cholesterol (mg/dL)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	45.49	0.77		
Exenatide ER	149	91	44.26	0.71		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	0.99	0.02		
Exenatide ER	149	91	0.96	0.02		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			1.03		[0.98 ; 1.08]	0.2522
HDL-cholesterol (mmol/L)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	1.18	0.02		
Exenatide ER	149	91	1.15	0.02		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	0.99	0.02		
Exenatide ER	149	91	0.96	0.02		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			1.03		[0.98 ; 1.08]	0.2522

Tabela 40. SUSTAIN 3: Colesterol total (3ª linha)

9: Total cholesterol - NN9535-3624 - BMI<35 and SU at b - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Total cholesterol (mg/dL)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	166.45	2.89		
Exenatide ER	149	91	175.32	2.83		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	0.92	0.02		
Exenatide ER	149	91	0.97	0.02		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			0.95		[0.91 ; 1.00]	0.0324
Total cholesterol (mmol/L)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	4.31	0.07		
Exenatide ER	149	91	4.54	0.07		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	0.92	0.02		
Exenatide ER	149	91	0.97	0.02		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			0.95		[0.91 ; 1.00]	0.0324

Tabela 41. SUSTAIN 3: Colesterol LDL (3ª linha)

10: LDL-cholesterol - NN9535-3624 - BMI<35 and SU at bas - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
LDL-cholesterol (mg/dL)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	85.96	2.47		
Exenatide ER	149	91	93.20	2.49		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	0.89	0.03		
Exenatide ER	149	91	0.96	0.03		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			0.92		[0.85 ; 1.00]	0.0445
LDL-cholesterol (mmol/L)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	2.23	0.06		
Exenatide ER	149	91	2.41	0.06		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	0.89	0.03		
Exenatide ER	149	91	0.96	0.03		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			0.92		[0.85 ; 1.00]	0.0445

Tabela 42. SUSTAIN 3: Triglicéridos (3ª linha)

11: Triglycerides - NN9535-3624 - BMI<35 and SU at basel - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Triglycerides (mg/dL)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	135.75	5.43		
Exenatide ER	149	91	157.66	5.93		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	0.89	0.04		
Exenatide ER	149	91	1.04	0.04		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			0.86		[0.77 ; 0.96]	0.0081
Triglycerides (mmol/L)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	1.53	0.06		
Exenatide ER	149	91	1.77	0.07		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	0.89	0.04		
Exenatide ER	149	91	1.04	0.04		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			0.86		[0.77 ; 0.96]	0.0081

Tabela 43. SUSTAIN 3: Colesterol VLDL (3ª linha)

12: VLDL-cholesterol - NN9535-3624 - BMI<35 and SU at ba - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
VLDL-cholesterol (mg/dL)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	26.18	0.98		
Exenatide ER	149	91	30.45	1.07		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	0.88	0.03		
Exenatide ER	149	91	1.03	0.04		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			0.86		[0.78 ; 0.95]	0.0042
VLDL-cholesterol (mmol/L)						
Mean at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	0.68	0.03		
Exenatide ER	149	91	0.79	0.03		
Ratio to baseline at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg	119	82	0.88	0.03		
Exenatide ER	149	91	1.03	0.04		
Treatment ratio at visit 13 (week 56)						
Sema 1.0 mg / Exenatide ER			0.86		[0.78 ; 0.95]	0.0042

Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida não foi avaliada separadamente nas subpopulações definidas na matriz de avaliação.

Não foram apresentados resultados relativos às seguintes medidas de eficácia: mortalidade (todas as causas, cardiovascular), morbidade relacionada com a diabetes e hospitalizações.

Segurança

Relativamente à análise de segurança (n=809), os principais EA reportados encontram-se resumidos na Tabela 44.

Eventos adversos

A proporção de doentes que reportou qualquer EA, assim como as respetivas taxas de EAs, foram comparáveis entre o braço semaglutido (75,0%; 374,7 EA por 100 PYE) e o braço exenatido ER (76,3%; 370,4 EA por 100 PYE). A distribuição destes eventos por grau de intensidade revelou que a maioria dos doentes, em ambos os braços, reportou eventos de intensidade ligeira (61,9% vs. 68,4%, respetivamente) ou moderada (39,4% vs. 36,5%, respetivamente). Os EA mais frequentemente reportados nos braços semaglutido e exenatido ER, de acordo com o sistema orgânico afetado, foram relativos aos distúrbios gastrointestinais (41,8% vs. 33,3%, respetivamente). As incidências foram relativamente comparáveis entre braços nos restantes sistemas orgânicos afetados, com exceção dos eventos de “desordens gerais e condições associadas ao local de administração”, que foram reportados por 10,1% dos doentes do braço semaglutido e 29,9% dos doentes do braço exenatido ER. Esta diferença foi associada sobretudo a uma maior incidência de reações no local de injeção nos doentes tratados com exenatido ER.

Tabela 44. SUSTAIN 3: Eventos adversos (população SAS).

	Semaglutido 1,0 mg				Exenatido ER 2,0 mg			
	N=404				N=405			
	N	%	E	T	N	%	E	T
EA	303	75,0	1.551	374,7	309	76,3	1.511	370,4
EA graves	38	9,4	52	12,6	24	5,9	27	6,6
Intensidade								
Intensos	41	10,1	55	13,3	30	7,4	45	11,0

Ozempic (Semaglutido)

Moderados	159	39,4	435	105,1	148	36,5	442	108,3
Ligeiros	250	61,9	1.061	256,4	277	68,4	1.024	251,0
Eventos que levaram à descontinuação da terapêutica	38	9,4	48	11,6	29	7,2	47	11,5

EAs: Evento adverso; ER: Libertação prolongada. N: Nº de doentes com que, reportaram, pelo menos, um evento; %: Percentagem de doentes que reportaram, pelo menos, um evento; E: Nº total de eventos; T: Taxa de eventos por 100 *person-years of exposure* (PYE).

Eventos adversos graves

Relativamente aos EA classificados como graves, reportados por uma minoria de doentes, a sua incidência e respetivas taxas foram superiores no braço semaglutido comparativamente ao exenatido (9,4% e 12,6 EA por 100 PYE vs. 5,9% e 6,6 EA por 100 PYE, respetivamente). Neste contexto, é importante realçar que a generalidade destes eventos foi avaliada pelo investigador como provavelmente não relacionada com o semaglutido (88%) ou com exenatido (74%).

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Ao longo do estudo, a descontinuação da terapêutica por EA foi discretamente superior no braço semaglutido (9,4%) em relação ao exenatido (7,2%).

Incidência de cancro e Mortalidade relacionada com o fármaco

No que diz respeito à incidência de cancro e de acordo com a análise do EAC, ao longo do estudo foram registados 9 eventos (em 8 doentes) de neoplasias malignas no braço semaglutido e 2 eventos (em 2 doentes) no braço exenatido. Estes eventos foram atribuídos como a causa de duas mortes no braço semaglutido, mais especificamente relacionadas, individualmente, a carcinoma hepatocelular e a carcinoma mamário invasivo, sendo a associação entre estes eventos e o tratamento com semaglutido avaliada pelo investigador como pouco provável. Não foram registadas outras mortes ao longo do estudo.

Hipoglicémias sintomáticas

No total, foram reportados 57 episódios de hipoglicémia classificada como grave ou confirmada por medição da glicémia capilar, cuja incidência foi similar entre braços de tratamento (29 episódios no

braço semaglutido e 28 episódios no braço liraglutido). Deste conjunto, apenas um episódio foi classificado com sendo grave, o qual foi registado no braço semaglutido. Ainda neste contexto, também foram contabilizados o mesmo número de episódios de hipoglicémia sintomática noturna ou confirmada por glicemia capilar em ambos os braços de tratamento (4 episódios). No total e de acordo com os critérios da ADA, foi reportado um menor número de episódios de hipoglicémia no braço semaglutido comparativamente ao braço exenatido (247 vs. 370 episódios, respetivamente), os quais foram reportados por proporções sobreponíveis de doentes em ambos os braços (23,3% vs. 24,2%, respetivamente). A análise mais detalhada destes eventos revela a ocorrência de um menor número de episódios no braço semaglutido em várias categorias, incluindo nas hipoglicémias classificadas como sintomáticas documentadas, provavelmente sintomáticas e pseudo-hipoglicemias (Tabela 45).

Tabela 45. SUSTAIN 3: eventos hipoglicemiantes (população SAS).

	Semaglutido 1,0 mg				Exenatido ER 2,0 mg			
	N=404				N=405			
	N	%	E	T	N	%	E	T
Graves ou confirmados	29	7,2	41	9,9	28	6,9	46	11,3
Classificação ADA	94	23,3	247	59,7	98	24,2	370	90,7
Grave	1	0,2	1	0,2	0	-	-	-
Sintomático documentado	62	15,3	137	33,1	53	13,1	153	37,5
Assintomático	43	10,6	77	18,6	43	10,6	156	38,2
Provavelmente sintomático	10	2,5	12	2,9	9	2,2	21	5,1
Pseudo-hipoglicemia	15	3,7	20	4,8	19	4,7	40	9,8

N: Nº de doentes com que, reportaram, pelo menos, um evento; %: Percentagem de doentes que reportaram, pelo menos, um evento; E: Nº total de eventos; T: Taxa de eventos por 100 person-years of exposure.

Estudo SUSTAIN 8 ³

Trata-se de um estudo de fase III, aleatorizado, duplamente ocultado, com 52 semanas de duração, com controlo ativo, multinacional, que avaliou a eficácia e segurança comparativas de semaglutido vs. canagliflozina, numa população de doentes com DT2 insuficientemente controlada com metformina.

Os principais critérios de inclusão foram:

- idade ≥ 18 anos;
- diagnóstico de DT2;
- HbA1c entre 7,0% e 10,5%;
- tratamento com metformina em dose estável (em dose $\geq 1,500$ mg ou na dose máxima tolerada), por ≥ 90 dias antes da data da triagem. Foi requerida a manutenção desta terapêutica ao longo do estudo.

Os doentes elegíveis foram aleatorizados através de um sistema de IWRS na proporção 1:1 para um dos seguintes braços de tratamento:

- semaglutido: 1,0 mg, via SC, uma administração semanal;
- canagliflozina: 300 mg, via oral, uma administração diária.

Os doentes foram estratificados em função da participação num sub-estudo relativo à composição corporal efetuado no âmbito deste ensaio clínico (participante vs. não-participante). O estudo compreendeu um período de tratamento de 52 semanas (que incluiu um período de aumento de dose de 8 semanas em ambos os braços de tratamento), seguido de um período de seguimento de 5 semanas (Figura 3).

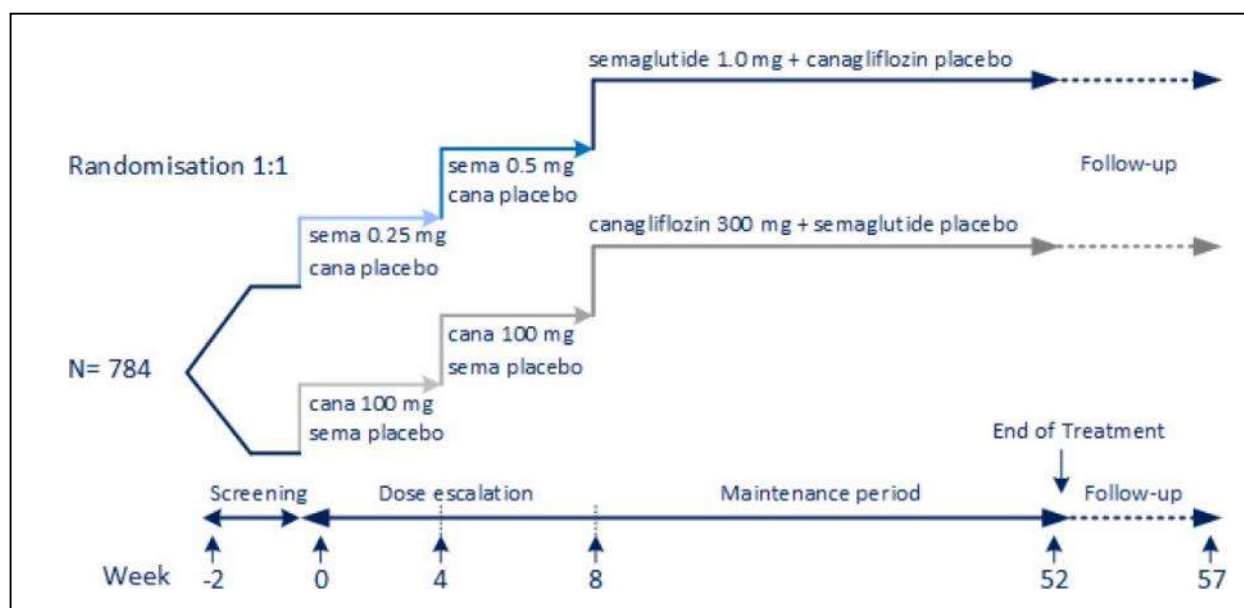


Figura 3. SUSTAIN 8: Desenho do estudo

A medida de resultado primária do estudo consistiu na variação média de HbA1c às 52 semanas face à linha de base e as medidas de resultado secundárias confirmatórias consistiram na variação média do peso corporal e da massa gorda total no mesmo período, este último no âmbito do sub-estudo da composição corporal.

O tamanho da amostra foi calculado de forma a obter um poder mínimo de 90% para testar a não-inferioridade e superioridade de semaglutido vs. canagliflozina na medida de resultado primária, bem como a superioridade de semaglutido vs. canagliflozina nas medidas de resultado secundárias confirmatórias.

A análise de eficácia foi conduzida na população FAS, que compreende todos os doentes aleatorizados (correspondente a uma abordagem ITT), enquanto a análise de segurança incidiu na população SAS, que compreende todos os doentes que receberam, pelo menos, uma dose dos fármacos em estudo. O protocolo define também vários períodos de observação, tendo sido selecionado, como cenário-base para as análises de eficácia, o período *on-treatment without rescue medication*, que exclui as observações efetuadas após iniciação de terapêutica de resgate.

As características clínico-demográficas na *baseline* da população FAS (n=788) no estudo SUSTAIN 8, apresentadas na Tabela 46, foram similares entre os braços de tratamento. A duração média da doença antes de iniciar o ensaio variou entre os 7,2 e 7,5 anos. Na linha de base e em média, os doentes dos braços semaglutido e canagliflozina apresentavam uma HbA1c de 8,3% e 8,2% e um IMC médio de 32,2 kg/m² e 32,5 kg/m² (respetivamente). Vinte e nove por cento dos doentes incluídos no estudo apresentavam um IMC superior ou igual a 35. Em concordância com os critérios de elegibilidade, todos os doentes aleatorizados realizavam terapêutica com metformina à entrada do estudo.

Não foi apresentada a distribuição de doentes entre os braços do estudo, após seleção da população com IMC < 35, pelo que não é possível dizer se as características basais se encontram equilibradas nesta subpopulação.

Tabela 46. SUSTAIN 8: características clínico-demográficas na *baseline* (população FAS).

	Semaglutido 1,0 mg N=394	Canagliflozina 100 mg N=394
Idade média (DP)	55,7 (11,1)	57,5 (10,7)
Doentes do sexo masculino, n (%)	223 (56,6)	201 (51,0)
Duração de diabetes média, em anos (DP)	7,5 (5,9)	7,2 (5,4)
HbA1c média, % (DP)	8,3 (1,0)	8,2 (1,0)
GPJ média, mmol/L (DP)	9,4 (2,7)	9,4 (2,6)
Peso médio, kg (DP)	90,6 (22,6)	89,8 (22,6)
IMC médio, kg/m ² (DP)	32,2 (6,8)	32,5 (6,9)

Os resultados relativos às medidas de eficácia principais do estudo SUSTAIN 8 são apresentados na Tabela 47.

Tabela 47. SUSTAIN 8: Medidas de resultado primária e secundária confirmatórias

Table 11-1 Primary and confirmatory secondary endpoints – statistical analysis

	Estimate	95% CI	p-value	Hypothesis	Conclusion
HbA1c (%)					
Treatment difference at visit 10 (week 52)					
Sema 1.0 mg - Cana 300 mg	-0.49	[-0.65 ; -0.33]	<.0001	Non-inferiority	Confirmed
HbA1c (%)					
Treatment difference at visit 10 (week 52)					
Sema 1.0 mg - Cana 300 mg	-0.49	[-0.65 ; -0.33]	<.0001	Superiority	Confirmed
Body Weight (kg)					
Treatment difference at visit 10 (week 52)					
Sema 1.0 mg - Cana 300 mg	-1.06	[-1.76 ; -0.36]	0.0029	Superiority	Confirmed
Total fat mass (kg)					
Treatment difference at visit 10 (week 52)					
Sema 1.0 mg - Cana 300 mg	-0.791	[-2.096 ; 0.513]	0.2342	Superiority	Inconclusive

Resultados de Eficácia - 2ª linha terapêutica

Foi realizada uma análise dos resultados do estudo SUSTAIN 8, incluindo apenas os doentes com IMC <35.

Controlo glicémico

Às 52 semanas, a variação média face à linha de base na HbA1c foi de -1,4% no braço semaglutido 1,0 mg e de -0,9% no braço canagliflozina 300 mg. A diferença média estimada vs. canagliflozina 300 mg foi de -0,51% (IC 95%: -0,70 a -0,31). (Tabela 48).

Tabela 48. SUSTAIN 8: HbA1c (2ª linha)

1: HbA1c - primary statistical analysis - full analysis set - BMI<35 - NN9535-4270

	FAS	N	Nw52	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)							
Mean at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	284	206	6.8	0.07		
Cana 300 mg	394	276	214	7.3	0.07		
Change from baseline at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	284	206	-1.4	0.07		
Cana 300 mg	394	276	214	-0.9	0.07		
Treatment difference at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg - Cana 300 mg				-0.51		[-0.70 ; -0.31]	<.0001
HbA1c (mmol/mol)							
Mean at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	284	206	51.1	0.78		
Cana 300 mg	394	276	214	56.7	0.74		
Change from baseline at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	284	206	-15.6	0.78		
Cana 300 mg	394	276	214	-10.0	0.74		
Treatment difference at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg - Cana 300 mg				-5.56		[-7.68 ; -3.43]	<.0001

Adicionalmente, o tratamento com semaglutido 1,0 mg esteve associado a uma possibilidade mais de 4 vezes superior de alcançar um valor de HbA1c $\leq 6,5\%$ (OR=4,64; IC 95%: 3,03 a 7,11; $p<0,0001$) e a uma possibilidade mais de 3 vezes superior de alcançar um valor de HbA1c $< 7,0\%$ (OR=3,17; IC 95%: 2,12 a 4,74; $p<0,0001$). (Tabela 49).

Tabela 49. SUSTAIN 8: Doentes que atingiram a HbA1c alvo (2ª linha)

4: Subjects achieving HbA1c targets after 52 weeks of treatment - statistical analysis - full analysis set - NN9535-4270 - BMI<35

	FAS	N	R	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c $\leq 6.5\%$ (AACE)							
Estimated odds at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	284	284	145	1.04	0.14		
Cana 300 mg	276	276	58	0.22	0.04		
Estimated odds ratio at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg / Cana 300 mg				4.64		[3.03 ; 7.11]	<.0001
HbA1c $< 7.0\%$ (ADA)							
Estimated odds at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	284	284	185	2.07	0.30		
Cana 300 mg	276	276	115	0.65	0.09		
Estimated odds ratio at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg / Cana 300 mg				3.17		[2.12 ; 4.74]	<.0001

Alterações no peso corporal

Às 52 semanas, a variação média face à linha de base do peso corporal foi de -4,7 kg (-5,8%) no braço semaglutido 1,0 mg e de -3,6 kg (-4,4%) no braço canagliflozina. A diferença média estimada vs. canagliflozina ER 2,0 mg foi de -1,10 kg (IC 95%: -1,88 a -0,31). (Tabela 50).

