

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TRESIBA (INSULINA DEGLUDEC)

Tratamento da diabetes mellitus tipo 2 no adulto

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

16/07/2021

Tresiba (Insulina Degludec)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 22/06/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Insulina degludec

Nome do medicamento: Tresiba

Apresentação(ões):

5 unidades de 3 ml, 100 U/ml, Solução injetável em caneta pré-cheia, n.º de registo: 5552237

3 unidades de 3 ml, 200 U/ml, Solução injetável em caneta pré-cheia, n.º de registo: 5552245

5 unidades de 3 ml, 100 U/ml, Solução injetável em cartucho, n.º de registo: 5771043

Titular da AIM: Novo Nordisk, A/S

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento da diabetes mellitus tipo 2 no adulto.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tresiba (insulina degludec) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento de diabetes mellitus tipo 2 no adulto.

A evidência é sugestiva de não superioridade da insulina degludec face à insulina glargina.

Contudo, foi considerado o possível efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomendou o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, nº 8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Tresiba, demonstrou vantagem económica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica face ao respetivo comparador selecionado, traduzida numa redução do custo de tratamento em conformidade com previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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 Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF) apontam uma prevalência de diabetes em Portugal (definida como: autorreporte de diagnóstico médico, toma de medicamentos antidiabéticos ou HbA1c >6.5%) de 9,9%.

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) é um análogo de ação prolongada que reclama um perfil farmacocinético mais estável que outros dois análogos comparadores, insulina glargina e insulina detemir, bem como sobre as insulinas regulares (NPH/isofânica).

Teria, portanto, com base na farmacocinética, um perfil mais adequado para eventual diminuição do risco de hipoglicemias.

Existem alternativas disponíveis que são: as insulinas regulares (NPH/isofânica) de ação intermédia/ prolongada, a insulina glargina e a insulina detemir.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Indicação/Subpopulação: Adultos com diabetes mellitus tipo 2

Comparador: Insulina glargina

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

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas*
Mortalidade (todas as causas e cardiovascular)	Crítico
Morbilidade relacionada com a diabetes	Crítico
Controlo glicémico	Importante
Alterações no peso corporal (aumento ou diminuição)	Importante
Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde	Crítico
Eventos adversos graves	Crítico
Coma hipoglicémico	Crítico
Hipoglicemias	Importante
Hipoglicemias noturnas	Importante
Hipoglicemias sintomáticas	Crítico
Hipoglicemias noturnas sintomáticas	Crítico
Edemas/retenção de líquidos;	Importante
Ocorrência de hipertensão	Importante
Alterações relevantes na função cardíaca (p.ex.: ecocardiografia)	Importante
Infeções genitais	Importante
Incidência de cancro	Crítico
Interrupção da participação por eventos adversos	Crítico
Número total de eventos adversos	Importante
Utilização de recursos de saúde (ex: hospitalizações)	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Desenho de estudo: Revisão sistemática (RS) com meta-análise que teve por objetivo comparar o efeito da insulina degludec com a insulina glargina, no tratamento de doentes com DM2, nos *outcomes* controle glicémico, hipoglicemias, peso corporal e eventos adversos.

Método: foram pesquisadas as seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Web of Science, e Cochrane Library databases, até 13 de agosto de 2018, sem restrições linguísticas.

Os estudos incluídos respeitavam os seguintes critérios de inclusão:

Metodologia: ensaios clínicos

População: doentes com DM2

Intervenção: insulina degludec

Comparador: insulina glargina

Outcomes: variação na HbA1c ou glicemia em jejum ou proporção de doentes com HbA1c < 7% OU proporção de doentes com um ou mais eventos hipoglicémicos ou proporção de participantes com eventos cardiovasculares major ou proporção de doentes que apresentaram eventos adversos.

Os critérios de exclusão foram: estudos observacionais e retrospectivos; publicações duplicadas; artigos de revisão; estudos em animais ou cadáveres; estudos com duração inferior a oito semanas.

Resultados

Foram identificados 1495 estudos na pesquisa de bases de dados, dos quais 15 foram incluídos na análise, publicados entre 2012 e 2018.

Tresiba (Insulina Degludec)

A duração média dos ensaios foi de 43.3 semanas (24-104 semanas). Os doentes tinham uma HbA1c basal média de 8.31% (7.6-8.86%), um IMC médio de 30.9 (24.6-36.2) kg/m² e uma duração da doença de 11.1 (8-16.4) anos.

Nove ensaios compararam insulina degludec com insulina glargina em doentes naíves de insulina, pelo que foi realizada uma análise de subgrupo baseada na presença ou ausência de tratamento prévio com insulina.

Treze ensaios estudaram insulina degludec com administração diária, e apenas dois estudaram insulina degludec com administração três vezes por semana.

