

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

RYZODEG (INSULINA DEGLUDEC + INSULINA ASPÁRTICO (SOLÚVEL))

Tratamento da diabetes mellitus em adultos, em adolescentes e em crianças a partir dos 2 anos de idade

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

26/01/2022

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 26/01/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Insulina degludec + Insulina aspártico (solúvel)

Nome do medicamento: Ryzodeg

Apresentação(ões):

5551445,100 U/ml (70% + 30%), Solução injetável em caneta pré-cheia, 5 unidades de 3 ml

5551445,100 U/ml (70% + 30%), Solução injetável em cartucho, 5 unidades de 3 ml

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Ryzodeg (Insulina degludec + Insulina aspártico) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento da diabetes mellitus em adultos, em adolescentes e em crianças a partir dos 2 anos de idade

A evidência submetida não possibilitou uma adequada conclusão sobre valor terapêutico.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

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

Os dados publicados do INSEF apontam uma prevalência de diabetes em Portugal (definida como: autoreporte de diagnóstico médico, toma de medicamentos antidiabéticos ou HbA1c >6,5%) de 9,9%.

Não há dados fidedignos sobre a prevalência diferenciada entre diabetes tipo 1 e tipo 2. Calcula-se geralmente que a diabetes tipo 1 representará entre 5 a 10% da população com diabetes de cada país.

Em Portugal calcula-se que a diabetes represente 10% da despesa da saúde, 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.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O medicamento em avaliação (insulina degludec + insulina aspártico) associa um análogo de ação prolongada (degludec) com uma insulina de ação curta (I. aspártico). São eventuais alternativas na ação prolongada outros dois análogos comparadores, insulina glargina e insulina detemir, bem como sobre as insulinas regulares (NPH/isofânica). São alternativas na ação curta a insulina humana solúvel, a insulina aspártico, a insulina lispro, a insulina glulisina.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

Indicação/ subpopulação	Comparador	Justificação da seleção
Doentes com diabetes tipo 2	Regime bifásico: (insulina aspártico + insulina protamina; 30/70); (insulina humana solúvel + insulina isofânica; 30/70); (insulina lispro + insulina protamina; 25/75) Regime basal-bólus: (Insulina glargina q.d. + Insulina aspártico) (Insulina detemir q.d. + Insulina aspártico)	Prática clínica nacional
Doentes com diabetes tipo 1	(Insulina glargina q.d. + Insulina aspártico) (Insulina detemir q.d. + Insulina aspártico) (Insulina degludec q.d. + Insulina aspártico)	

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

Tabela II - *Outcomes* e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Mortalidade (todas as causas e cardiovascular)	Crítico
Mortalidade cardiovascular	Crítico
Morbilidade microvascular relacionada com a diabetes	Crítico
Morbilidade macrovascular relacionada com a diabetes	Crítico
Controlo glicémico	Importante
Alterações no peso corporal (aumento ou diminuição)	Importante
Alterações na pressão arterial	Importante
Alterações nos lípidos	Importante
Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde	Crítico
Eventos adversos graves	Crítico
Hipoglicemias	Importante
Hipoglicemias noturnas	Importante
Hipoglicemias sintomáticas	Crítico
Hipoglicemias nocturnas sintomáticas	Crítico
Incidência de cancro	Crítico
Interrupção da participação por eventos adversos	Crítico
Número total de eventos adversos	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Revisão sistemática e análise de exequibilidade de meta-análise

Revisão sistemática (RS) e análise de exequibilidade de meta-análise que teve por objetivo comparar o efeito da insulina degludec+insulina aspártico com insulina basal, basal-bólus ou bifásica em 3 subpopulações:

- 1) Doentes com DM1 (2 estudos comparando IDegAsp 1id com insulina detemir [IDet] 1id ou 2id);
- 2) Doentes com DM2 (3 estudos comparando IDegAsp 1id com insulina glargina);
- 3) Doentes com DM2 (7 estudos comparando IDegAsp 2id com insulina bifásica aspártica + protamina 30/70 2id).