Tabela 50. SUSTAIN 8: Peso corporal (2ª linha)

2: Body weight (kg) - statistical confirmatory analysis - full analysis set - BMI<35 - NN9535-4270

	FAS	N	Nw52	Estimate	SE	95% CI	p-value
Body Weight (kg)							
Mean at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	284	208	76.0	0.29		
Cana 300 mg	394	276	214	77.1	0.27		
Change from baseline at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	284	208	-4.7	0.29		
Cana 300 mg	394	276	214	-3.6	0.27		
Treatment difference at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg - Cana 300 mg				-1.10		[-1.88 ; -0.31]	0.0062

Alterações na pressão arterial

A avaliação efetuada da variação face à linha de base revelou uma redução média na pressão arterial sistólica às 52 semanas nos braços semaglutido 1,0 mg (-3,3 mmHg) e canagliflozina 300 mg (-5,7 mmHg), com a comparação entre tratamentos a associar canagliflozina 300 mg a uma redução significativa superior vs. semaglutido 1,0 mg (diferença média estimada = 2,4 mmHg; IC 95%: 0,0 a 4,7,). (Tabela 51)

Os resultados obtidos para a pressão arterial diastólica foram similares no seu sentido, verificando-se igualmente uma redução média face à linha de base em ambos os tratamentos (-1,0 mmHg no braço semaglutido 1,0 mg e -3,2 mmHg no braço canagliflozina 300 mg), cuja diferença associa canagliflozina a uma redução superior vs. semaglutido 1,0 mg (diferença média estimada = 2,2 mmHg; IC 95%: 0,6 a 3,8). (Tabela 51)

Tabela 51. SUSTAIN 8: Pressão arterial (2ª linha)

11: Blood pressure - statistical analysis - full analysis set - BMI<35 - NN9535-4270

	FAS	N	Nw52	Estimate	SE	95% CI	p-value
Systolic Blood Pressure (mmHg)							
Mean at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	284	208	126.7	0.8		
Cana 300 mg	394	276	214	124.3	0.9		
Change from baseline at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	284	208	-3.3	0.8		
Cana 300 mg	394	276	214	-5.7	0.9		
Treatment difference at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg - Cana 300 mg				2.4		[0.0 ; 4.7]	0.0484
Diastolic Blood Pressure (mmHg)							
Mean at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	284	208	77.5	0.6		
Cana 300 mg	394	276	214	75.4	0.6		
Change from baseline at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	284	208	-1.0	0.6		
Cana 300 mg	394	276	214	-3.2	0.6		
Treatment difference at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg - Cana 300 mg				2.2		[0.6 ; 3.8]	0.0071

Alterações nos lípidos

A análise da variação média nos diferentes parâmetros do perfil lipídico face à linha de base permitiu observar melhorias significativas com semaglutido 1,0 mg comparativamente a canagliflozina 300 mg, nomeadamente no colesterol total e colesterol LDL. Em sentido inverso, os resultados favoreceram o tratamento com canagliflozina ao nível do colesterol HDL. Quanto aos resultados obtidos para os triglicéridos, não se verificaram diferenças significativas entre os tratamentos. (Tabelas 52-55).

Tabela 52. SUSTAIN 8: Colesterol Total (2ª linha)

7: Total cholesterol - statistical analysis - full analysis set - BMI<35 - NN9535-4270

	FAS	N	Nw52	Estimate	SE	95% CI	p-value
Total Cholesterol Serum (mmol/L)							
Mean at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	280	205	4.34	0.052		
Cana 300 mg	394	270	208	4.57	0.054		
Ratio to baseline at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	280	205	0.98	0.01		
Cana 300 mg	394	270	208	1.03	0.01		
Treatment ratio at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg / Cana 300 mg				0.95		[0.92 ; 0.98]	0.0019
Total Cholesterol Serum (mg/dL)							
Mean at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	280	205	167.5	2.0		
Cana 300 mg	394	270	208	176.6	2.1		
Ratio to baseline at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	280	205	0.98	0.01		
Cana 300 mg	394	270	208	1.03	0.01		
Treatment ratio at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg / Cana 300 mg				0.95		[0.92 ; 0.98]	0.0019

Tabela 53. SUSTAIN 8: Colesterol HDL (2ª linha)

8: HDL-cholesterol - statistical analysis - full analysis set - BMI<35 - NN9535-4270

	FAS	N	Nw52	Estimate	SE	95% CI	p-value
HDL Cholesterol Serum (mmol/L)							
Mean at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	280	205	1.18	0.010		
Cana 300 mg	394	270	208	1.23	0.011		
Ratio to baseline at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	280	205	1.04	0.01		
Cana 300 mg	394	270	208	1.08	0.01		
Treatment ratio at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg / Cana 300 mg				0.96		[0.94 ; 0.98]	0.0011
HDL Cholesterol Serum (mg/dL)							
Mean at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	280	205	45.7	0.4		
Cana 300 mg	394	270	208	47.5	0.4		
Ratio to baseline at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	280	205	1.04	0.01		
Cana 300 mg	394	270	208	1.08	0.01		
Treatment ratio at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg / Cana 300 mg				0.96		[0.94 ; 0.98]	0.0011

Tabela 54. SUSTAIN 8: Colesterol LDL (2ª linha)

9: LDL-cholesterol - statistical analysis - full analysis set - BMI<35 - NN9535-4270

	FAS	N	Nw52	Estimate	SE	95% CI	p-value
LDL-cholesterol Serum (mmol/L)							
Mean at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	279	205	2.32	0.045		
Cana 300 mg	394	270	208	2.47	0.046		
Ratio to baseline at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	279	205	0.99	0.02		
Cana 300 mg	394	270	208	1.05	0.02		
Treatment ratio at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg / Cana 300 mg				0.94		[0.89 ; 0.99]	0.0285
LDL-cholesterol Serum (mg/dL)							
Mean at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	279	205	89.7	1.76		
Cana 300 mg	394	270	208	95.2	1.77		
Ratio to baseline at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	279	205	0.99	0.02		
Cana 300 mg	394	270	208	1.05	0.02		
Treatment ratio at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg / Cana 300 mg				0.94		[0.89 ; 0.99]	0.0285

Tabela 55. SUSTAIN 8: Triglicéridos (2ª linha)

10: Triglycerides - statistical analysis - full analysis set - BMI<35 - NN9535-4270

	FAS	N	Nw52	Estimate	SE	95% CI	p-value
Triglycerides Serum (mmol/L)							
Mean at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	279	205	1.49	0.034		
Cana 300 mg	394	270	208	1.58	0.036		
Ratio to baseline at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	279	205	0.87	0.02		
Cana 300 mg	394	270	208	0.93	0.02		
Treatment ratio at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg / Cana 300 mg				0.94		[0.88 ; 1.00]	0.0691
Triglycerides Serum (mg/dL)							
Mean at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	279	205	132.4	3.1		
Cana 300 mg	394	270	208	140.5	3.2		
Ratio to baseline at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg	394	279	205	0.87	0.02		
Cana 300 mg	394	270	208	0.93	0.02		
Treatment ratio at visit 10 (week 52)							
Sema 1.0 mg / Cana 300 mg				0.94		[0.88 ; 1.00]	0.0691

Qualidade de vida relacionada com a saúde

Os doentes do estudo SUSTAIN 8 foram avaliados na população FAS com recurso às ferramentas de auto reporte SF-36v2 e DTSQs.

No que diz respeito aos resultados do questionário SF-36v2, após 52 semanas de tratamento, a variação das pontuações face à linha de base revelou melhorias associadas a ambos os tratamentos em todos os domínios avaliados. Contudo, a comparação entre semaglutido e canagliflozina não mostrou diferenças significativas em qualquer domínio.

Da mesma forma, às 52 semanas de tratamento, registaram-se melhorias em ambos os tratamentos em todos os itens do DTSQs, com exceção do item referente à frequência auto percebida dos episódios de hipoglicemia, onde não se registaram diferenças assinaláveis face à linha de base (Tabela 56).

Não foram detetadas diferenças significativas entre tratamentos nos vários itens avaliados, com exceção do item “satisfação com o tratamento atual”, onde os resultados atribuíram uma maior satisfação com semaglutido comparativamente a canagliflozina.

Tabela 56. SUSTAIN 8: diferenças face à *baseline* no DTSQs (população FAS).

Itens	Semaglutido 1,0 mg vs. canagliflozina 300 mg	
	ETD	IC 95%
Quão frequentemente pensa que a glicemia tem estado inaceitavelmente elevada?	-0,11	-0,38 a 0,17
Quão frequentemente pensa que a glicemia tem estado inaceitavelmente baixa?	0,07	-0,17 a 0,31
Satisfação com tratamento (pontuação total)	0,48	-0,05 a 1,01
Quão satisfeito está com o seu tratamento atual?	0,13	0,00 a 0,26
Quão conveniente tem sido o tratamento recentemente?	0,04	-0,14 a 0,23
Quão flexível pensa que o seu tratamento tem sido recentemente?	0,14	-0,03 a 0,32
Quão satisfeito/a está com o seu conhecimento acerca da diabetes?	0,11	-0,05 a 0,26
Recomendaria este tratamento para outra pessoa com a sua forma de diabetes?	0,03	-0,09 a 0,15
Quão satisfeito/a estaria no caso de continuar o seu tratamento atual?	0,01	-0,15 a 0,17

Não foram apresentados resultados relativamente às seguintes medidas de eficácia: mortalidade (todas as causas, cardiovascular), morbidade relacionada com a diabetes e hospitalizações.

Segurança

Relativamente à análise de segurança do estudo SUSTAIN 8, efetuada na população SAS (n=786), os principais EA reportados encontram-se resumidos na Tabela 57.

Eventos adversos

A proporção de doentes que reportou qualquer EA, bem como a respetiva taxa de EA, foi superior no braço semaglutido (76,0%; 307,4 EA por 100 PYE) comparativamente ao registado no braço canagliflozina (71,8%; 286,7 EA por 100 PYE). Não obstante, em ambos os braços, a generalidade destes eventos foi classificada como tendo uma intensidade ligeira (66,8% vs. 64,0%, respetivamente) ou moderada (35,5% vs. 29,9%, respetivamente).

O perfil dos EA mais frequentemente reportados, de acordo com o sistema orgânico afetado, também foi similar entre tratamentos, embora com diferenças nas suas incidências. Os distúrbios gastrointestinais foram os eventos mais comuns, assumindo uma incidência maior no braço semaglutido face ao braço canagliflozina (46,9% vs. 27,9%, respetivamente), seguidos dos eventos de infeções e infestações, onde, pelo contrário, a incidência foi inferior no braço semaglutido face ao braço canagliflozina (29,1% vs. 34,5%, respetivamente).

Tabela 57. SUSTAIN 8: Eventos adversos (população SAS).

	Semaglutido 1,0 mg				Canagliflozina 300 mg			
	N=392				N=394			
	N	%	E	T	N	%	E	T
EA	298	76,0	1.189	307,4	283	71,8	1.138	286,7
EA graves	18	4,6	30	7,8	21	5,3	35	8,8
Intensidade								
Intensos	31	7,9	56	14,5	21	5,3	27	6,8

Ozempic (Semaglutido)

Moderados	139	35,5	300	77,6	118	29,9	246	62,0
Ligeiros	262	66,8	833	215,4	252	64,0	865	217,9
Eventos que levaram à descontinuação do tratamento	38	9,7	46	11,9	20	5,1	24	6,0

EAs: Evento adverso. N: Nº de doentes com que, reportaram, pelo menos, um evento; %: Percentagem de doentes que reportaram, pelo menos, um evento; E: Nº total de eventos; T: Taxa de eventos por 100 *person-years of exposure* (PYE).

Eventos adversos graves

Os EA classificados como graves foram reportados por uma franja de doentes, verificando-se uma incidência e taxa de EA equiparáveis entre os braços semaglutido e canagliflozina (4,6% e 7,8 EA por 100 PYE vs. 5,3% e 8,8 EA por 100 PYE, respetivamente). Neste contexto, a maioria dos eventos reportados foi avaliada pelo investigador como provavelmente não relacionada com o semaglutido (80%) ou com exenatido (94%).

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Ao longo do estudo, a descontinuação precoce da terapêutica por EA afetou uma proporção superior de doentes no braço semaglutido (9,7%) comparativamente ao braço canagliflozina (5,1%). As descontinuações verificadas no braço semaglutido devem-se maioritariamente a eventos gastrointestinais de intensidade ligeira ou moderada.

Incidência de cancro

Relativamente à incidência de cancro, a análise pelo EAC contabilizou, ao longo do período de estudo, a ocorrência de 3 potenciais eventos de neoplasia maligna no braço semaglutido e de 4 eventos no braço canagliflozina. Todos os eventos foram classificados pelo investigador como provavelmente não relacionados com as terapêuticas em estudo, com exceção de um evento de carcinoma de células basais no braço semaglutido.

Mortalidade relacionada com o fármaco

Ao longo estudo, foi registada a ocorrência de uma morte no braço semaglutido, tendo esta sido classificado, de acordo com o EAC, como uma morte cardíaca súbita, provavelmente não relacionada com a terapêutica em estudo.

Hipoglicémias sintomáticas

No total, foram reportados 31 episódios de hipoglicémia classificada grave ou confirmada por medição da glicémia capilar (25 episódios no braço semaglutido e 6 episódios no braço canagliflozina), os quais incidiram num número similar de doentes em ambos os braços (6 e 5 doentes, respetivamente) (Tabela 58). Deste conjunto de eventos, 2 episódios foram classificados como graves, os quais ocorreram no braço semaglutido. Foi ainda contabilizado um evento de hipoglicémia noturna ou confirmada por glicémia capilar no braço canagliflozina.

No total e de acordo com a classificação ADA, foi reportada a ocorrência um maior número de episódios de hipoglicémia no braço semaglutido vs. canagliflozina (122 vs. 68 episódios, respetivamente), os quais foram reportados por 13,5% e 8,1% dos doentes dos respetivos braços.

A análise mais detalhada destes eventos, revela um número superior de eventos de hipoglicémia sintomática documentada com semaglutido vs. canagliflozina (69 vs. 39 eventos, respetivamente), enquanto nas restantes categorias de natureza sintomática, os episódios foram pouco frequentes e em números relativamente similares entre braços de tratamento.

Tabela 58. SUSTAIN 8: eventos hipoglicemiantes (população SAS).

	Semaglutido 1,0 mg N=392				Canagliflozina 300 mg N=394			
	N	%	E	T	N	%	E	T
Graves ou confirmados	6	1,5	25	6,5	5	1,3	6	1,5
Classificação ADA	53	13,5	122	31,5	32	8,1	68	17,1
Grave	1	0,3	2	0,5	0	-	-	-
Sintomático documentado	25	6,4	69	17,8	14	3,6	39	9,8

Ozempic (Semaglutido)

Assintomático	29	7,4	46	11,9	15	3,8	17	4,3
Provavelmente sintomático	3	0,8	3	0,8	8	2,0	9	2,3
Pseudo-hipoglicemia	2	0,5	2	0,5	3	0,8	3	0,8

ADA: American Diabetes Association; N: Nº de doentes com que, reportaram, pelo menos, um evento; %: Percentagem de doentes que reportaram, pelo menos, um evento; E: Nº total de eventos; T: Taxa de eventos por 100 *person-years of exposure* (PYE).

Meta-análise em rede: semaglutido vs iSGLT-2 em doentes com DT2 inadequadamente controlados com 1 a 2 antidiabéticos orais (3ª linha) ⁴

Esta SLR com NMA que teve por objetivo determinar a eficácia comparativa e a segurança de semaglutido (em administração semanal) com fármacos da classe iSGLT-2 aprovados na Europa e EUA à data, numa população de doentes adultos com DT2 inadequadamente controlada com 1 ou dois ADOs.

A pesquisa bibliográfica que sustentou a SLR teve início em abril de 2016 e a sua última atualização em agosto de 2017. A seleção da informação bibliográfica foi efetuada com base num conjunto de critérios de elegibilidade definidos segundo os critérios da Tabela 59.

Tabela 59. Critérios de elegibilidade dos estudos no âmbito da SLR. (extraído de referência 4)

Criteria	Description
Population*	Adults (≥ 18 years of age) with diagnosed type 2 diabetes (T2D) either: - Inadequately controlled with metformin and/or thiazolidinediones ($>94\%$ on metformin) - Inadequately controlled with 1–2 oral antidiabetics (OADs) - Inadequately controlled on basal insulin (with or without OADs)
Interventions	Once-weekly semaglutide 0.5 mg and 1.0 mg
Comparators	SGLT-2is: - Empagliflozin 10 mg and 25 mg once daily - Canagliflozin 100 mg and 300 mg once daily - Dapagliflozin 5 mg and 10 mg once daily Other treatments that are connected with once-weekly semaglutide and/or a SGLT-2i
Outcomes	Efficacy: - Proportion of patients achieving composite endpoint ($<7\%$ HbA_{1c}, no weight gain and no hypoglycaemia) - Change from baseline in HbA_{1c} - Proportion of patients achieving $\leq 6.5\%$ - Proportion of patients achieving $<7\%$ HbA_{1c} - Change from baseline in fasting plasma glucose (FPG) - Change from baseline in fasting postprandial plasma glucose (PPG) - Change from baseline in weight - Proportion of patients achieving $\geq 5\%$ weight loss - Proportion of patients achieving $\geq 10\%$ weight loss - Change from baseline in systolic blood pressure (SBP) - Change from baseline in body mass index (BMI) Safety: - Discontinuations due to AEs (DAEs) - Nausea - Vomiting - Diarrhoea - Pancreatitis - Hypoglycaemia (overall/ severe/ non-severe/nocturnal)
Study design	Randomized clinical trials (RCTs) with at least a 20-week assessment of efficacy outcomes
Other	English language From 1994 to August 2017

*Additionally, trials that were 100% Asian were later excluded (although, studies with high percentage of Asians were included).

A pesquisa da literatura incluiu as bases de dados MEDLINE, EMBASE e CENTRAL através da plataforma Ovid, tendo sido complementada através da pesquisa de materiais de conferências da especialidade. O processo de identificação e seleção das publicações foi efetuado de forma independente e em duplicado por 2 investigadores (com recurso a um terceiro para resolução de conflitos). No fim deste processo, as publicações que cumpriram os critérios de elegibilidade foram selecionadas, tendo a qualidade dos estudos sido avaliada através do *Cochrane Risk of Bias Assessment*. No total, a pesquisa permitiu identificar 38 830 entradas, tendo sido selecionados 48 artigos correspondentes a 21 ensaios clínicos aleatorizados (Figura 4).