Eficácia

Controlo glicémico

Para esta variável foram selecionados 11 ensaios (7719 participantes com insulina degludec e 6279 participantes com insulina glargina) que referiam a alteração na HbA1c desde a *baseline* até ao final do ensaio.

A meta-análise mostrou que a insulina glargina teve uma redução média de HbA1c superior à obtida com a insulina degludec (WMD 0.07, 95% CI 0.01, 0.13, P = 0.019) mas com significativa heterogeneidade (P<0.1, I² >50%), não se detetando viés de publicação (P = 0.600).

Foi realizada uma análise com base no tratamento prévio (insulina-naíve vs terapêutica prévia com insulina). Os resultados não sugeriram diferenças estatisticamente significativas no controlo glicémico entre a insulina degludec e a insulina glargina no subgrupo de doentes previamente tratados com insulina, mas manteve-se uma diferença estatisticamente significativa a favor da insulina glargina no subgrupo de doentes naíves (p= 0.049).

Foi ainda realizada uma análise da proporção de doentes com HbA1c <7% no final da intervenção, sendo que a insulina glargina apresentou estatisticamente superior à insulina degludec (RR 0.92, 95% CI 0.86, 0.98, P = 0.01).

Peso corporal

Para este *outcome* foram selecionados seis ensaios e realizado um modelo *random-effects*. Não se verificaram diferenças significativas entre a insulina degludec e a insulina glargina (WMD 0.23, 95% CI - 0.14, 0.61, P = 0.22), mas a heterogeneidade era elevada (I²=79%). Foi realizada uma análise de sensibilidade após exclusão do estudo de Marso et al, com diminuição marcada da heterogeneidade (o I² passou para 37%), e também nesta análise

Tresiba (Insulina Degludec)

não se verificaram diferenças significativas entre a insulina degludec e a insulina glargina (WMD 0.12, 95% CI 0.19, 0.43, P = 0.46).

Eventos Cardiovasculares Major

Foram selecionados sete ensaios que avaliaram proporção de participantes que tiveram eventos MACE. Não se verificaram diferenças significativas entre a insulina degludec e a insulina glargina (RR 0.93, 95% CI 0.81, 1.07, P = 0.31). Também não se verificaram diferenças na mortalidade cardiovascular e total, no enfarte de miocárdio, na angina instável e no síndrome coronário agudo.

Segurança

Hipoglicemias

Numa análise de doze estudos que avaliaram a proporção de doentes com um ou mais eventos hipoglicémicos, não se detetaram diferenças estatisticamente significativas entre a insulina degludec e a insulina glargina (RR 0.98, 95% CI 0.93, 1.03, P = 0.43).

Contudo, numa análise que incluiu oito ensaios que avaliaram proporção de participantes que tiveram um ou mais episódios de hipoglicemia grave, a insulina degludec apresentou menor número de participantes com um ou mais episódios de hipoglicemia grave que a insulina glargina (RR 0.68, 95% CI 0.50, 0.93, P = 0.01) (sem evidência de viés de publicação P= 0.662, heterogeneidade moderada I²=30.5%).

Ao analisar a definição de hipoglicemia nos 9 ensaios incluídos na meta-análise, verificamos que todos os ensaios definiram hipoglicemias graves de acordo com a *American Diabetes Association*, como episódios requerendo assistência de outra pessoa, para administrar carboidratos, glucagon, ou outras medidas corretivas, e por isso, correspondem a episódios de hipoglicemia sintomáticos.

Em relação às hipoglicemias noturnas, foram selecionados treze ensaios que avaliaram proporção de participantes que tiveram um ou mais episódios de hipoglicemia noturna. A insulina degludec apresentou menor número de participantes com um ou mais episódios de hipoglicemia noturna que a insulina glargina (RR 0.81, 95% CI 0.75, 0.88, P < 0.0001) (sem evidência de viés de publicação P= 0.741, heterogeneidade baixa I²=0%). Alguns ensaios mediram apenas as hipoglicemias noturnas sintomáticas (Wysham C 2017, Marso SP 2017), enquanto que os restantes não especificaram a presença de sintomas, reportando as hipoglicemias ocorridas entre as 00:01 a as 05:59 como hipoglicemias noturnas.

Eventos Adversos Graves

Foram selecionados treze ensaios que avaliaram proporção de participantes que tiveram eventos adversos graves. Não se verificaram diferenças significativas entre a insulina degludec e a insulina glargina (RR 0.97, 95% CI 0.92, 1.02, P = 0.20) (sem evidência de viés de publicação P= 0.367, heterogeneidade baixa I²=0%).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Morbilidade relacionada com a diabetes

Não se verificaram diferenças significativas entre a insulina degludec e a insulina glargina (RR 0.93, 95% CI 0.81, 1.07, P = 0.31) em relação aos eventos cardiovasculares major (MACE). Também não se verificaram diferenças na mortalidade cardiovascular, mortalidade total, no enfarte de miocárdio, na angina instável e no síndrome coronário agudo.