O resumo da análise de exequibilidade encontra-se na tabela III.

Tabela III -Resumo da análise de exequibilidade (fonte: referência 2).

Population and comparison [Section of report]	Trials considered for feasibility assessment	Pair-wise meta-analysis feasibility based on assessment of study design and patient populations?		Details of scenario analyses recommended to explore heterogeneity	Outcomes for which pair-wise analyses are feasible?						
		✓/✗	Rationale		CFB HbA1c (%)	Symptomatic hypoglycaemia (rate ratio)	Nocturnal hypoglycaemia (rate ratio)	SF-36†	Total insulin dose (U/kg)	Basal insulin dose (U/kg)	Time-points
IDegAsp OD versus IDet OD or BID in patients with T1DM [Section 2.1]	•3594/3645 (1, 2) •3816 (3)	✗	Trial 3594/3645 was conducted in adults, and trial 3816 was conducted in children and adolescents	NA	✓*	✓*	✓*	✗	✓*	✓*	16–26 weeks
IDegAsp OD versus IGlir OD in patients with T2DM [Section 2.2]	•3590/3726 (4) •3593 (5) •3896 (6)	✓	Trials deemed sufficiently similar to be included in analyses despite some inevitable heterogeneity	<ul style="list-style-type: none"> •Scenario 1: Include all three trials •Scenario 2: Exclude trial 3896 as this trial was conducted in Asian patients only (versus a mixture of races in other trials) •Scenario 3: Exclude trial 3593 as this trial enrolled insulin pre-treated patients (versus insulin-naive populations in other trials) 	✓	✓	✓	✓	✓	✗	26 weeks

Population and comparison [Section of report]	Trials considered for feasibility assessment	Pair-wise meta-analysis feasibility based on assessment of study design and patient populations?		Details of scenario analyses recommended to explore heterogeneity	Outcomes for which pair-wise analyses are feasible?						
		✓/✗	Rationale		CFB HbA1c (%)	Symptomatic hypoglycaemia (rate ratio)	Nocturnal hypoglycaemia (rate ratio)	SF-36†	Total insulin dose (U/kg)	Basal insulin dose (U/kg)	Time-points
IDegAsp BID versus BIAsp 30 BID in patients with T2DM [Section 2.3]	•3592 (7) •3597 (8) •3940 (9) •1792 (10) •3570 (11) •4243 (12) •3598 (13)	✓	Trials deemed sufficiently similar to be included in analyses despite some inevitable heterogeneity with the exception of: •3570 (11)- trial of 6 weeks duration only (versus ≥16 weeks across all other trials) •4243 (12)- conducted in patients fasting for Ramadan	<ul style="list-style-type: none"> •Scenario 1: Include all five eligible trials for the meta-analysis •Scenario 2: Exclude trials 3570/3598 because these were conducted in Asian patients only (lower mean weight and BMI) [present scenario 2a-that excludes Asian studies and scenario 2b which considers only Asian studies] •Scenario 3: Exclude trials 3940/1792 as these trials enrolled insulin-naive populations (present scenario 3a-that includes insulin pre-treated populations only, and scenario 3b that considers insulin-naive populations only) 	✓	✓	✓	✓	✓	✗	16–26 weeks

				•Scenario 4: Exclude 1792 as this is the only Phase 2 trial eligible for inclusion in the meta-analysis							
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

Abbreviations: BIAsp 30, Biphasic insulin aspart 30/70; BID, twice daily; BMI, body mass index; CFB, change from baseline; HbA1c, glycated haemoglobin; IGlir, Insulin glargine; IDegAsp, Insulin degludec/insulin aspart; IDet, Insulin detemir; NA, not applicable; OD, once daily; QOL, quality of life; SF-36, 36-Item Short Form Survey; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TBC, to be completed. *Analyses feasible for this outcome but not recommended based on trial heterogeneity in the population. † Physical component scores and mental component scores (separate analyses conducted for each of these scores)

Subpopulação 1 (DM2):