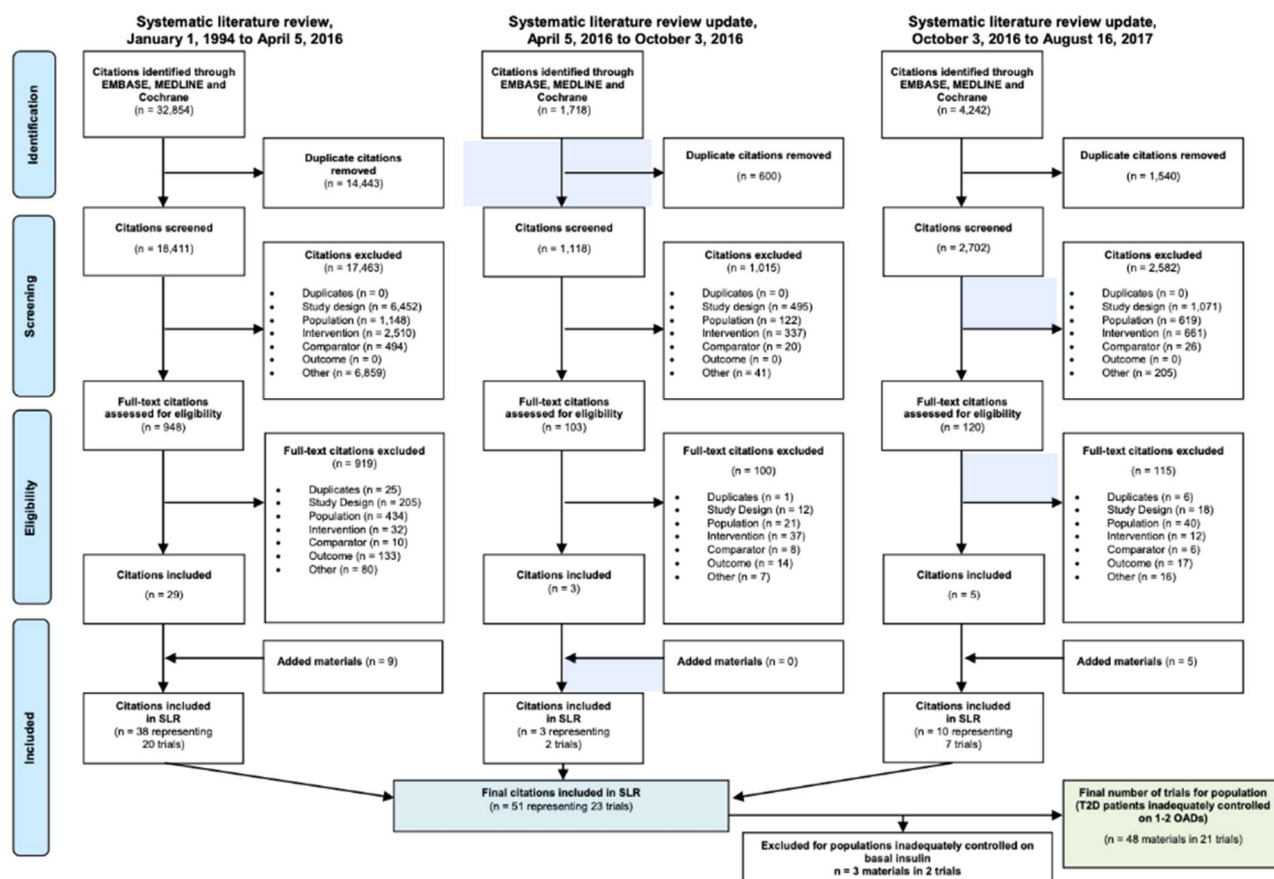


Figura 4. Diagrama de fluxo prisma. (extraído de referência 4)

O passo seguinte consistiu na avaliação da viabilidade de realizar comparações indiretas, verificando-se que as características clínico-demográficas na linha de base eram suficientemente similares entre os estudos selecionados, tendo sido efetuadas meta-regressões exploratórias em determinados fatores com maior variabilidade. Nos estudos incluídos, o IMC médio que foi reportado por todos os estudos (com exceção do estudo MB102030) variou entre os 27,9 e os 33,95 kg/m², pelo que se admite que os resultados da comparação indireta sejam suficientemente representativos de uma população com IMC < 35 kg/m², no entanto não foram apresentados resultados só para a população de interesse (IMC < 35). Já as populações dos estudos incluíram doentes sob 1 ou 2 ADO, uma variação que é tida em conta através da realização, para cada uma das medidas avaliadas, de ajustamentos por meta-regressão para o número de ADO e comparação dos resultados obtidos com os oriundos do cenário-base.

A informação recolhida permitiu assim estabelecer uma rede hipotética inicial de evidência (Figura 5), sendo estabelecidas redes distintas para cada uma das medidas de resultado avaliadas.

Foram utilizados modelos de efeitos fixos em todos as medidas avaliadas, com exceção da variação na HbA1c (%) face à linha de base às 26 semanas, onde foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios como cenário-base.

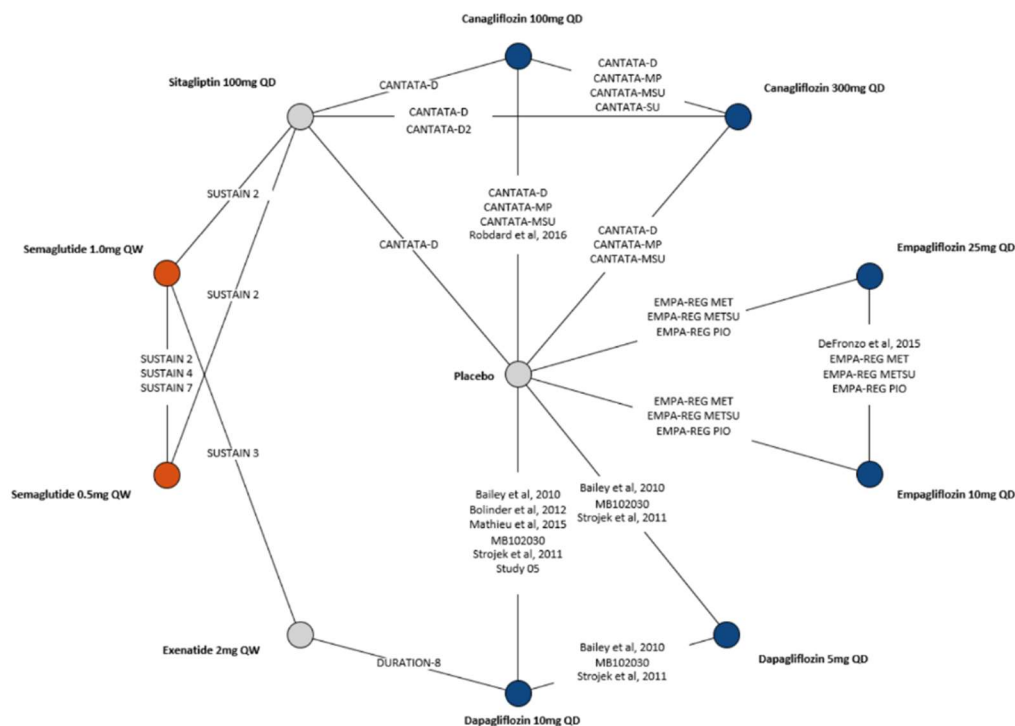


Figura 5. Rede de evidência global para a comparação indireta de semaglutido vs. iSGLT-2 em doentes com DT2 inadequadamente controlados com 1 a 2 antidiabéticos orais (3ª linha). (extraído de referência 4)

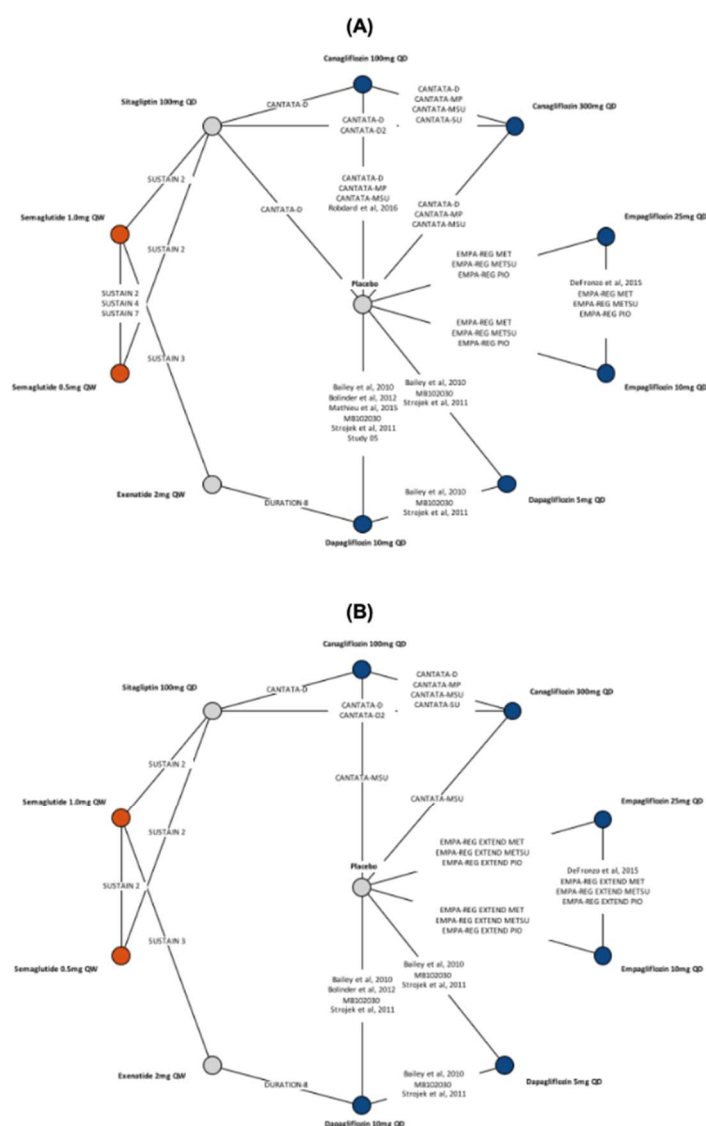
A evidência permitiu produzir dados comparativos de eficácia de semaglutido (0,5 mg e 1 mg) vs. canagliflozina (100 mg e 300 mg), dapagliflozina (5 mg e 10 mg) e empagliflozina (10 mg e 25 mg), às 26 e 52 semanas. As comparações no âmbito das medidas de segurança apenas foram possíveis estabelecer às 52 semanas.

Resultados de eficácia comparada

Não foram apresentados dados para as seguintes medidas de eficácia críticas: mortalidade (todas as causas e cardiovascular), morbilidade relacionada com a diabetes e qualidade de vida relacionada com a saúde. Adicionalmente, não foram apresentados dados para medidas de eficácia importantes: alterações nos lípidos e hospitalizações.

Controlo glicémico

A variação da HbA1c face à linha de base foi a medida de resultado primária para a maioria dos ensaios incluídos. Às 26 semanas, 21 ensaios relataram 11 tratamentos. Estes 21 ensaios incluíram 53 braços de tratamento e 11714 doentes. A rede de evidências encontra-se conectada e apresenta *loops* fechados e múltiplas arestas informando as comparações (Figura 6). O modelo de efeitos aleatórios foi escolhido porque apresentou o menor critério de informação de desviância (DIC) (94.37). Não houve evidência de inconsistência dentro da rede.



Legend: Circles represent each treatment included in the network, with orange for once-weekly semaglutide, dark blue for SGLT-2is, and grey for others.

Figura 6. Rede de evidência de informação HbA1c (%) às 26 semanas (A) e às 56 semanas (B). (extraído de referência 4)

Às 52 semanas, 16 ensaios relataram 11 tratamentos para alteração da linha de base na HbA1c. Estes 16 ensaios incluíram 41 braços de tratamento e 9115 doentes. A rede encontrava-se conectada (figura 6). A diferença DIC entre os modelos de efeitos fixos e aleatórios foi menor que três. O modelo de efeitos fixos foi escolhido (DIC: 72,19) porque a maioria das conexões nesta rede foram apoiadas por um ou dois ensaios e um modelo de efeitos aleatórios não seria viável em tais casos. Não houve evidência de inconsistência dentro da rede.

A comparação efetuada no âmbito da variação da HbA1c face à linha de base sugeriu que, às 26 semanas, os tratamentos com semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg estão associados a uma redução superior na HbA1c relativamente a todos os comparadores avaliados (Tabela 60). Para este período e relativamente a semaglutido 0,5 mg, as diferenças médias variaram entre os -0,30% (ICr 95%: -0,52 a -0,07) vs. canagliflozina 300 mg e os -0,70% (ICr 95%: -0,96 a -0,43) vs. dapagliflozina 5 mg, enquanto para semaglutido 1,0 mg, as diferenças variaram entre os -0,56% (ICr 95%: -0,76 a -0,33) vs. canagliflozina 300 mg e os -0,95% (ICr 95%: -1,20 a -0,69) vs. dapagliflozina 5 mg.

Da mesma forma, também os resultados obtidos às 52 semanas revelaram diferenças significativas, favorecendo o tratamento com semaglutido relativamente a todos os comparadores avaliados (Tabela 60). Para este período e no caso do tratamento com semaglutido 0,5 mg, as diferenças obtidas variaram entre os -0,34% (ICr 95%: -0,51 a -0,18) vs. canagliflozina 300 mg e os -0,80% (ICr 95%: -1,04 a -0,56) vs. dapagliflozina 5 mg, tendo as comparações com semaglutido 1,0 mg variado entre os -0,57% (ICr 95%: -0,73 a -0,41) vs. canagliflozina 300 mg e os -1,03% (ICr 95%: -1,26 a -0,81) vs. dapagliflozina 5 mg.

As comparações efetuadas neste âmbito recorrendo ao ajustamento para o número de ADOs na linha de base revelaram resultados similares aos obtidos no cenário-base

Tabela 60. NMA - DT2 inadequadamente controlada com 1-2 ADO: diferenças médias vs. semaglutido na variação na HbA1c (%) face à linha de base às 26 e 52 semanas.

	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg
	26 semanas		52 semanas	
Canagliflozina 100 mg	-0,45 (-0,68 a -0,21)	-0,71 (-0,92 a -0,48)	-0,49 (-0,67 a -0,32)	-0,72 (-0,88 a -0,56)
Canagliflozina 300 mg	-0,30 (-0,52 a -0,07)	-0,56 (-0,76 a -0,33)	-0,34 (-0,51 a -0,18)	-0,57 (-0,73 a -0,41)
Dapagliflozina 5 mg	-0,70 (-0,96 a -0,43)	-0,95 (-1,20 a -0,69)	-0,80 (-1,04 a -0,56)	-1,03 (-1,26 a -0,81)
Dapagliflozina 10 mg	-0,55 (-0,78 a -0,29)	-0,80 (-1,02 a -0,57)	-0,64 (-0,86 a -0,42)	-0,86 (-1,08 a -0,66)
Empagliflozina 10 mg	-0,53 (-0,80 a -0,27)	-0,79 (-1,04 a -0,53)	-0,57 (-0,80 a -0,34)	-0,80 (-1,01 a -0,59)
Empagliflozina 25 mg	-0,51 (-0,78 a -0,25)	-0,77 (-1,02 a -0,51)	-0,56 (-0,79 a -0,33)	-0,79 (-1,00 a -0,58)

Nota: Resultados a negrito representam diferenças significativas.

Cada célula representa a comparação (diferença média e ICr 95%) do tratamento enunciado na coluna vs. o tratamento enunciado na linha.

As comparações efetuadas relativamente à proporção de doentes com HbA1c < 7% às 26 semanas resultaram em diferenças significativas favoráveis a semaglutido, sugerindo que estas intervenções estão associadas a uma maior probabilidade de atingir este limiar de controlo glicémico relativamente a todos os comparadores avaliados (Tabela 61). Os resultados associaram semaglutido 0,5 mg a uma chance de alcançar resposta cerca de 2 vezes superior (OR=2,06; ICr 95%: 1,27 a 3,39) vs. empagliflozina 25 mg a 4 vezes superior (OR=4,07; ICr 95%: 2,86 a 5,86) vs. canagliflozina 100 mg, enquanto semaglutido 1,0 mg foi associado a uma chance cerca de 3 vezes superior (OR=2,80; ICr 95%: 1,74 a 4,52) vs. empagliflozina 25 mg a 5,5 vezes superior (OR=5,52; ICr 95%: 3,91 a 7,81) vs. canagliflozina 100 mg.

As comparações efetuadas no âmbito acima referido para as 52 semanas resultaram em diferenças significativas que associaram igualmente os tratamentos com semaglutido a maiores chances de alcançar HbA1c < 7%, face a todos os comparadores avaliados. Os resultados sugerem que semaglutido 0,5 mg se encontra associado a uma chance de alcançar resposta cerca de 2 vezes superior (OR=2,34; ICr 95%: 1,09 a 4,96) vs. empagliflozina 25 mg a cerca de 3 vezes superior (OR=3,32; ICr 95%: 2,13 a 5,15) vs. canagliflozina 100 mg, ao passo que semaglutido 1,0 mg foi associado a uma chance de alcançar resposta cerca de 4 vezes superior (OR=3,73; ICr 95%: 1,77 a 7,78) vs. empagliflozina 25 mg a 5 vezes superior (OR=5,30; ICr 95%: 3,42 a 8,24) vs. canagliflozina 100 mg.

Todas as comparações efetuadas neste âmbito recorrendo ao ajustamento para o número de ADOs na linha de base revelaram resultados similares aos obtidos no cenário-base.

Tabela 61. NMA - DT2 inadequadamente controlada com 1-2 ADO: diferenças médias (*odds ratio*) vs. semaglutido na proporção de doentes com HbA1c <7% face à linha de base às 26 semanas e 52 semanas.

	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg
	26 semanas		52 semanas	
Canagliflozina 100 mg	4,07 (2,86 a 5,83)	5,52 (3,91 a 7,81)	3,32 (2,13 a 5,15)	5,30 (3,42 a 8,24)
Canagliflozina 300 mg	2,38 (1,66 a 3,41)	3,22 (2,27 a 4,56)	2,36 (1,59 a 3,50)	3,76 (2,55 a 5,59)
Dapagliflozina 5 mg	3,74 (2,33 a 6,08)	5,08 (3,21 a 8,09)	2,92 (1,48 a 5,76)	4,65 (2,48 a 8,79)
Dapagliflozina 10 mg	2,70 (1,83 a 4,02)	3,66 (2,53 a 5,30)	2,71 (1,59 a 4,66)	4,33 (2,70 a 6,93)
Empagliflozina 10 mg	2,53 (1,57 a 4,09)	3,43 (2,13 a 5,49)	2,61 (1,20 a 5,52)	4,16 (1,98 a 8,65)
Empagliflozina 25 mg	2,06 (1,27 a 3,39)	2,80 (1,74 a 4,52)	2,34 (1,09 a 4,96)	3,73 (1,77 a 7,78)

Nota: Resultados a negrito representam diferenças significativas.

Cada célula representa a comparação (diferença média e ICr 95%) do tratamento enunciado na coluna vs. o tratamento enunciado na linha.

Alterações no peso corporal

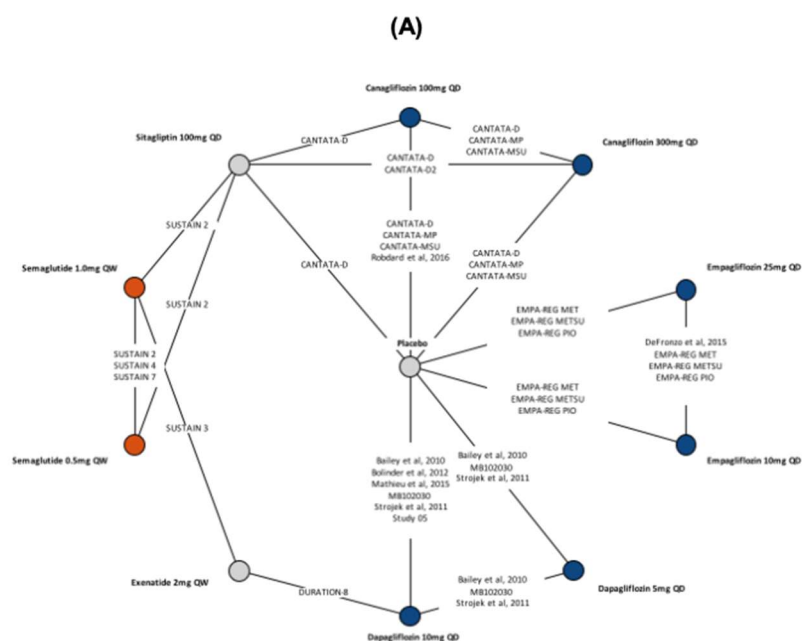
Às 26 semanas, 20 ensaios relataram 11 tratamentos. Estes 20 ensaios incluíram 51 braços de tratamento e 10829 doentes. A rede de evidências encontra-se conectada (figura 7). A diferença DIC entre os modelos de efeitos fixos e aleatórios foi inferior a três. O modelo de efeitos fixos foi o escolhido (DIC: 87.02) porque a maioria das conexões nesta rede eram suportadas por um ou dois ensaios e um modelo de efeitos aleatórios não seria viável nesses casos. Não houve evidência de inconsistência dentro da rede.

Às 52 semanas, no total, 16 ensaios relataram 11 tratamentos. Estes 16 ensaios incluíram 41 braços de tratamento e 9188 doentes. A rede de evidências encontra-se conectada (Figura 7). A diferença DIC entre os modelos de efeitos fixos e aleatórios foi inferior a três. O modelo de efeitos fixos foi assim o escolhido (DIC: 78.03) porque a maioria das conexões nesta rede eram suportadas por um ou dois ensaios e um modelo de efeitos aleatórios não seria viável nesses casos. Não houve evidência de inconsistência dentro da rede.

Relativamente à variação do peso corporal, os resultados estimados às 26 semanas associaram semaglutido 0,5 a uma perda superior de peso corporal face à maioria dos comparadores avaliados, com exceção de canagliflozina 300 mg e empagliflozina 25 mg. Para o mesmo período, verificaram-se diferenças significativas que associaram semaglutido 1,0 mg a uma redução superior no peso corporal face a todos os comparadores, variando entre os -1,35 kg (ICr 95%: -1,89 a -0,79) vs. canagliflozina 300 mg e os -2,48 kg (ICr 95%: -3,13 a -1,82) vs. dapagliflozina 5 mg (Tabela 62).

Às 52 semanas, os resultados associaram semaglutido 0,5 mg a uma perda de peso corporal superior unicamente vs. canagliflozina 100 mg (-0,96 kg; ICr 95%: -1,69 a -0,24), não sendo observadas diferenças significativas face aos restantes comparadores. Para o tratamento com semaglutido 1,0 mg, os resultados obtidos continuaram a sustentar uma perda superior de peso corporal face a todos os comparadores, variando entre os -2,08 kg (ICr 95%: -2,81 a -1,34) vs. canagliflozina 300 mg e os -2,51 kg (ICr 95%: -3,51 a -1,50) vs. dapagliflozina 5 mg (Tabela 62).

Todas as comparações efetuadas neste âmbito recorrendo ao ajustamento para o número de ADOs na linha de base revelaram resultados similares aos obtidos no cenário-base.



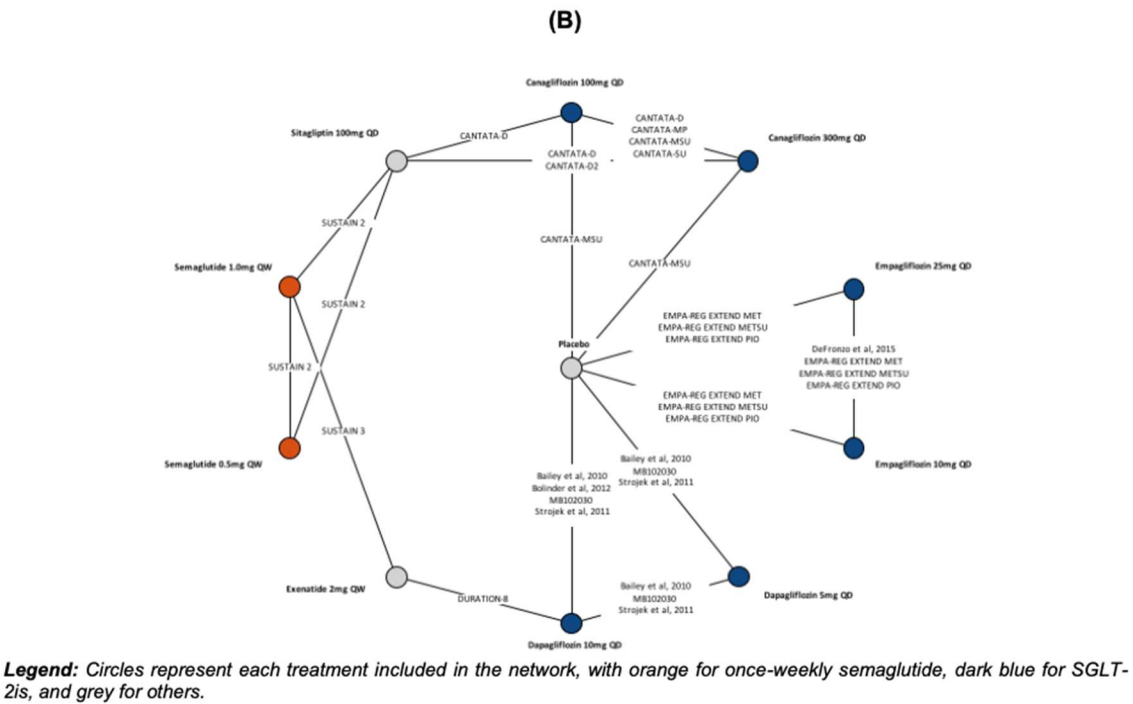


Figura 7. Rede de evidência de informação peso corporal (Kg) às 26 semanas (A) e às 56 semanas (B). (extraído de referência 4).’

Tabela 62. NMA - DT2 inadequadamente controlada com 1-2 ADO: diferenças médias vs. semaglutido na variação do peso corporal (kg) face à linha de base às 26 e 52 semanas.

	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg
	26 semanas		52 semanas	
Canagliflozina 100 mg	-0,62 (-1,22 a -0,01)	-1,98 (-2,56 a 1,40)	-0,96 (-1,69 a -0,24)	-2,77 (-3,50 a -2,02)
Canagliflozina 300 mg	0,02 (-0,54 a 0,58)	-1,35 (-1,89 a -0,79)	-0,27 (-1,00 a 0,44)	-2,08 (-2,81 a -1,34)
Dapagliflozina 5 mg	-1,11 (-1,79 a -0,43)	-2,48 (-3,13 a -1,82)	-0,71 (-1,77 a 0,34)	-2,51 (-3,51 a -1,50)
Dapagliflozina 10 mg	-0,80 (-1,42 a -0,18)	-2,17 (-2,75 a -1,57)	-0,32 (-1,32 a 0,67)	-2,13 (-3,05 a -1,19)
Empagliflozina 10 mg	-0,88 (-1,53 a -0,23)	-2,24 (-2,86 a -1,61)	-0,50 (-1,51 a 0,50)	-2,31 (-3,26 a -1,33)
Empagliflozina 25 mg	-0,63 (-1,29 a 0,01)	-2,00 (-2,62 a -1,38)	-0,39 (-1,41 a 0,63)	-2,20 (-3,15 a -1,23)

Nota: Resultados a negrito representam diferenças significativas.
Cada célula representa a comparação (diferença média e ICr 95%) do tratamento enunciado na coluna vs. o tratamento enunciado na linha.

Alterações na pressão arterial

Às 26 semanas, no total, 17 ensaios relataram 11 tratamentos para alteração da Pressão Arterial Sistólica (PAS) em relação ao valor basal. Estes 17 ensaios incluíram 45 braços de tratamento e 9541 doentes. A rede de evidências encontra-se conectada (figura 8). A diferença DIC entre os modelos de efeitos fixos e aleatórios foi menor que três. O modelo de efeitos fixos foi o escolhido (DIC: 71,12) porque a maioria das conexões nesta rede foram apoiadas por um ou dois testes e um modelo de efeitos aleatórios não seria viável nestes casos. Não houve evidência de inconsistência dentro da rede.

Às 52 semanas, no total, 15 ensaios relataram 11 tratamentos. Estes 15 ensaios incluíram 39 braços de tratamento e 8942 doentes. A rede encontra-se conectada (Figura 8). A diferença DIC entre os modelos de efeitos fixos e aleatórios foi inferior a três. O modelo de efeitos fixos foi o escolhido (DIC: 60,79) porque a maioria das conexões nesta rede eram suportadas por um ou dois ensaios e um modelo de efeitos aleatórios não seria viável nestes casos. Não houve evidência de inconsistência dentro da rede.

No que diz respeito à variação na pressão arterial sistólica, as comparações efetuadas às 26 semanas não mostraram diferenças significativas entre semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg face à generalidade dos comparadores avaliados, embora o sentido dos resultados seja favorável a semaglutido (variações entre os -0,45 e 2,18 mmHg) (Tabela 63). As diferenças significativas detetadas dizem respeito às comparações semaglutido 1,0 vs. dapagliflozina 5 mg e vs. empagliflozina 10 mg, onde os resultados sugerem uma redução superior da PAS com semaglutido.

Na avaliação às 52 semanas para esta medida de resultado, não foram verificadas diferenças significativas em nenhuma das comparações efetuadas. As comparações com semaglutido 0,5 mg revelaram diferenças que variaram entre os 0,12 e os 1,78 mmHg, enquanto com semaglutido 1,0 mg, as diferenças variaram entre os -0,57 e os 1,09 mmHg.

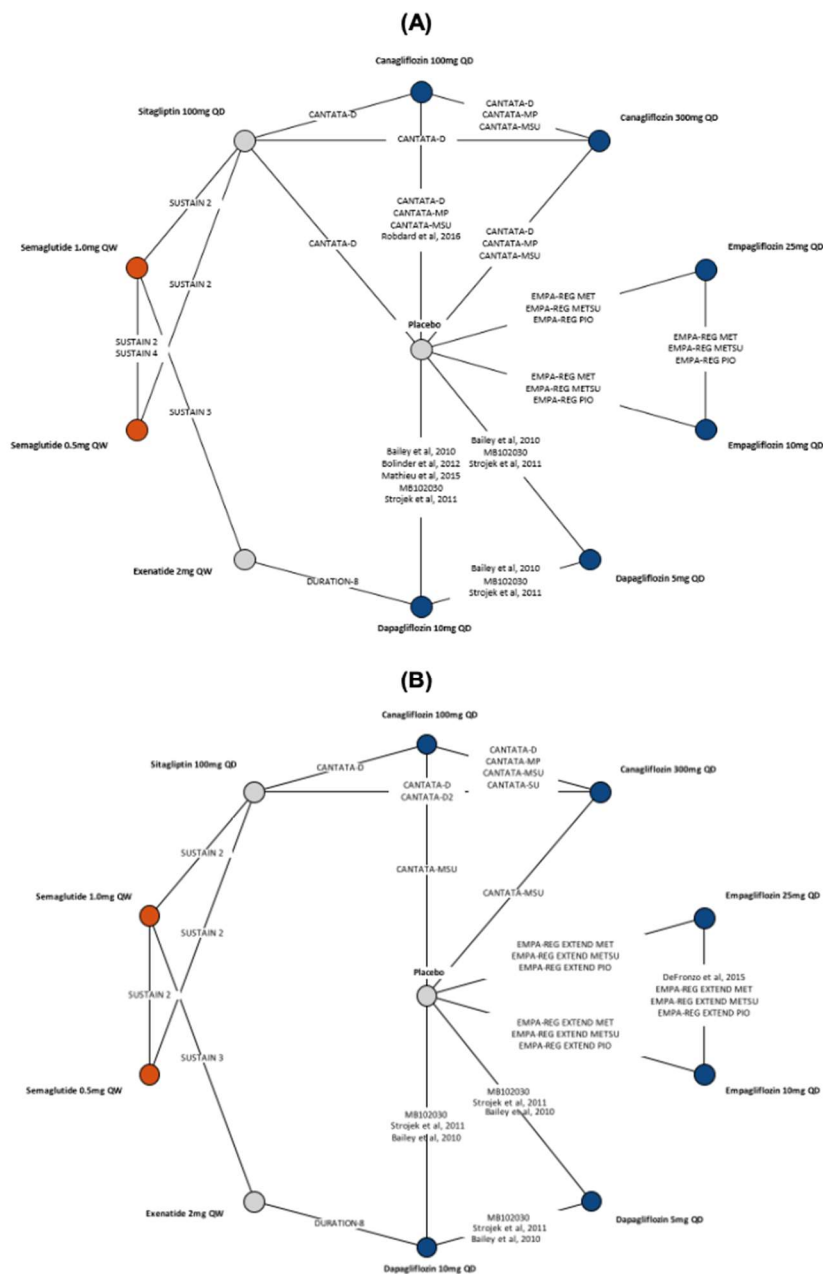
Os resultados do ajustamento para o número de ADOs na linha de base foram, na generalidade, similares aos obtidos no cenário-base, com exceção da comparação semaglutido 1,0 mg vs. empagliflozina 10 mg às 26 semanas, onde deixou de se verificar uma diferença significativa entre tratamentos.

Tabela 63. NMA - DT2 inadequadamente controlada com 1-2 ADO: diferenças médias vs. semaglutido na variação da pressão sistólica (mmHg) face à linha de base às 26 e 52 semanas.

	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg
	26 semanas		52 semanas	
Canagliflozina 100 mg	-0,82 (-2,90 a 1,25)	-1,63 (-3,65 a 0,35)	0,73 (-1,53 a 2,97)	0,03 (-2,12 a 2,12)
Canagliflozina 300 mg	-0,45 (-2,55 a 1,64)	-1,27 (-3,29 a 0,76)	1,78 (-0,38 a 3,98)	1,09 (-0,97 a 3,14)
Dapagliflozina 5 mg	-2,31 (-4,91 a 0,34)	-3,12 (-5,64 a -0,60)	0,43 (-2,77 a 3,59)	-0,27 (-3,11 a 2,57)
Dapagliflozina 10 mg	-0,97 (-3,16 a 1,23)	-1,78 (-3,87 a 0,24)	1,08 (-1,80 a 3,96)	0,39 (-2,07 a 2,80)
Empagliflozina 10 mg	-1,64 (-3,99 a 0,75)	-2,45 (-4,75 a -0,14)	0,12 (-2,88 a 3,13)	-0,57 (-3,32 a 2,19)
Empagliflozina 25 mg	-1,36 (-3,71 a 1,00)	-2,18 (-4,45 a 0,05)	0,65 (-2,35 a 3,65)	-0,05 (-2,79 a 2,68)

Nota: Resultados a negrito representam diferenças significativas.

Cada célula representa a comparação (diferença média e ICr 95%) do tratamento enunciado na coluna vs. o tratamento enunciado na linha.



Legend: Circles represent each treatment included in the network, with orange for once-weekly semaglutide, dark blue for SGLT-2is, and grey for others.

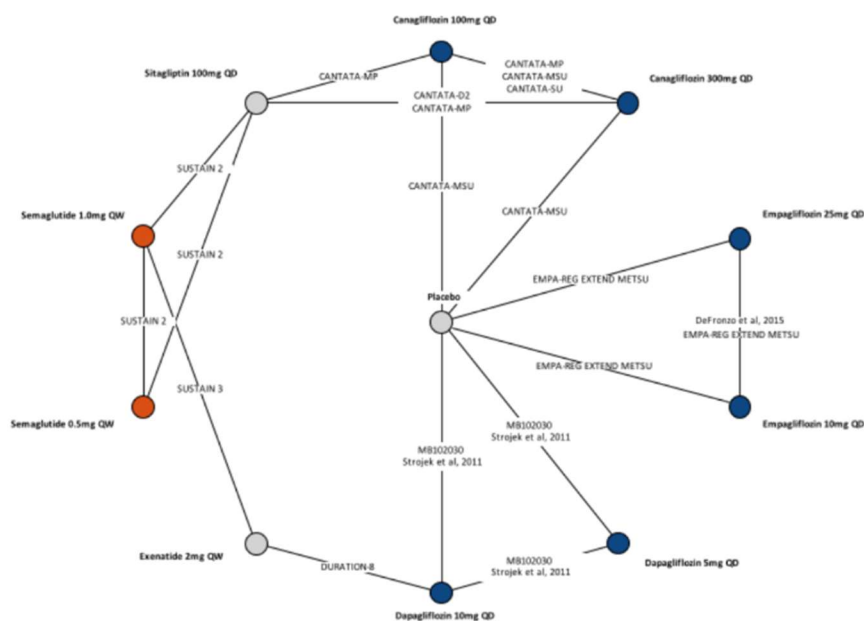
Figura 8. Rede de evidência de informação PAS (mmHg) às 26 semanas (A) e às 56 semanas (B). (extraído de referência 4)

Resultados de segurança comparada

Não foram apresentados dados para as seguintes medidas de segurança críticas: eventos adversos graves, incidência de cancro e mortalidade relacionada com o fármaco. Adicionalmente, não foram apresentados dados para medidas de eficácia importantes: eventos adversos.

Hipoglicemias sintomáticas

Às 52 semanas, 11 ensaios relataram 11 tratamentos. Estes 11 ensaios incluíram 28 braços de tratamento e 6836 doentes. A rede encontra-se conectada (Figura 9). A diferença DIC entre os modelos de efeitos fixos e aleatórios foi inferior a três. O modelo de efeitos fixos foi escolhido (DIC: 48,56) porque a maioria das conexões nesta rede foram suportadas por uma ou duas tentativas e um modelo de efeitos aleatórios não seria viável nestes casos. Não houve evidência de inconsistência dentro da rede.



Legend: Circles represent each treatment included in the network, with orange for once-weekly semaglutide, dark blue for SGLT-2is, and grey for others.

Figura 9. Rede de evidência de informação de doentes que experimentaram hipoglicemia às 52 semanas. (extraído de referência 4)

Às 52 semanas não foram detetadas diferenças significativas entre semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg e os restantes comparadores avaliados (Tabela 64).

Tabela 64. NMA - DT2 inadequadamente controlada com 1-2 ADO: diferenças médias (*odds ratio*) vs. semaglutido na proporção de doentes que reportaram episódios de hipoglicemia global às 52 semanas.