Insulina degludec + insulina aspártico 1OD

Foram identificados 3 ensaios clínicos aleatorizados nesta subpopulação, open-label:

- Ensaio 3590/3726: doentes sob metformina e ≥ 1 antidiabéticos orais (exceto tiazolinedionas)
- Ensaio 3593: doentes sob insulina basal OD e metformina \pm outros anti-diabéticos orais
- Ensaio 3896: doentes ≥ 1 antidiabéticos orais

Por preocupações de heterogeneidade relacionadas com a duração da doença (8.7-12 anos) e IMC (25-30 kg/m²) foi realizada uma meta-análise incluindo os 3 estudos e 2 análises de sensibilidade (excluindo o ensaio 3896 ou 3593).

Insulina degludec + insulina aspártico BID

Foram identificados 7 ensaios clínicos aleatorizados nesta subpopulação, 5 estudos em doentes pré-tratados com insulina e 2 em doentes naïve:

- Ensaio 3592: doentes sob insulina pré-mistura OD ou BID
- Ensaio 3597: doentes sob insulina pré-mistura OD ou BID
- Ensaio 3940: doentes sob metformina \pm 1 outro anti-diabético oral
- Ensaio 1792: doentes sob 1-2 anti-diabéticos orais
- Ensaio 3570: doentes sob insulina basal ou pré-mistura, sem terapia concomitante
- Ensaio 4243: doentes sob insulina basal ou pré-mistura \pm anti-diabéticos orais
- Ensaio 3598: doentes sob insulina basal ou pré-mistura \pm metformina



Abbreviations: AGI, alpha-glucosidase inhibitor; BIAsp 30, Biphasic insulin aspart 30/70; BID, twice daily; BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycated haemoglobin; IDegAsp, insulin degludec/insulin aspart; NR, not reported; OAD, oral antidiabetic medication; OD, once daily; SD, standard deviation; SU, sulphonylurea.

Subpopulação 2 (DM1):

Foram identificados 2 ensaios clínicos aleatorizados nesta subpopulação: o ensaio 3594/3645 em adultos e o ensaio 3816 em crianças e adolescentes.

Dada a heterogeneidade clínica entre estas duas populações, foi recomendado na análise de exequibilidade não se realizar uma meta-análise.

Resultados de eficácia e segurança

Os resultados de eficácia e segurança não são descritos neste relatório, uma vez que as limitações metodológicas da revisão sistemática da literatura realizada e a ausência de uma pesquisa exaustiva e detalhada não possibilitam a confirmação da inexistência de outros estudos elegíveis para eventual meta-análise, não sendo por isso adequada para informar uma decisão sobre valor terapêutico.

6. Avaliação e comentários à evidência submetida

As limitações metodológicas da revisão sistemática da literatura realizada e a ausência de uma pesquisa exaustiva e detalhada não possibilitam a confirmação da inexistência de outros estudos elegíveis para eventual meta-análise, não sendo adequada para informar uma decisão sobre valor terapêutico.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- O relatório da revisão sistemática da literatura enviada não cumpre os critérios PRISMA para reporte de revisões sistemáticas.
- Não foi referido se foi realizado protocolo previamente à realização da revisão sistemática.
- A pesquisa foi realizada em apenas 3 base de dados, não incluindo pesquisa de sítios de ensaios em curso ou pesquisa adicional de literatura cinzenta.
- Não foi referida pesquisa de listas de referências.
- Não foi referida pesquisa independente realizada por dois revisores.
- Não foi referida nenhuma avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

- Não foram referidas as medidas de efeito que serão utilizadas para expressar os resultados encontrados.
- Não foi realizada uma listagem abrangente de todos os estudos que cumprem os critérios de inclusão e razões de exclusão dos estudos que não foram incluídos na meta-análise.

7. Conclusões

As limitações metodológicas da revisão sistemática da literatura realizada e a ausência de uma pesquisa exhaustiva e detalhada não possibilitam a confirmação da inexistência de outros estudos elegíveis para eventual meta-análise, não sendo adequada para informar uma decisão sobre valor terapêutico.