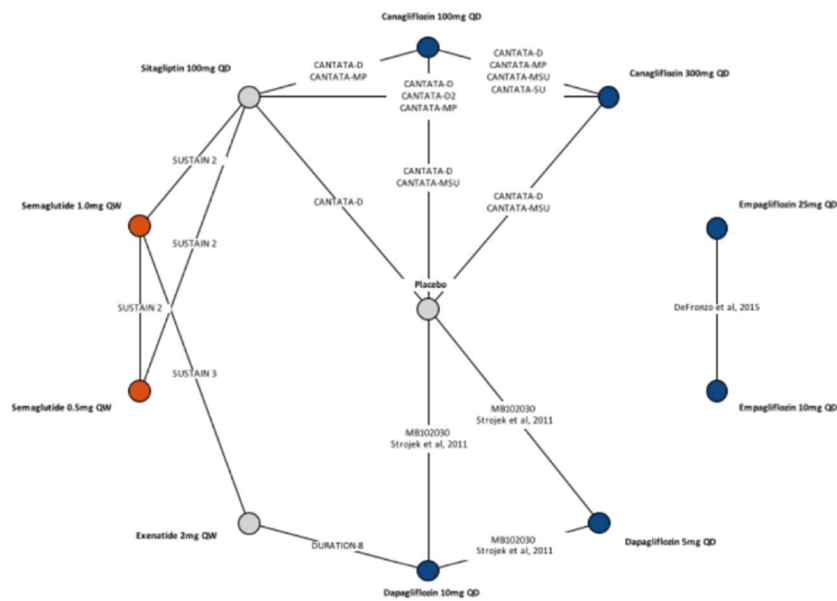
	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg
52 semanas		
Canagliflozina 100 mg	0,71 (0,38 a 1,30)	0,80 (0,45 a 1,43)
Canagliflozina 300 mg	0,66 (0,38 a 1,12)	0,75 (0,45 a 1,24)
Dapagliflozina 5 mg	1,01 (0,39 a 2,66)	1,16 (0,46 a 2,89)
Dapagliflozina 10 mg	1,13 (0,47 a 2,72)	1,30 (0,58 a 2,88)
Empagliflozina 10 mg	1,07 (0,46 a 2,45)	1,21 (0,55 a 2,75)
Empagliflozina 25 mg	1,25 (0,53 a 2,95)	1,42 (0,64 a 3,26)

Nota: Resultados a negrito representam diferenças significativas.

Cada célula representa a comparação (diferença média e ICr 95%) do tratamento enunciado na coluna vs. o tratamento enunciado na linha.

Descontinuação do tratamento por efeitos adversos

Às 52 semanas, 10 ensaios relataram nove tratamentos. Estes 10 estudos incluíram 27 braços de tratamento e 6996 doentes. A rede encontra-se conectada (Figura 10). As descontinuações por EAs foram extraídas conforme relatado pelos investigadores nos estudos. A diferença DIC entre os modelos de efeitos fixos e aleatórios foi inferior a três. O modelo de efeitos fixos foi o escolhido (DIC: 44,94) porque a maioria das conexões nesta rede eram suportadas por um ou dois ensaios, e um modelo de efeitos aleatórios não seria viável nestes casos. Não houve evidência de inconsistência dentro da rede.



Legend: Circles represent each treatment included in the network, with orange for once-weekly semaglutide, dark blue for SGLT-2is, and grey for others.

Figura 10. Rede de evidência de informação da proporção de doentes que descontinuou terapêutica por EAs às 52 semanas. (extraído de referência 4)

Às 52 semanas, os resultados sugerem que semaglutido 0,5 e 1,0 mg estão associados a uma incidência superior de descontinuação precoce do tratamento, excetuando na comparação vs. dapagliflozina, onde não foram detetadas diferenças significativas (Tabela 65).

Tabela 65. NMA - DT2 inadequadamente controlada com 1-2 ADO: diferenças médias vs. semaglutido na descontinuação precoce do tratamento por EA às 52 semanas.

	Sema 0,5 mg	Sema 1,0 mg
52 semanas		
Canagliflozina 100 mg	2,50 (1,16 a 5,61)	2,88 (1,39 a 6,16)
Canagliflozina 300 mg	2,25 (1,08 a 4,87)	2,60 (1,30 a 5,40)
Dapagliflozina 5 mg	2,32 (0,75 a 7,19)	2,67 (0,92 a 8,02)
Dapagliflozina 10 mg	2,82 (1,11 a 7,14)	3,26 (1,37 a 7,71)

Nota: Resultados a negrito representam diferenças significativas.
Cada célula representa a comparação (diferença média e ICr 95%) do tratamento enunciado na coluna vs. o tratamento enunciado na linha.

Estudo SUSTAIN 4⁵

O estudo SUSTAIN 4 foi um estudo de fase III, aleatorizado, em regime aberto, com 30 semanas de duração, com controlo ativo, multinacional, que avaliou a eficácia e segurança comparativas de semaglutido vs. insulina glargina, numa população de doentes com DT2 insuficientemente controlada, em tratamento com metformina $\pm$ SU e *naïves* para insulinoaterapia.

Os principais critérios de inclusão foram:

- idade $\geq$ 18 anos;
- diagnóstico de DT2;
- HbA1c entre 7,0% e 10,0%;
- ausência de tratamento prévio com insulina;
- tratamento estável (definido como intervenção e dose inalterada) com metformina em monoterapia (em dose $\geq$ 1,500 mg ou na dose máxima tolerada) ou associada a SU (em dose $\geq$ a metade do máximo indicado de acordo com a indicação aprovada no local do ensaio localmente), por $\geq$ 90 dias antes da data da triagem. Foi requerida a manutenção desta terapêutica ao longo do estudo.

Os doentes elegíveis foram aleatorizados através de um sistema de (IV/WRS) na proporção 1:1:1 para um dos seguintes braços de tratamento:

- semaglutido 0,5 mg: via SC, uma administração semanal;
- semaglutido 1,0 mg: via SC, uma administração semanal;
- insulina glargina 100U: via SC, uma administração diária, em regime *treat-to-target*.

A aleatorização foi estratificada em função do tratamento farmacológico concomitante (metformina em monoterapia vs. metformina + SU).

O estudo compreendeu um período de tratamento de 30 semanas (que incluiu um período de aumento de dose de 4 e 8 semanas para os braços semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg, respetivamente), seguido de um período de seguimento de 5 semanas (Figura 11).

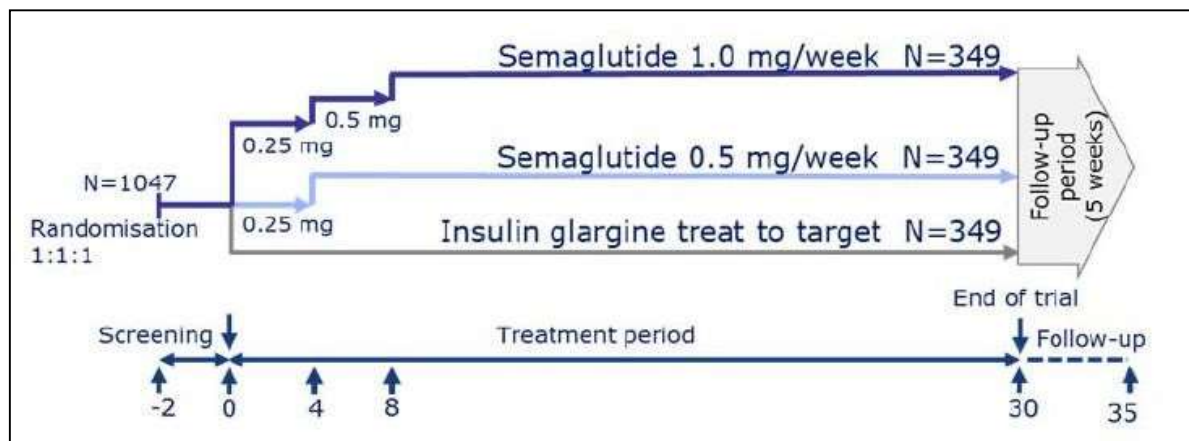


Figura 13. SUSTAIN 4: Desenho do estudo

A medida de resultado primária consistiu na variação média de HbA1c às 30 semanas face à linha de base e a medida de resultado secundária confirmatória consistiu na variação média do peso corporal no mesmo período. Outras medidas de resultado avaliadas às 30 semanas incluíram a variação na glicose plasmática em jejum, proporção de doentes com valores alvo de HbA1c de $\leq 7,0\%$ e $\leq 6,5\%$, variação na pressão sistólica e diastólica e na concentração sérica de lípidos em jejum (incluindo o colesterol total, HDL, LDL, VLDL e triglicéridos). Neste âmbito, também foi efetuada a avaliação de PROs, com recurso às ferramentas SF-36v2 e DTSQs.

O tamanho da amostra foi calculado de forma a testar simultaneamente a não-inferioridade de semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg vs. insulina glargina 100U na medida de resultado primária, bem como a superioridade de semaglutido 1,0 mg vs. insulina glargina 100U na medida de resultado secundária confirmatória.

A análise de eficácia foi conduzida na população FAS, que compreende todos os doentes aleatorizados e que receberam, pelo menos, uma dose dos fármacos em estudo, sendo esta sobreponível à população SAS utilizada na análise de segurança. O protocolo define também vários períodos de observação, tendo sido selecionado, como cenário-base para as análises de eficácia, o período *on-treatment without rescue medication*, que exclui as observações efetuadas após iniciação de terapêutica de resgate.

As características clínico-demográficas basais da população FAS (n=1084) no estudo SUSTAIN 4, foram distribuídas de forma equitativa entre os braços de tratamento (Tabela 66). Na linha de base, os doentes dos braços semaglutido 0,5 mg, 1,0 mg e insulina glargina 100U apresentavam uma HbA1c entre os

8,1% e 8,3% e um IMC médio entre os 33,0 kg/m² e 33,1 kg/m² (33% apresentavam um IMC > 35). Em concordância com os critérios de elegibilidade, todos os doentes aleatorizados realizavam terapêutica com metformina à data da entrada do estudo, de entre os quais mais de metade (51-52% nos vários braços) efetuavam tratamento com metformina em associação com SU.

Tabela 66. SUSTAIN 4: Características clínico-demográficas na *baseline* (população FAS).

	Semaglutido 0,5 mg N=362	Semaglutido 1,0 mg N=360	Insulina glargina U100 N=360
Idade média (DP)	56,5 (10,3)	56,7 (10,4)	56,2 (10,6)
Doentes do sexo masculino, n (%)	197 (54,4)	182 (50,6)	195 (54,2)
Duração média da diabetes, em anos (DP)	7,77 (5,14)	9,34 (7,17)	8,61 (6,29)
HbA1c média, % (DP)	8,13 (0,85)	8,25 (0,94)	8,13 (0,88)
GPJ média, mmol/L (DP)	9,56 (2,80)	9,95 (2,98)	9,67 (2,72)
Peso médio, kg (DP)	93,73 (21,39)	94,00 (22,48)	92,61 (21,52)
IMC médio, kg/m ² (DP)	33,11 (6,45)	32,96 (6,51)	32,95 (6,51)
Medicação antidiabética oral, n (%)			
Metformina	176 (48,6)	175 (48,6)	172 (47,8)
Metformina + SU	186 (51,4)	185 (51,4)	188 (52,2)

DP: Desvio-padrão; GP: Glicose no plasma; GPJ: Glicose no plasma em jejum; HbA1c: Hemoglobina glicada; IMC: Índice de massa corporal; SU: Sulfonilureia.

Foram apresentados dados exclusivamente para a população de interesse (3ª linha terapêutica e IMC < 35), no entanto não é possível confirmar se as características basais dos doentes se encontravam equilibradas entre os braços dos estudos, após seleção para estas características, uma vez que esta informação não foi apresentada.

Resultados de eficácia- 3ª linha terapêutica

Controlo glicémico

Às 30 semanas, a variação média face à linha de base em HbA1c foi de -1,25% e -1,63% nos braços semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg, respetivamente, sendo de -0,83% no braço insulina glargina U100. A

diferença média estimada vs. insulina glargina 100U foi de -0,42% (IC 95%: -0,59 a -0,25) e -0,80% (IC 95%: -0,97 a -0,63) para semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg, respetivamente. Neste contexto e após 30 semanas de tratamento, a proporção de doentes que alcançou os valores-alvo de HbA1c de $\leq 6,5\%$ e $< 7,0\%$ com semaglutido 0,5 mg (38,9% e 58,6%, respetivamente) e semaglutido 1,0 mg (54,4% e 70,5%) foram superiores à contabilizada no braço insulina glargina 100U (19,1% e 41,1%, respetivamente). A comparação entre tratamentos relativa à proporção de doentes que atingem uma HbA1c $\leq 6,5\%$ permitiu associar os tratamentos com semaglutido 0,5 mg e 1mg com uma possibilidade cerca de 3 vezes superiores (OR=3,16; IC 95%: 2,03 a 4,90,) e 7 vezes superior (OR=7,11; IC 95%: 4,50 a 11,22) de atingir esse valor-alvo, respetivamente, comparativamente com insulina glargina 100U. Da mesma forma, para o valor-alvo de HbA1c $< 7\%$, a comparação permitiu associar os tratamentos com semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg a chances cerca de 2 vezes superiores (OR=2,30; IC 95%: 1,55 a 3,41) e 4 vezes superiores (OR=4,48; IC 95%: 2,94 a 6,84) de alcançar esse valor-alvo, respetivamente, quando comparado com insulina glargina 100U. (Tabelas 67 e 68).

Tabela 67. SUSTAIN 4: HbA1c

1: HbA1c - NN9535-3625 - BMI<35 - primary statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	195	6.90	0.06		
Sema 1.0 mg	241	185	6.51	0.06		
IGlar	241	219	7.31	0.06		
Change from baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	195	-1.25	0.06		
Sema 1.0 mg	241	185	-1.63	0.06		
IGlar	241	219	-0.83	0.06		
Treatment difference at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg - IGlar			-0.42		[-0.59 ; -0.25]	<.0001
Sema 1.0 mg - IGlar			-0.80		[-0.97 ; -0.63]	<.0001
HbA1c (mmol/mol)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	195	51.87	0.67		
Sema 1.0 mg	241	185	47.68	0.70		
IGlar	241	219	56.44	0.66		
Change from baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	195	-13.68	0.67		
Sema 1.0 mg	241	185	-17.86	0.70		
IGlar	241	219	-9.10	0.66		
Treatment difference at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg - IGlar			-4.57		[-6.42 ; -2.73]	<.0001
Sema 1.0 mg - IGlar			-8.76		[-10.65 ; -6.87]	<.0001

Tabela 68. SUSTAIN 4: Doentes que atingiram o controlo da HbA1c

**2: Subjects achieving HbA1c response after 30 weeks of treatment - statistical analysis - NN9535-3625
- BMI<35 - full analysis set**

	FAS	N	R	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c <7.0% (ADA)							
Estimated odds at visit 16 (week 30)							
Sema 0.5 mg	244	244	143	1.45	0.20		
Sema 1.0 mg	241	241	170	2.82	0.44		
IGlar	241	241	99	0.63	0.09		
Estimated odds ratio at visit 16 (week 30)							
Sema 0.5 mg / IGlar				2.30		[1.55 ; 3.41]	<.0001
Sema 1.0 mg / IGlar				4.48		[2.94 ; 6.84]	<.0001
HbA1c ≤6.5% (AACE)							
Estimated odds at visit 16 (week 30)							
Sema 0.5 mg	244	244	95	0.58	0.08		
Sema 1.0 mg	241	241	131	1.31	0.19		
IGlar	241	241	46	0.18	0.03		
Estimated odds ratio at visit 16 (week 30)							
Sema 0.5 mg / IGlar				3.16		[2.03 ; 4.90]	<.0001
Sema 1.0 mg / IGlar				7.11		[4.50 ; 11.22]	<.0001

Alterações no peso corporal

Às 30 semanas, a análise da variação média estimada face à linha de base do peso corporal permitiu observar reduções de -3,41 kg (-4,14%) e -4,28 kg (-5,15%) nos braços semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg, sendo que, em sentido inverso, verificou-se um incremento de 1,37 kg (1,78%) no braço insulina glargina 100U. A diferença média estimada vs. insulina glargina 100U foi de -4,77 kg (IC 95%: -5,48 a -4,07) e de -5,65 kg (IC 95%: -6,37 a -4,93) para semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg, respetivamente. Nesta mesma data, registou-se uma proporção superior de doentes que alcançou uma perda ponderal alvo de ≥ 5% e ≥ 10%, com semaglutido 0,5 mg (40,6% e 8,2%, respetivamente) e semaglutido 1,0 mg (51,9% e 14,5%, respetivamente), comparativamente a insulina glargina 100U (4,1% e 1,2%, respetivamente). A comparação entre tratamentos efetuada no âmbito da proporção de doentes que atingem uma perda ponderal ≥ 5% associa o tratamento com semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg a uma possibilidade cerca de 20 vezes superiores (OR=20,69; IC 95%: 9,95 a 43,03) e 34 vezes superiores (OR=33,84; IC 95%: 16,20 a 70,69) de atingir este objetivo, respetivamente, comparativamente ao tratamento com insulina glargina 100U. Quanto à comparação da proporção de doentes que atingem uma perda ponderal ≥ 10%, no mesmo sentido, os resultados associaram o tratamento com semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg a uma possibilidade cerca de 14 vezes superiores (OR=14,17; IC 95%: 3,00 a 66,98) e 29 vezes superiores

(OR=28,66; IC 95%: 6,16 a 133,30) de atingir esse objetivo, respetivamente, comparativamente com os doentes tratados com insulina glargina 100U. (Tabela 69-71).

Tabela 69. SUSTAIN 4: Peso corporal

4: Body weight - NN9535-3625 - BMI<35 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Body weight (kg)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	198	79.77	0.26		
Sema 1.0 mg	241	185	78.89	0.26		
IGlar	241	219	84.54	0.25		
Change from baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	198	-3.41	0.26		
Sema 1.0 mg	241	185	-4.28	0.26		
IGlar	241	219	1.37	0.25		
Treatment difference at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg - IGlar			-4.77		[-5.48 ; -4.07]	<.0001
Sema 1.0 mg - IGlar			-5.65		[-6.37 ; -4.93]	<.0001

Tabela 70. SUSTAIN 4: Alteração do peso em relação à linha de base

5: Body weight - relative change from baseline - NN9535-3625 - BMI<35 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Body Weight (%)						
Mean of baseline (%) at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	198	95.86	0.31		
Sema 1.0 mg	241	185	94.85	0.32		
IGlar	241	219	101.78	0.30		
Change from baseline (%-points) at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	198	-4.14	0.31		
Sema 1.0 mg	241	185	-5.15	0.32		
IGlar	241	219	1.78	0.30		
Treatment difference (%-points) at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg - IGlar			-5.91		[-6.76 ; -5.07]	<.0001
Sema 1.0 mg - IGlar			-6.93		[-7.79 ; -6.07]	<.0001

Tabela 71. SUSTAIN 4: Probabilidade de atingir perda de peso

6: Subjects achieving body weight loss response after 30 weeks of treatment - statistical analysis - NN9535-3625 - BMI<35 - full analysis set

	FAS	N	R	Estimate	SE	95% CI	p-value
Body Weight Loss >= 10%							
Estimated odds at visit 16 (week 30)							
Sema 0.5 mg	244	244	20	0.08	0.02		
Sema 1.0 mg	241	241	35	0.17	0.03		
IGlar	241	241	3	0.01	0.00		
Estimated odds ratio at visit 16 (week 30)							
Sema 0.5 mg / IGlar				14.17		[3.00 ; 66.98]	0.0008
Sema 1.0 mg / IGlar				28.66		[6.16 ; 133.30]	<.0001
Body Weight Loss >= 5%							
Estimated odds at visit 16 (week 30)							
Sema 0.5 mg	244	244	99	0.68	0.09		
Sema 1.0 mg	241	241	125	1.11	0.15		
IGlar	241	241	10	0.03	0.01		
Estimated odds ratio at visit 16 (week 30)							
Sema 0.5 mg / IGlar				20.69		[9.95 ; 43.03]	<.0001
Sema 1.0 mg / IGlar				33.84		[16.20 ; 70.69]	<.0001

Alterações na pressão arterial

A avaliação efetuada às 30 semanas relativa às alterações na pressão arterial face à linha de base revelou uma redução média na pressão arterial sistólica nos braços semaglutido 0,5 mg (-4,41 mmHg) e 1,0 mg (-4,17 mmHg), bem como no braço insulina glargina 100U (-1,28 mmHg). A comparação entre os tratamentos associou os tratamentos com semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg a reduções significativas superiores vs. insulina glargina 100U, com diferenças médias estimadas de, respetivamente, -3,13 mmHg (IC 95%: -5,37 a -0,90) e de -2,89 mmHg (IC 95%: -5,18 a -0,61). No caso da pressão arterial diastólica, na avaliação às 30 semanas face à linha de base não foram detetadas diferenças significativas entre os tratamentos com semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg vs. insulina glargina. (Tabela 72)

Tabela 72. SUSTAIN 4: Pressão arterial

13: Blood pressure - NN9535-3625 - BMI<35 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Diastolic BP (mmHg)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	199	78.20	0.51		
Sema 1.0 mg	241	186	78.60	0.53		
IGlar	241	221	78.48	0.49		
Change from baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	199	-1.40	0.51		
Sema 1.0 mg	241	186	-1.00	0.53		
IGlar	241	221	-1.11	0.49		
Treatment difference at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg - IGlar			-0.29		[-1.67 ; 1.10]	0.6838
Sema 1.0 mg - IGlar			0.12		[-1.30 ; 1.53]	0.8733
Systolic BP (mmHg)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	199	127.64	0.82		
Sema 1.0 mg	241	186	127.88	0.85		
IGlar	241	221	130.77	0.79		
Change from baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	199	-4.41	0.82		
Sema 1.0 mg	241	186	-4.17	0.85		
IGlar	241	221	-1.28	0.79		
Treatment difference at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg - IGlar			-3.13		[-5.37 ; -0.90]	0.0061
Sema 1.0 mg - IGlar			-2.89		[-5.18 ; -0.61]	0.0131

Alterações nos lipídios

No que diz respeito à análise do perfil lipídico às 30 semanas, foram observadas variações face à linha de base que associam o tratamento com semaglutido 0,5 mg a melhorias nos níveis de colesterol total vs. insulina glargina 100U, não sendo detetadas diferenças entre tratamentos nos restantes parâmetros. No caso do tratamento com semaglutido 1,0 mg, foram observadas melhorias significativas vs. insulina glargina 100U ao nível do colesterol HDL e VLDL, e nos triglicéridos, não tendo sido identificadas diferenças significativas nos restantes parâmetros avaliados. (Tabelas 73-77)

Tabela 73. SUSTAIN 4: Colesterol HDL

8: HDL-cholesterol - NN9535-3625 - BMI<35 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
HDL-cholesterol (mg/dL)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	44.10	0.42		
Sema 1.0 mg	241	185	45.39	0.45		
IGlar	241	216	43.75	0.40		
Ratio to baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	0.98	0.01		
Sema 1.0 mg	241	185	1.01	0.01		
IGlar	241	216	0.97	0.01		
Treatment ratio at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg / IGlar			1.01		[0.98 ; 1.03]	0.5472
Sema 1.0 mg / IGlar			1.04		[1.01 ; 1.07]	0.0066
HDL-cholesterol (mmol/L)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	1.14	0.01		
Sema 1.0 mg	241	185	1.18	0.01		
IGlar	241	216	1.13	0.01		
Ratio to baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	0.98	0.01		
Sema 1.0 mg	241	185	1.01	0.01		
IGlar	241	216	0.97	0.01		
Treatment ratio at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg / IGlar			1.01		[0.98 ; 1.03]	0.5472
Sema 1.0 mg / IGlar			1.04		[1.01 ; 1.07]	0.0066

Tabela 74. SUSTAIN 4: Colesterol total

9: Total cholesterol - NN9535-3625 - BMI<35 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Total cholesterol (mg/dL)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	164.99	1.99		
Sema 1.0 mg	241	185	168.51	2.08		
IGlar	241	217	171.23	1.98		
Ratio to baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	0.95	0.01		
Sema 1.0 mg	241	185	0.97	0.01		
IGlar	241	217	0.99	0.01		
Treatment ratio at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg / IGlar			0.96		[0.93 ; 1.00]	0.0270
Sema 1.0 mg / IGlar			0.98		[0.95 ; 1.02]	0.3472
Total cholesterol (mmol/L)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	4.27	0.05		
Sema 1.0 mg	241	185	4.36	0.05		
IGlar	241	217	4.43	0.05		
Ratio to baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	0.95	0.01		
Sema 1.0 mg	241	185	0.97	0.01		
IGlar	241	217	0.99	0.01		
Treatment ratio at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg / IGlar			0.96		[0.93 ; 1.00]	0.0270
Sema 1.0 mg / IGlar			0.98		[0.95 ; 1.02]	0.3472

Tabela 75. SUSTAIN 4: Colesterol LDL

10: LDL-cholesterol - NN9535-3625 - BMI<35 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
LDL-cholesterol (mg/dL)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	193	86.39	1.62		
Sema 1.0 mg	241	183	88.80	1.72		
IGlar	241	215	90.70	1.63		
Ratio to baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	193	0.96	0.02		
Sema 1.0 mg	241	183	0.99	0.02		
IGlar	241	215	1.01	0.02		
Treatment ratio at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg / IGlar			0.95		[0.90 ; 1.00]	0.0622
Sema 1.0 mg / IGlar			0.98		[0.93 ; 1.03]	0.4237
LDL-cholesterol (mmol/L)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	193	2.24	0.04		
Sema 1.0 mg	241	183	2.30	0.04		
IGlar	241	215	2.35	0.04		
Ratio to baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	193	0.96	0.02		
Sema 1.0 mg	241	183	0.99	0.02		
IGlar	241	215	1.01	0.02		
Treatment ratio at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg / IGlar			0.95		[0.90 ; 1.00]	0.0622
Sema 1.0 mg / IGlar			0.98		[0.93 ; 1.03]	0.4237

Tabela 76. SUSTAIN 4: Triglicéridos

11: Triglycerides - NN9535-3625 - BMI<35 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
Triglycerides (mg/dL)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	142.93	3.92		
Sema 1.0 mg	241	186	140.77	3.94		
IGlar	241	218	152.38	3.98		
Ratio to baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	0.89	0.02		
Sema 1.0 mg	241	186	0.87	0.02		
IGlar	241	218	0.94	0.02		
Treatment ratio at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg / IGlar			0.94		[0.87 ; 1.01]	0.0918
Sema 1.0 mg / IGlar			0.92		[0.86 ; 1.00]	0.0397
Triglycerides (mmol/L)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	1.61	0.04		
Sema 1.0 mg	241	186	1.58	0.04		
IGlar	241	218	1.71	0.04		
Ratio to baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	0.89	0.02		
Sema 1.0 mg	241	186	0.87	0.02		
IGlar	241	218	0.94	0.02		
Treatment ratio at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg / IGlar			0.94		[0.87 ; 1.01]	0.0918
Sema 1.0 mg / IGlar			0.92		[0.86 ; 1.00]	0.0397

Tabela 77. SUSTAIN 4: Colesterol VLDL

12: VLDL-cholesterol - NN9535-3625 - BMI<35 - statistical analysis - full analysis set

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	p-value
VLDL-cholesterol (mg/dL)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	27.67	0.70		
Sema 1.0 mg	241	185	27.44	0.72		
IGlar	241	216	29.50	0.72		
Ratio to baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	0.89	0.02		
Sema 1.0 mg	241	185	0.88	0.02		
IGlar	241	216	0.94	0.02		
Treatment ratio at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg / IGlar			0.94		[0.88 ; 1.01]	0.0696
Sema 1.0 mg / IGlar			0.93		[0.87 ; 1.00]	0.0439
VLDL-cholesterol (mmol/L)						
Mean at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	0.72	0.02		
Sema 1.0 mg	241	185	0.71	0.02		
IGlar	241	216	0.76	0.02		
Ratio to baseline at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg	244	194	0.89	0.02		
Sema 1.0 mg	241	185	0.88	0.02		
IGlar	241	216	0.94	0.02		
Treatment ratio at visit 16 (week 30)						
Sema 0.5 mg / IGlar			0.94		[0.88 ; 1.01]	0.0696
Sema 1.0 mg / IGlar			0.93		[0.87 ; 1.00]	0.0439

Qualidade de vida relacionada com a saúde

Não foram apresentados resultados de qualidade de vida para o subgrupo de interesse.

Segurança

Relativamente à análise de segurança do estudo SUSTAIN 4, efetuada na população SAS (n=1082), os principais EA reportados encontram-se resumidos no Tabela 78.

Eventos adversos

A proporção de doentes que reportou qualquer EA, bem como as respetivas taxas de EA, foram superiores nos braços semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg vs. insulina glargina 100U (69,9%, 455,9 EA por 100 PYE com semaglutido 0,5 mg; 73,3%, 525,2 EA por 100 PYE com semaglutido 1,0 mg vs. 65,3%, 316,7 EA por 100 PYE com insulina glargina 100U). No geral, a análise da distribuição dos eventos por grau de intensidade revelou que a maioria dos eventos reportados nos vários braços foi de grau ligeiro (61,0%, 63,9% e 53,6%, respetivamente) ou moderado (29,8%, 30,6% e 28,9%, respetivamente).

Os EA mais frequentemente reportados nos braços semaglutido, por sistema orgânico afetado, foram os distúrbios gastrointestinais, com uma incidência superior à observada no braço insulina glargina (41,2% e 43,3% com semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg vs. 15,0% com insulina glargina 100U). No caso do tratamento com insulina glargina, os EA mais frequentes foram as infecções e infestações, com uma menor incidência nos braços semaglutido vs. insulina glargina 100U (29,8% e 28,6% com semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg vs. 34,2% com insulina glargina 100U).

Tabela 78. SUSTAIN 4: Eventos adversos (população SAS).

	Semaglutido 0,5 mg				Semaglutido 1,0 mg				Insulina glargina U100			
	N=362				N=360				N=360			
	N	%	E	T	N	%	E	T	N	%	E	T
EA	253	69,9	1.026	455,9	264	73,3	1.151	525,2	235	65,3	743	316,7
EA graves	22	6,1	31	13,8	17	4,7	23	10,5	18	5,0	21	9,0
Intensidade												
Intensos	27	7,5	48	21,3	20	5,6	33	15,1	10	2,8	12	5,1
Moderados	108	29,8	201	89,3	110	30,6	233	106,3	104	28,9	196	83,6
Ligeiros	221	61,0	777	345,3	230	63,9	885	403,9	193	53,6	535	228,1
EA que levaram à descontinuação do tratamento	20	5,5	29	12,9	27	7,5	45	20,5	4	1,1	5	2,1

EA: Evento adverso; N: Nº de doentes com que, reportaram, pelo menos, um evento; %: Percentagem de doentes que reportaram, pelo menos, um evento; E: Nº total de eventos; T: Taxa de eventos por 100 *person-years of exposure* (PYE).

Eventos adversos graves

Relativamente aos EA classificados como graves, verificou-se que as suas incidências e taxas foram comparáveis entre os vários braços de tratamento (6,1% e 13,8 EA por 100 PYE com semaglutido 0,5 mg; 4,7% e 10,5 EA por 100 PYE com semaglutido 1,0 mg vs. 5,0% e 9,0 EA por 100 PYE com insulina glargina 100U). Salienta-se ainda que a maioria destes eventos reportados foi avaliada pelo investigador como provavelmente não relacionada com a terapêutica em estudo (83,9% com semaglutido 0,5 mg e 95,7% com semaglutido 1,0 mg vs. 95,2% com insulina glargina 100U).

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Ao longo do estudo, a descontinuação precoce da terapêutica por EA foi mais frequente nos braços semaglutido quando comparado com o braço insulina glargina (5,5% com semaglutido 0,5 mg e 7,5% com semaglutido 1,0 mg vs. 1,1% com insulina glargina 100U). A maioria das descontinuações observadas nos braços semaglutido foram atribuídas a distúrbios gastrointestinais, incluindo diarreia, náusea e vômitos.

Incidência de cancro

Relativamente à incidência de cancro, a análise pelo EAC contabilizou a ocorrência de 5 eventos de neoplasia maligna (n=4) no braço semaglutido 0,5 mg e de um evento (n=1) no braço insulina glargina 100U. Todos os eventos foram classificados pelo investigador como provavelmente não relacionados com as terapêuticas em estudo, com exceção de um evento no braço semaglutido.

Mortalidade relacionada com o fármaco

Foram registadas 6 mortes no decorrer deste ensaio: 4 no braço semaglutido 0,5 mg (cujas causas foram, respetivamente, miocardite, acidente cerebrovascular, AVC isquémico e carcinoma pancreático) e 2 com insulina glargina 100U (atribuídas, respetivamente, a coronariopatia aterosclerótica e a uma causa indeterminada). Todos estes eventos foram considerados com provavelmente não relacionado com as intervenções, com a exceção do carcinoma pancreático, que foi considerado como possivelmente relacionado.

Hipoglicémias sintomáticas

No total, foram reportados 140 episódios de hipoglicémia classificada grave ou confirmada por medição da glicémia capilar, verificando-se uma menor taxa de episódios nos braços semaglutido comparativamente a insulina glargina 100U (14,2 episódios por 100 PYE e 17,8 episódios por PYE vs. 29,4 episódios por PYE, respetivamente) (Tabela 79). No mesmo sentido, foi contabilizado um menor número de eventos de hipoglicémia noturna ou confirmada por glicemia capilar nos braços semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg comparativamente a insulina glargina 100U (5 eventos e 3 eventos vs. 8 eventos, respetivamente).

No total e de acordo com os critérios da ADA, foi reportada a ocorrência de um menor número de episódios de hipoglicemia nos braços semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg vs. insulina glargina 100U (277 e 271 episódios vs. 416 episódios, respetivamente).

A análise mais detalhada destes eventos, revela igualmente um menor número de eventos nos braços semaglutido 0,5 mg e 1,0 mg vs. insulina glargina em várias classes definidas de acordo com a ADA, incluindo nas hipoglicémias sintomáticas documentadas (119 eventos e 119 eventos vs. 202 eventos, respetivamente) e pseudo-hipoglicémias (26 eventos e 24 eventos vs. 37 eventos, respetivamente).

Tabela 79. SUSTAIN 4: eventos hipoglicemiantes (população SAS).

	Semaglutido 0,5 mg				Semaglutido 1,0 mg				Insulina glargina U100			
	N=362				N=360				N=360			
	N	%	E	T	N	%	E	T	N	%	E	T
Graves ou confirmados	16	4,4	32	14,2	20	5,6	39	17,8	38	10,6	69	29,4
Classificação ADA	82	22,7	277	123	90	25,0	271	124	142	39,4	416	177
Grave	2	0,6	4	1,8	5	1,4	11	5,0	5	1,4	5	2,1
Sintomático documentado	41	11,3	119	52,9	50	13,9	119	54,3	77	21,4	202	86,1
Assintomático	42	11,6	123	54,7	46	12,8	102	46,5	74	20,6	163	69,5
Provavelmente sintomático	5	1,4	5	2,2	13	3,6	15	6,8	8	2,2	8	3,4
Pseudo-hipoglicemia	15	4,1	26	11,6	15	4,2	24	11,0	22	6,1	37	15,8
Não classificáveis	0				0				1	0,3	1	0,4

ADA: American Diabetes Association; N: Nº de doentes com que, reportaram, pelo menos, um evento; %: Percentagem de doentes que reportaram, pelo menos, um evento; E: Nº total de eventos; T: Taxa de eventos por 100 *person-years of exposure* (PYE).

Estudo SUSTAIN 11 ⁶

O estudo SUSTAIN 11 foi um estudo de fase III, aleatorizado, em regime aberto, com 52 semanas de duração, com controlo ativo, multinacional, que avaliou a eficácia e segurança comparativas de semaglutido vs. insulina aspártico, numa população de doentes com DT2 insuficientemente controlada, em tratamento com metformina e insulina glargina.

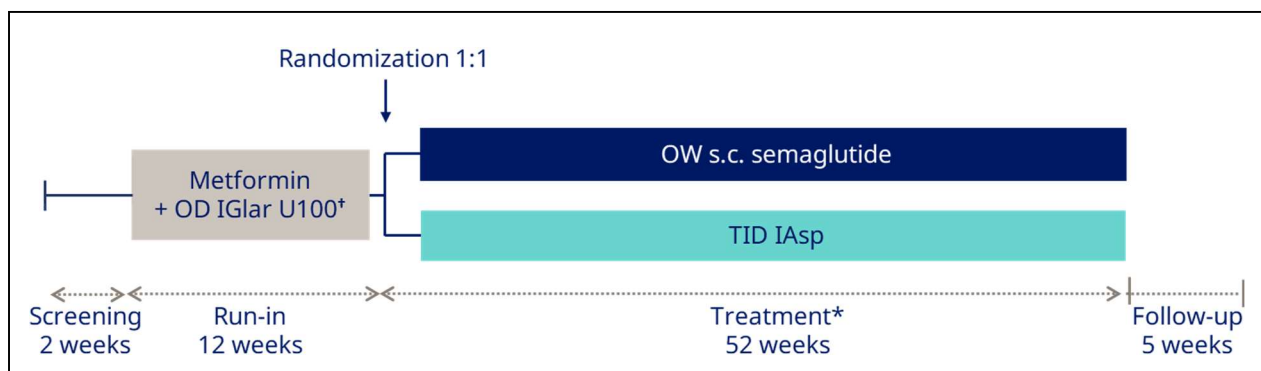
Os principais critérios de inclusão foram:

- idade ≥ 18 anos;
- diagnóstico de DT2, estabelecido ≥ 180 dias antes da data da triagem;
- HbA1c entre 7,0% e 10,0%;
- tratamento prévio com insulina basal, administrada uma ou duas vezes por dia, durante ≥ 90 dias antes da data da triagem;
- necessidade e disposição para a intensificação da terapêutica com os tratamentos em investigação, com o objetivo de atingir um valor alvo de HbA1c entre os 6,5% e os 7,5%;
- tratamento estável por ≥ 90 dias antes da data da triagem com metformina em monoterapia (em dose ≥ 1.500 mg a ≤ 3.000 mg ou na dose máxima tolerada ou efetiva) ou associada a um outro ADO (podendo ser uma SU, meglitinida, iDPP-4 ou um inibidor da alfa- glucosidase)

Os doentes elegíveis foram aleatorizados através de um sistema de IWRS na proporção 1:1 para um dos seguintes braços de tratamento:

- semaglutido: 1,0 mg, via SC, uma administração semanal;
- insulina aspártico 100U: via SC, três administrações diárias em regime *treat-to-target*.

O estudo compreendeu um período de *run-in* de 12 semanas, seguido de um período de tratamento de 52 semanas e, posteriormente, por um período de seguimento de 5 semanas (Figura 12). No período de run-in, a terapêutica prévia com insulina basal (uma a duas administrações diárias) foi trocada para insulina glargina 100U (uma administração diária) e as terapêuticas com ADOs foram suspensas à exceção da metformina, que foi mantida ao longo do estudo.



IAsp: Insulina aspartico; IGLar: Insulina glargine; OD: Uma administração diária; OW: Uma administração semanal; S.C: Subcutâneo; TID: Três administrações diárias.

Figura 12. SUSTAIN 11: Desenho do estudo

A medida de resultado primária consistiu na variação média de HbA1c às 52 semanas face à linha de base e as outras medidas de resultado secundárias confirmatórias foram as seguintes:

- variação média do peso corporal às 52 semanas;
- tempo até ocorrência do primeiro episódio de hipoglicémia severa (avaliado pelo EAC);
- tempo até ocorrência do primeiro episódio de hipoglicémia severa (avaliado pelo EAC), que requereu hospitalização, assistência médica documentada, ou que colocou a vida do doente em risco.

As outras medidas de resultado secundárias avaliadas às 52 semanas incluíram a variação na pressão sistólica e diastólica e na concentração sérica de lípidos em jejum (incluindo o colesterol total, HDL, LDL e triglicéridos), bem como a avaliação de PROs através das ferramentas SF-36v2, *Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire* (DQLCTQ-R) e *Treatment Related Impact Measure for Diabetes* (TRIM-D). De entre as várias medidas de resultado analisadas de forma exploratória, destaca-se a proporção de doentes com valores alvo de HbA1c de $\leq 7,0\%$ e $\leq 6,5\%$ às 52 semanas.

A análise de segurança compreendeu diversas medidas de resultado, de entre os quais se destacam a incidência de EA e de episódios hipoglicémicos graves ou confirmados.

O tamanho da amostra foi calculado de forma a obter um poder 85% para testar simultaneamente a não- inferioridade e superioridade de semaglutido vs. insulina aspartico 100U na medida de resultado

primária, bem como a superioridade de semaglutido vs. insulina aspártico 100U nas medidas de resultado secundária confirmatória.

A análise de eficácia foi conduzida na população FAS, que compreende todos os doentes aleatorizados (correspondente a uma abordagem ITT), enquanto a análise de segurança incidu na população SAS, que compreende todos os doentes que receberam, pelo menos, uma dose dos fármacos em estudo. O protocolo define ainda vários períodos de observação, tendo as análises de eficácia sido efetuadas com base no tempo em tratamento.

As características clínico-demográficas basais da população FAS (n=1748) no estudo SUSTAIN 11, apresentadas na Tabela 80, foram equilibradas entre os braços de tratamento. A duração média da doença antes de iniciar o ensaio foi de 13,4 anos. Na linha de base e em média, os doentes dos braços semaglutido e insulina aspártico 100U apresentavam uma HbA1c de 8,6% e 8,5% e um IMC médio de 31,4 kg/m² e 31,7 kg/m² (respetivamente). Vinte e quatro por cento dos doentes incluídos apresentava um IMC igual ou superior a 35.

Tabela 80. SUSTAIN 11: características clínico-demográficas na *baseline* (população FAS).

	Semaglutido 1,0 mg	Insulina aspártico 100U
	N=874	N=874
Idade média (DP)	60,8 (9,4)	61,5 (9,5)
Doentes do sexo masculino, n (%)	445 (50,9)	449 (51,4)
Duração de diabetes média, em anos (DP)	13,4 (6,8)	13,4 (6,5)
HbA1c média, % (DP)	8,6 (0,7)	8,5 (0,7)
Peso médio, kg (DP)	87,6 (18,1)	88,1 (18,4)
IMC médio, kg/m ² (DP)	31,4 (5,5)	31,7 (5,5)

DP: Desvio-padrão; HbA1c: Hemoglobina glicada; IMC: Índice de massa corporal.

Não é possível saber se as características dos doentes se encontravam equilibradas entre os braços do estudo, após seleção da população de interesse para esta avaliação, pois estes dados não foram apresentados. O resultado na análise realizada é apresentado de seguida.

Resultados de eficácia- 3ª linha terapêutica

Controlo glicémico

Às 52 semanas, a variação média face à linha de base em HbA1c foi de -1,5% no braço semaglutido 1,0 e de -1,2% no braço insulina aspártico. A diferença média estimada vs. insulina aspártico foi de -0,23% (IC 95%: -0,33 a -0,13). Adicionalmente, o tratamento com semaglutido 1,0 mg esteve associado a uma possibilidade de cerca de 1,7 vezes superior de alcançar um valor de HbA1c ≤ 6,5% (OR=1,65; IC 95%: 1,27 a 2,15) e a uma possibilidade 1,5 vezes superior de alcançar um valor de HbA1c < 7,0% (OR=1,50; IC 95%: 1,19 a 1,89). (Tabelas 81 e 82).

Tabela 81. SUSTAIN 11: HbA1c

1: HbA1c - statistical analysis - on-treatment - full analysis set - NN9535-4386 - BMI<35							
	FAS	N	Nw52	Estimate	SE	95% CI	p-value
HbA1c (%)							
Mean at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	677	611	7.1	0.04		
Insulin Aspart	645	645	575	7.3	0.04		
Change from baseline at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	677	611	-1.5	0.04		
Insulin Aspart	645	645	575	-1.2	0.04		
Treatment difference at visit 36 (week 52)							
Semaglutide - Insulin Aspart				-0.23		[-0.33 ; -0.13]	<.0001
HbA1c (mmol/mol)							
Mean at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	677	611	53.9	0.4		
Insulin Aspart	645	645	575	56.4	0.4		
Change from baseline at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	677	611	-16.0	0.4		
Insulin Aspart	645	645	575	-13.5	0.4		
Treatment difference at visit 36 (week 52)							
Semaglutide - Insulin Aspart				-2.5		[-3.7 ; -1.4]	<.0001

Tabela 82. SUSTAIN 11: Doentes que atingiram HbA1c

4: Subjects achieving HbA1c targets - statistical analysis - on-treatment - full analysis set - NN9535-4386 - BMI<35

	FAS	N	R	Estimate	95% CI	p-value
HbA1c ≤ 6.5% (AACE)						
Estimated odds at visit 36 (week 52)						
Semaglutide	677	677	200	0.41		
Insulin Aspart	645	645	135	0.25		
Estimated odds ratio at visit 36 (week 52)						
Semaglutide / Insulin Aspart				1.65	[1.27 ; 2.15]	0.0002
HbA1c < 7.0% (ADA)						
Estimated odds at visit 36 (week 52)						
Semaglutide	677	677	321	0.91		
Insulin Aspart	645	645	249	0.61		
Estimated odds ratio at visit 36 (week 52)						
Semaglutide / Insulin Aspart				1.50	[1.19 ; 1.89]	0.0006
HbA1c ≤ 7.5%						
Estimated odds at visit 36 (week 52)						
Semaglutide	677	677	500	3.00		
Insulin Aspart	645	645	424	1.94		
Estimated odds ratio at visit 36 (week 52)						
Semaglutide / Insulin Aspart				1.55	[1.20 ; 1.99]	0.0007

Alterações no peso corporal

Às 52 semanas, a variação média face à linha de base do peso corporal foi de -3,9 kg (-4,8%) no braço semaglutido 1,0 mg, tendo em contrapartida ocorrido um incremento de 2,6 kg (3,3%) no braço insulina aspártico. A diferença média estimada vs. insulina aspártico foi de -6,50 kg (IC 95%: -6,96 a -6,04). No mesmo sentido, a avaliação efetuada às 52 semanas contabilizou uma proporção superior de doentes que alcançaram um valor-alvo de perda ponderal de ≥ 10% e ≥ 5% no braço semaglutido 1,0 mg (16,4% e 45,2%, respetivamente) comparativamente ao registado no braço insulina aspártico (0,5% e 2,6%, respetivamente). A comparação entre estes resultados permite associar o tratamento com semaglutido 1,0 mg a uma possibilidade mais de 37 vezes superior de alcançar uma perda ponderal de ≥ 10% (OR=37,86; IC 95%: 11,98 a 119,64) e de 30 vezes superior de alcançar uma perda ponderal de ≥ 5% (OR=30,00; IC 95%: 17,42 a 51,66). (Tabelas 83-85).

Tabela 83. SUSTAIN 11: Peso corporal

2: Body weight - statistical analysis - on-treatment - full analysis set - NN9535-4386 - BMI<35

	FAS	N	Nw52	Estimate	SE	95% CI	p-value
Body Weight (kg)							
Mean at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	677	615	77.8	0.16		
Insulin Aspart	645	644	583	84.3	0.17		
Change from baseline at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	677	615	-3.9	0.16		
Insulin Aspart	645	644	583	2.6	0.17		
Treatment difference at visit 36 (week 52)							
Semaglutide - Insulin Aspart				-6.50		[-6.96 ; -6.04]	<.0001

Tabela 84. SUSTAIN 11: Peso corporal em relação à linha de base

3: Body weight - statistical analysis - on-treatment - full analysis set - NN9535-4386 - BMI<35

	FAS	N	Nw52	Estimate	SE	95% CI	p-value
Body Weight (%)							
Mean of baseline (%) at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	677	615	-4.8	0.20		
Insulin Aspart	645	644	583	3.3	0.21		
Change from baseline (%) at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	677	615	-4.8	0.20		
Insulin Aspart	645	644	583	3.3	0.21		
Treatment difference (%-points) at visit 36 (week 52)							
Semaglutide - Insulin Aspart				-8.03		[-8.60 ; -7.46]	<.0001

Tabela 85. SUSTAIN 11: Peso corporal

5: Subjects achieving weight loss targets - statistical analysis - on-treatment - full analysis set - NN9535-4386 - BMI<35

	FAS	N	R	Estimate	95% CI	p-value
Body Weight Loss >= 10%						
Estimated odds at visit 36 (week 52)						
Semaglutide	677	677	111	0.20		
Insulin Aspart	645	644	3	0.01		
Estimated odds ratio at visit 36 (week 52)						
Semaglutide / Insulin Aspart				37.86	[11.98 ; 119.64]	<.0001
Body Weight Loss >= 5%						
Estimated odds at visit 36 (week 52)						
Semaglutide	677	677	306	0.82		
Insulin Aspart	645	644	17	0.03		
Estimated odds ratio at visit 36 (week 52)						
Semaglutide / Insulin Aspart				30.00	[17.42 ; 51.66]	<.0001

Alterações na pressão arterial

Não foram apresentados dados para a população de interesse.

Alterações nos lípidos

A análise da variação média nos diferentes parâmetros do perfil lipídico face à linha de base permitiu observar melhorias modestas em ambos os tratamentos, favorecendo de forma significativa o tratamento com semaglutido 1,0 mg comparativamente a insulina aspártico no colesterol total ($p=0,0180$), não tendo sido detetadas diferenças significativas para os restantes parâmetros.

Tabela 86. SUSTAIN 11: Colesterol Total

7: Total cholesterol - statistical analysis - on-treatment - full analysis set - NN9535-4386 - BMI<35

	FAS	N	Nw52	Estimate	SE	95% CI	p-value
Total Cholesterol in Serum (mmol/L)							
Mean at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	670	608	4.26	0.032		
Insulin Aspart	645	638	578	4.37	0.034		
Ratio to baseline at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	670	608	0.97	0.01		
Insulin Aspart	645	638	578	0.99	0.01		
Treatment ratio at visit 36 (week 52)							
Semaglutide / Insulin Aspart				0.97		[0.95 ; 1.00]	0.0180
Total Cholesterol in Serum (mg/dL)							
Mean at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	670	608	164.6348	1		
Insulin Aspart	645	638	578	168.8918	1		
Ratio to baseline at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	670	608	0.97	0.01		
Insulin Aspart	645	638	578	0.99	0.01		
Treatment ratio at visit 36 (week 52)							
Semaglutide / Insulin Aspart				0.97		[0.95 ; 1.00]	0.0180

Tabela 87. SUSTAIN 11: Colesterol LDL

8: LDL cholesterol - statistical analysis - on-treatment - full analysis set - NN9535-4386 - BMI<35

	FAS	N	Nw52	Estimate	SE	95% CI	p-value
Combined LDL cholesterol in Serum (mmol/L)							
Mean at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	670	606	2.29	0.030		
Insulin Aspart	645	637	575	2.34	0.031		
Ratio to baseline at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	670	606	0.97	0.01		
Insulin Aspart	645	637	575	0.99	0.01		
Treatment ratio at visit 36 (week 52)							
Semaglutide / Insulin Aspart				0.98		[0.94 ; 1.01]	0.2189
Combined LDL cholesterol in Serum (mg/dL)							
Mean at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	670	606	88.5	1.1		
Insulin Aspart	645	637	575	90.5	1.2		
Ratio to baseline at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	670	606	0.97	0.01		
Insulin Aspart	645	637	575	0.99	0.01		
Treatment ratio at visit 36 (week 52)							
Semaglutide / Insulin Aspart				0.98		[0.94 ; 1.01]	0.2189

Tabela 88. SUSTAIN 11: Colesterol HDL

9: HDL cholesterol - statistical analysis - on-treatment - full analysis set - NN9535-4386 - BMI<35

	FAS	N	Nw52	Estimate	SE	95% CI	p-value
HDL Cholesterol in Serum (mmol/L)							
Mean at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	663	574	1.12	0.007		
Insulin Aspart	645	631	540	1.12	0.008		
Ratio to baseline at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	663	574	1.01	0.01		
Insulin Aspart	645	631	540	1.00	0.01		
Treatment ratio at visit 36 (week 52)							
Semaglutide / Insulin Aspart				1.01		[0.99 ; 1.02]	0.5705
HDL Cholesterol in Serum (mg/dL)							
Mean at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	663	574	43.2870	0		
Insulin Aspart	645	631	540	43.0586	0		
Ratio to baseline at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	663	574	1.01	0.01		
Insulin Aspart	645	631	540	1.00	0.01		
Treatment ratio at visit 36 (week 52)							
Semaglutide / Insulin Aspart				1.01		[0.99 ; 1.02]	0.5705

Tabela 87. SUSTAIN 11: Triglicéridos

10: Triglycerides - statistical analysis - on-treatment - full analysis set - NN9535-4386 - BMI<35

	FAS	N	Nw52	Estimate	SE	95% CI	p-value
Triglycerides in Serum (mmol/L)							
Mean at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	670	606	1.55	0.023		
Insulin Aspart	645	637	575	1.60	0.024		
Ratio to baseline at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	670	606	0.94	0.01		
Insulin Aspart	645	637	575	0.98	0.01		
Treatment ratio at visit 36 (week 52)							
Semaglutide / Insulin Aspart				0.97		[0.93 ; 1.01]	0.1134
Triglycerides in Serum (mg/dL)							
Mean at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	670	606	138.0402	2		
Insulin Aspart	645	637	575	142.7366	2		
Ratio to baseline at visit 36 (week 52)							
Semaglutide	677	670	606	0.94	0.01		
Insulin Aspart	645	637	575	0.98	0.01		
Treatment ratio at visit 36 (week 52)							
Semaglutide / Insulin Aspart				0.97		[0.93 ; 1.01]	0.1134

Qualidade de vida relacionada com a saúde

Não foram apresentados dados para a população de interesse.

Segurança

Relativamente à análise de segurança do estudo SUSTAIN 11, efetuada na população SAS (n=1.738), os principais EA reportados durante o período de tratamento encontram-se resumidos na Tabela 88.

Eventos adversos

A proporção de doentes que reportou qualquer EA, bem como a respetiva taxa de EA, foi superior no braço semaglutido (58,5%; 175 EA por 100 PYE) comparativamente ao registado no braço insulina aspártico 100U (52,1%; 137,4 EA por 100 PYE), uma diferença associada sobretudo ao maior número de eventos do foro gastrointestinal reportados pelos doentes tratados com semaglutido. Não obstante, a maioria dos eventos reportados em ambos os braços foi classificada como sendo de intensidade grau ligeiro (47,1% vs. 43,4%, respetivamente) e moderado (25,5% vs. 18,8%, respetivamente).

Tabela 88. SUSTAIN 11: Eventos adversos (população SAS).

	Semaglutido 1,0 mg				Insulina aspártico 100U			
	N=874				N=864			
	N	%	E	T	N	%	E	T
EA	511	58,5	1.642	175	450	52,1	1.260	137,4
EA graves	65	7,4	102	10,9	84	9,7	124	13,5
Intensidade								
Intensos	47	5,4	64	6,8	40	4,6	58	6,3
Moderados	223	25,5	446	47,5	162	18,8	300	32,7
Ligeiros	412	47,1	1.132	120,6	375	43,4	902	98,4
Eventos que levaram à descontinuação do tratamento	32	3,7	32	3,4	6	0,7	6	0,7

EA: Evento adverso; N: Nº de doentes com que, reportaram, pelo menos, um evento; %: Percentagem de doentes que reportaram, pelo menos, um evento; E: Nº total de eventos; T: Taxa de eventos por 100 *person-years of exposure* (PYE).

Eventos adversos graves

No que diz respeito aos EA classificados como graves, verificou-se que as suas incidências e taxas foram comparáveis entre o braço semaglutido (7,4% e 10,9 EA por 100 PYE) e o braço insulina aspártico 100U (9,7% e 13,5 EA por 100 PYE). A maioria destes eventos foi avaliada pelo investigador como provavelmente não relacionada com os tratamentos em estudo.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

A descontinuação precoce da terapêutica por EA foi mais frequente no braço semaglutido (3,7%) comparativamente ao braço insulina aspártico 100U (0,7%).

Incidência de cancro

Quanto à incidência de cancro, o reporte de neoplasias malignas foi em número similar em ambos os braços de tratamento, tendo sido registados 11 eventos no braço semaglutido e 9 eventos no braço

insulina aspártico 100U. Neste contexto, a associação de todos os eventos à terapêutica em estudo foi avaliada pelo investigador como pouco provável, com exceção de um evento de cancro da próstata ocorrido num doente tratado com semaglutido.

Mortalidade relacionada com o fármaco

Relativamente aos EA fatais, foi registada a ocorrência de 12 mortes (1,4%) no braço semaglutido e uma morte (0,1%) no braço insulina aspártico 100U. Neste âmbito, as mortes no braço semaglutido ocorreram sobretudo em doentes com múltiplas comorbilidades de longo termo e as causas subjacentes foram variadas, sem que apresentassem um padrão identificável.

Hipoglicémias sintomáticas

No total, foram reportados 1.999 episódios de hipoglicémia classificada grave ou confirmada por medição da glicémia capilar, cuja incidência foi consideravelmente inferior no braço semaglutido comparativamente ao braço insulina aspártico 100U (254 vs. 1.745 episódios, respetivamente) (Tabela 89). Deste conjunto de eventos, 12 episódios foram classificados como graves, dos quais 4 ocorreram no braço semaglutido e 8 no braço insulina aspártico 100U. No mesmo sentido, também se registou um menor número de episódios de hipoglicémia sintomática noturna ou confirmada por glicémia capilar no braço semaglutido comparativamente ao braço insulina aspártico 100U (75 vs. 250 episódios, respetivamente).

Ainda neste contexto, a avaliação das medidas de resultado secundárias confirmatórias não detetou diferenças significativas na comparação semaglutido vs. insulina aspártico quer no tempo até ocorrência do primeiro episódio de hipoglicémia severa (HR=0,649; IC 95%: 0,18 a 2,30), quer nos respetivos episódios que requeressem hospitalização, assistência médica documentada, ou que colocou a vida do doente em risco (HR=0,487; IC 95%: 0,09 a 2,66). No entanto, a interpretação destes resultados deve ser feita com cautela, dado o número reduzido de eventos reportados. No total, e de acordo com os critérios da ADA, foi reportada a ocorrência um número inferior de episódios de hipoglicémia no braço semaglutido vs. insulina aspártico 100U (3544 vs. 11017, respetivamente), os quais foram reportados por 61,7% e 76,9% dos doentes dos respetivos braços.

Por último, os objetivos secundários incluíram a comparação, entre tratamentos, da incidência de episódios de hipoglicemia grave (de acordo com EAC) ou sintomática/clinicamente significativa, confirmados por glicemia capilar. Os resultados obtidos associaram semaglutido a uma redução significativa na incidência destes episódios nos diferentes *cutoffs* de glicemia capilar definidos *a priori*, nomeadamente nas hipoglicémias sintomáticas com glicemia < 3,9 mmol/L (razão de taxas [RT]=0,25; IC 95%: 0,20 a 0,30), nas hipoglicémias sintomáticas com glicemia < 3,1 mmol/L (RT=0,14; IC 95%: 0,11 a 0,18) e nas hipoglicémias consideradas clinicamente significativas, com glicemia < 3,0 mmol/L (RT=0,15; IC 95%: 0,12 a 0,19).

Tabela 89. SUSTAIN 11: Eventos hipoglicemiantes (população SAS)

	Semaglutido 1,0 mg				Insulina aspártico 100U			
	N=874				N=864			
	N	%	E	T	N	%	E	T
Graves ou confirmados	139	15,9	254	27,1	328	38,0	1.745	190,3
Classificação ADA	539	61,7	3.544	377,7	664	76,9	11.017	1.202
Grave	4	0,5	4	0,4	7	0,8	8	0,9
Sintomático documentado	328	37,5	1.416	150,9	527	61,0	5.609	611,8
Assintomático	413	47,3	2.091	222,8	499	57,8	5.329	581,2
Provavelmente sintomático	13	1,5	17	1,8	25	2,9	35	3,8
Pseudo-hipoglicemia	13	1,5	16	1,7	15	1,7	34	3,7

ADA: American Diabetes Association; N: Nº de doentes com que, reportaram, pelo menos, um evento; %: Percentagem de doentes que reportaram, pelo menos, um evento; E: Nº total de eventos; T: Taxa de eventos por 100 *person-years of exposure* (PYE).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de semaglutido foi depois analisado para cada medida de resultado, tendo em conta as duas subpopulações e os vários comparadores definidos para cada uma delas (Tabelas 90 e 91).

Tabela 90. Adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlada com IMC inferior a 35 kg/m², como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 2ª linha terapêutica.

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo
Mortalidade (todas as causas e cardiovascular)	9	Semaglutido + Metformina	Metformina + SU	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina +Liraglutido	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina + Exenatido de libertação prolongada	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina + iSGLT2	Não provado	Não foi apresentada evidência
Morbilidade relacionada com a diabetes	8	Semaglutido + Metformina	Metformina + SU	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina +Liraglutido	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina + Exenatido de libertação prolongada	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina + iSGLT2	Não provado	Não foi apresentada evidência
Controlo glicémico	6	Semaglutido + Metformina	Metformina + SU	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina +Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10

			Metformina + Exenatido de libertação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
			Metformina + iSGLT2	Não provado	SUSTAIN 8 (Canagliflozina)
Alterações no peso corporal	6	Semaglutido + Metformina	Metformina + SU	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina +Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
			Metformina + Exenatido de libertação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
			Metformina + iSGLT2	Não provado	SUSTAIN 8 (Canagliflozina)
Alterações na pressão arterial	6	Semaglutido + Metformina	Metformina + SU	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina +Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
			Metformina + Exenatido de libertação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
			Metformina + iSGLT2	Não provado	SUSTAIN 8 (Canagliflozina)

Alterações nos lípidos	5	Semaglutido + Metformina	Metformina + SU	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina +Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
			Metformina + Exenatido de libertação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
			Metformina + iSGLT2	Não provado	SUSTAIN 8 (Canagliflozina)
Hospitalizações	6	Semaglutido + Metformina	Metformina + SU	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina +Liraglutido	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina + Exenatido de libertação prolongada	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina + iSGLT2	Não provado	Não foi apresentada evidência
Qualidade de Vida relacionada com saúde (medida por escala validada)	9	Semaglutido + Metformina	Metformina + SU	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina +Liraglutido	Não provado	Não foi apresentada evidência por sub-populações
			Metformina + Exenatido de libertação prolongada	Não provado	Não foi apresentada evidência por sub-populações

			Metformina + iSGLT2	Não provado	SUSTAIN 8 (canagliflozina)
Eventos adversos graves	7	Semaglutido + Metformina	Metformina + SU	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina + Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
			Metformina + Exenatido de liberação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
			Metformina + iSGLT2	Não provado	SUSTAIN 8 (canagliflozina)
Hipoglicemias sintomáticas	7	Semaglutido + Metformina	Metformina + SU	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina + Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
			Metformina + Exenatido de liberação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
			Metformina + iSGLT2	Não provado	SUSTAIN 8 (canagliflozina)
Incidência de cancro	8	Semaglutido + Metformina	Metformina + SU	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina + Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
			Metformina + Exenatido de liberação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
			Metformina + iSGLT2	Não provado	SUSTAIN 8 (canagliflozina)
Descontinuação do tratamento por efeitos adversos	8	Semaglutido + Metformina	Metformina + SU	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina + Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10

			Metformina + Exenatido de libertação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
			Metformina + iSGLT2	Não provado	SUSTAIN 8 (canagliflozina)
Eventos adversos	6	Semaglutido + Metformina	Metformina + SU	Não provado	Não foi apresentada evidência
			Metformina + Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
			Metformina + Exenatido de libertação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
			Metformina + iSGLT2	Não provado	SUSTAIN 8 (canagliflozina)

Tabela 91. Adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlada com IMC inferior a 35 kg/m², como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 3ª linha terapêutica.

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo
Mortalidade (todas as causas e cardiovascular)	9	Semaglutido + Metformina + 1 ADO de diferente classe: SU/ iSGLT2/ iDPP-4/ TZD/ alfa glicosidase + - Insulina	Metformina + 2 AD de diferentes classes: SU/ liraglutido/ exenatido de liberação prolongada/ iSGLT2/ iDPP-4/ TZD/ alfa glicosidase + - Insulina	Não provado	Não foi apresentada evidência

Morbilidade relacionada com a diabetes	8	Semaglutido + Metformina + 1 ADO de diferente classe: SU/ iSGLT2/ iDPP-4/ TZD/ alfa glicosidase + - Insulina	Metformina + 2 AD de diferentes classes: SU/ liraglutido/ exenatido de libertação prolongada/ iSGLT2/ iDPP-4/ TZD/ alfa glicosidase + - Insulina	Não provado	Não foi apresentada evidência
Controlo glicémico	6	Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
		Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Exenatido de libertação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
		Metformina + Semaglutido	Metformina + iSGLT2	Não provado	NMA
		Metformina + SU+ Semaglutido	Metformina + SU+ Insulina glargina	Não provado	SUSTAIN 4
		Metformina + Semaglutido	Metformina + Insulina aspártico	Não provado	SUSTAIN 11
Alterações no peso corporal	6	Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
		Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Exenatido de libertação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
		Metformina + Semaglutido	Metformina + iSGLT2	Não provado	NMA

		Metformina + SU+ Semaglutido	Metformina + SU+ Insulina glargina	Não provado	SUSTAIN 4
		Metformina + Semaglutido	Metformina + Insulina aspártico	Não provado	SUSTAIN 11
Alterações na pressão arterial	6	Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
		Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Exenatido de libertação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
		Metformina + Semaglutido	Metformina + iSGLT2	Não provado	NMA
		Metformina + SU+ Semaglutido	Metformina + SU+ Insulina glargina	Não provado	SUSTAIN 4
		Metformina + Semaglutido	Metformina + Insulina aspártico	Não provado	Não foi apresentada evidência
Alterações nos lípidos	5	Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
		Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Exenatido de libertação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
		Metformina + Semaglutido	Metformina + iSGLT2	Não provado	Não foi apresentada evidência
		Metformina + SU+ Semaglutido	Metformina + SU+ Insulina glargina	Não provado	SUSTAIN 4
		Metformina + Semaglutido	Metformina + Insulina aspártico	Não provado	SUSTAIN 11

Hospitalizações	6	Semaglutido + Metformina + 1 ADO de diferente classe: SU/ iSGLT2/ iDPP- 4/ TZD/ alfa glicosidase + - Insulina	Metformina + 2 AD de diferentes classes: SU/ liraglutido/ exenatido de liberação prolongada/ iSGLT2/ iDPP-4/ TZD/ alfa glicosidase + - Insulina	Não provado	Não foi apresentada evidência
Qualidade de Vida	9	Semaglutido + Metformina + 1 ADO de diferente classe: SU/ iSGLT2/ iDPP- 4/ TZD/ alfa glicosidase + - Insulina	iSGLT2	Não provado	Não foi apresentada evidência

Eventos adversos graves	7	Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
		Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Exenatido de liberação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
		Metformina + Semaglutido	Metformina + iSGLT2	Não provado	Não foi apresentada evidência
		Metformina + SU+ Semaglutido	Metformina + SU+ Insulina glargina	Não provado	SUSTAIN 4
		Metformina + Semaglutido	Metformina + Insulina aspartico	Não provado	SUSTAIN 11
Hipoglicemias sintomáticas	7	Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
		Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Exenatido de liberação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
		Metformina + Semaglutido	Metformina + iSGLT2	Não provado	NMA
		Metformina + SU+ Semaglutido	Metformina + SU+ Insulina glargina	Não provado	SUSTAIN 4
		Metformina + Semaglutido	Metformina + Insulina aspártico	Não provado	SUSTAIN 11
Incidência de cancro	8	Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
		Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Exenatido de liberação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3

		Metformina + Semaglutido	Metformina + iSGLT2	Não provado	Não foi apresentada evidência
		Metformina + SU+ Semaglutido	Metformina + SU+ Insulina glargina	Não provado	SUSTAIN 4
		Metformina + Semaglutido	Metformina + Insulina aspártico	Não provado	SUSTAIN 11
Descontinuação do tratamento por efeitos adversos	8	Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
		Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Exenatido de liberação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
		Metformina + Semaglutido	Metformina + iSGLT2	Não provado	NMA
		Metformina + SU+ Semaglutido	Metformina + SU+ Insulina glargina	Não provado	SUSTAIN 4
		Metformina + Semaglutido	Metformina + Insulina aspártico	Não provado	SUSTAIN 11
Eventos adversos	6	Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Liraglutido	Não provado	SUSTAIN 10
		Metformina + SU + Semaglutido	Metformina + SU + Exenatido de liberação prolongada	Não provado	SUSTAIN 3
		Metformina + Semaglutido	Metformina + iSGLT2	Não provado	Não foi apresentada evidência
		Metformina + SU+ Semaglutido	Metformina + SU+ Insulina glargina	Não provado	SUSTAIN 4
		Metformina + Semaglutido	Metformina + Insulina aspartico	Não provado	SUSTAIN 11

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Foi apresentada apenas evidência decorrente do programa de desenvolvimento do semaglutido, não tendo sido realizada uma revisão sistemática da literatura para responder às questões da matriz de avaliação.

As duas NMAs submetidas eram antigas e não foram atualizadas. A referente à sub-população 1 não foi considerada uma vez que não incluía um estudo relevante para a presente avaliação (SUSTAIN 8). A NMA referente à sub-população 2 foi descrita, no entanto a análise não incluía especificamente a subpopulação de doentes com IMC < 35.

A evidência direta apresentada (estudos SUSTAIN 10, SUSTAIN 3, SUSTAIN 8, SUSTAIN 4 e SUSTAIN 11), incluía doentes com IMC superior ou igual a 35, em percentagens variáveis (20-40%). Estes doentes não eram relevantes para a presente avaliação. Os estudos incluíram também doentes tratados com números variáveis de antidiabéticos. As análises por linha terapêutica e IMC não foram planeadas quando os estudos foram desenhados.

Uma vez que o TAIM tinha acesso aos dados individuais dos doentes, foi possível realizar análises para os subgrupos de interesse da avaliação (por linha terapêutica e para IMC<35). Estes resultados foram disponibilizados após pedido de elementos. No entanto, nenhuma das análises apresenta uma tabela com as características basais dos doentes que foram incluídos nas várias análises, pelo que não é possível concluir sobre o equilíbrio das características dos doentes em cada um dos braços das análises.

Assim, a qualidade global da evidência é considerada como muito baixa.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado semaglutido (Ozempic) na indicação para o “Tratamento de adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlada com IMC inferior a 35 kg/m², como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 2ª e 3ª linhas terapêuticas.”

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de semaglutido em duas sub-populações:

- 1) Adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlada com IMC inferior a 35 kg/m², como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 2ª linha terapêutica, em que a intervenção era semaglutido + metformina e os comparadores eram metformina + SU/liraglutido/ exenatido de libertação prolongada/ iSGLT2;
- 2) Adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlada com IMC inferior a 35 kg/m², como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 3ª linha terapêutica, em que a intervenção era semaglutido + metformina + 1 ADO de diferente classe: SU/ iSGLT2/ iDPP-4/ TZD/ alfa glicosidase + - Insulina.

Foram submetidas duas meta-análises em rede (*network-meta analysis*, NMAs) que avaliaram a eficácia comparativa versus iSGLT-2 em doentes com DT2 inadequadamente controlada com metformina em monoterapia (2ª linha) e em doentes inadequadamente controlados com 1 a 2 antidiabéticos orais (3ª linha). Estas foram realizadas em 2017, não tiveram em conta o PICO definido e não foram atualizadas para garantir a inclusão todos os estudos relevantes. Foi considerada apenas a meta-análise em rede para os doentes em 3ª linha, uma vez que a meta-análise de 2ª linha não incluía o estudo SUSTAIN 8 (comparação direta de semaglutido com canagliflozina). A meta-análise da população tratada em 3ª linha, não individualizava os doentes com IMC<35, população de interesse da indicação em avaliação.

Adicionalmente, foram submetidos vários estudos do programa de desenvolvimento do semaglutido, que compararam diretamente semaglutido com os comparadores incluídos no PICO definido. Os seguintes estudos foram considerados relevantes:

- Estudo SUSTAIN 10 (semaglutido 1,0mg vs. liraglutido 1,2mg; subgrupo IMC < 35 kg/m²): representativo de doentes em tratamento de 2ª (vs. Metformina + liraglutido) ou 3ª linha terapêutica (vs. Metformina + SU + liraglutido).
- Estudo SUSTAIN 3 (semaglutido 1,0mg vs. exenatido 2,0mg ER; subgrupo IMC < 35 kg/m²): representativo de doentes em tratamento de 2ª (vs. Metformina + Exenatido ER) ou 3ª linha terapêutica (vs. Metformina + SU + Exenatido ER);
- Estudo SUSTAIN 8 (semaglutido 1,0mg vs. canagliflozina 300 mg; subgrupo IMC < 35 kg/m²): representativo de doentes em tratamento de 2ª linha terapêutica (vs. Metformina + iSGLT2);
- Estudo SUSTAIN 4 (semaglutido 0,5/1,0mg vs. insulina glargina 100U; subgrupo IMC < 35 kg/m²): representativo de doentes em tratamento de 3ª linha terapêutica (vs. Metformina + SU + Insulina);
- Estudo SUSTAIN 11 (semaglutido 1,0mg vs. insulina aspártico 100U; subgrupo IMC < 35 kg/m²): representativo de doentes em tratamento de 3ª linha terapêutica (vs. Metformina + Insulina aspártico).

Foram utilizados os dados individuais dos doentes incluídos nos vários estudos, para estabelecer as comparações para as medidas de resultado e segurança, nas populações de interesse, nomeadamente individualizando a linha terapêutica e o IMC < 35, o que originou uma redução significativa do número de doentes incluídos em cada análise. Adicionalmente, não foi possível determinar se as características basais dos doentes se encontravam equilibradas nas várias análises, uma vez que essa informação não foi apresentada.

Não foi possível demonstrar benefício adicional de semaglutido em cada uma das sub-populações de interesse, relativamente aos comparadores definidos na matriz de avaliação, em nenhuma das medidas de eficácia ou segurança.

Dadas as limitações das análises apresentadas, a qualidade global da evidência submetida foi considerada muito baixa.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de semaglutido (Ozempic) na indicação para o “Tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada com IMC inferior a 35 kg/m², como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 2ª e 3ª linhas terapêuticas.”

Foi concluído que, em relação às subpopulações 1 e 2, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de semaglutido relativamente a nenhum dos comparadores definidos na matriz de avaliação. Contudo, reconhece-se utilidade do fármaco, pelo que é recomendado o seu financiamento, ao abrigo da legislação em vigor.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Análise dos resultados da evidência direta apresentada: estudos SUSTAIN 10, SUSTAIN 3, SUSTAIN 8, SUSTAIN 4 e SUSTAIN 11. Estes estudos incluíram doentes com IMC superior e inferior a 35 e tratados com várias linhas de antidiabéticos, pelo que foi realizada uma análise de dados individuais de doentes com IMC<35 e tratados respetivamente, em 2ª e 3ª linhas terapêuticas. Estas análises que são apenas descritivas, originaram uma redução significativa do número de doentes em cada estudo, e não é possível garantir que as características basais dos doentes se mantêm equilibradas nos dois braços dos estudos.
- Uma meta-análise em rede para os doentes em 3ª linha, que comparou semaglutido com iSGLT-2. Esta meta-análise foi realizada em 2017 com os comparadores disponíveis na época, não foi atualizada, e incluía doentes não selecionados para IMC < 35.

10. Avaliação económica

No seguimento da avaliação farmacoterapêutica, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de semaglutido (Ozempic) na indicação para o “Tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada com IMC inferior a 35 kg/m², como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 2ª e 3ª linhas terapêuticas.”

Foi concluído que, em relação às subpopulações 1 e 2, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de semaglutido relativamente a nenhum dos comparadores definidos na matriz de avaliação. Contudo, reconhece-se utilidade do fármaco, pelo que é recomendado o seu financiamento, ao abrigo da legislação em vigor.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

Em sede de negociação, a utilização deste medicamento foi restrita aos doentes com IMC igual ou superior a 30 Kg/m² ou risco elevado de doença cardiovascular.

A comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, 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.

12. Referências bibliográficas

1. CSR - SUSTAIN 10- *Efficacy and safety of semaglutide 1.0 mg once-weekly versus liraglutide 1.2 mg once-daily as add-on to 1–3 oral anti-diabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes*, e análise de subgrupos de interesse submetida.
2. CSR- SUSTAIN 3- *Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus exenatide ER 2.0 mg once-weekly as add-on to 1-2 oral antidiabetic drugs (OADs) in subjects with type 2 diabetes*, e análise de subgrupos de interesse submetida.
3. CSR- SUSTAIN 8 - *Efficacy and safety of semaglutide versus canagliflozin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes*, e análise de subgrupos de interesse submetida.
4. *Systematic literature review and network meta-analysis of comparative efficacy and safety of once-weekly semaglutide relative to SGLT-2 inhibitors in patients inadequately controlled with 1-2 OADs- Technical Report*
5. CSR – SUSTAIN 4 - *Efficacy and safety of semaglutide once weekly versus insulin glargine once daily as add on to metformin with or without sulphonylurea in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes*, e análise de subgrupos de interesse submetida.
6. CSR- SUSTAIN 11- *Effect of semaglutide once-weekly versus insulin aspart three times daily, both as add on to metformin and optimised insulin glargine (U100) in subjects with type 2 diabetes*, e análise de subgrupos de interesse submetida.