Controlo glicémico

A meta-análise mostrou que a insulina glargina teve uma redução média de HbA1c superior à obtida com a insulina degludec (WMD 0.07, 95% CI 0.01, 0.13, P = 0.019) mas com significativa heterogeneidade (P<0.1, I² >50%).

Na análise de subgrupos com base no tratamento prévio (insulina-naive vs terapêutica prévia com insulina), manteve-se uma diferença estatisticamente significativa a favor da insulina glargina no subgrupo de doentes naives (p = 0.049) e não houve diferenças estatisticamente significativas no subgrupo de doentes previamente tratados com insulina.

Alteração do peso

Relativamente ao peso, não se verificaram diferenças significativas entre a insulina degludec e a insulina glargina (WMD 0.12, 95% CI 0.19, 0.43, P = 0.46).

Eventos adversos graves

Não se verificaram diferenças significativas entre a insulina degludec e a insulina glargina (RR 0.97, 95% CI 0.92, 1.02, P = 0.20).

Hipoglicemias

Numa análise de doze estudos que avaliaram a proporção de doentes com um ou mais eventos hipoglicémicos, não se detetaram diferenças estatisticamente significativas entre a insulina degludec e a insulina glargina (RR 0.98, 95% CI 0.93, 1.03, P = 0.43).

Hipoglicemias sintomáticas

Numa análise que incluiu oito ensaios que avaliaram proporção de participantes que tiveram um ou mais episódios de hipoglicemia grave, a insulina degludec apresentou menor número de participantes com um ou mais episódios de hipoglicemia grave que a insulina glargina (RR 0.68, 95% CI 0.50, 0.93, P = 0.01).

Ao analisar a definição de hipoglicemia nos 9 ensaios incluídos na meta-análise, verificamos que todos os ensaios definiram hipoglicemias graves de acordo com a *American Diabetes Association*, como episódios requerendo assistência de outra pessoa, para administrar carboidratos, glucagon, ou outras medidas corretivas, e por isso, correspondem a episódios de hipoglicemia sintomáticos.

Hipoglicemias noturnas sintomáticas

Em relação às hipoglicemias noturnas, foram selecionados treze ensaios que avaliaram proporção de participantes que tiveram um ou mais episódios de hipoglicemia noturna. A insulina degludec apresentou menor número de participantes com um ou mais episódios de hipoglicemia noturna que a insulina glargina (RR 0.81, 95% CI 0.75, 0.88, P < 0.0001) (sem evidência de viés de publicação P= 0.741, heterogeneidade baixa I²=0%).

Alguns ensaios mediram apenas as hipoglicemias noturnas sintomáticas, enquanto que os restantes não especificaram a presença de sintomas, reportando as hipoglicemias ocorridas entre as 00:01 a as 05:59 como hipoglicemias noturnas.

Considerando apenas os ensaios que reportaram hipoglicemias noturnas sintomáticas, houve superioridade estatística da insulina degludec face à insulina glargina.

Taxa de descontinuação por reações adversas

Mortalidade

Utilização de recursos de saúde

Melhoria da qualidade de vida

Não existem dados comparativos para estes *outcomes*

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés dos ensaios incluídos de acordo com a *Cochrane's Risk of bias tool*, e que foi considerado pela CE-CATS como de moderado risco de viés. Classificou-se ainda a qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Na meta-análise não se verificaram diferenças significativas entre a insulina degludec e a insulina glargina (RR 0.93, 95% CI 0.81, 1.07, P = 0.31) em relação aos eventos cardiovasculares major (MACE). Também não se verificaram diferenças na mortalidade cardiovascular, na mortalidade total, no enfarte de miocárdio, na angina instável e no síndrome coronário agudo. Não foram apresentados dados comparativos relativos à mortalidade ou à qualidade de vida. Estes *outcomes* foram considerados críticos na avaliação, e pontuados com uma classificação mais alta (8 ou 9), sendo os *outcomes* que alterariam a direção da avaliação.

Quanto à proporção de participantes que tiveram um ou mais episódios de hipoglicemia grave/sintomática, a insulina degludec apresentou menor número de participantes com um ou mais episódios de hipoglicemia grave que a insulina glargina (RR 0.68, 95% CI 0.50, 0.93, P = 0.01). Este *outcome* foi considerado crítico. No entanto, a qualidade da evidência para este *outcome* foi considerada muito baixa (ensaios maioritariamente open-label, inconsistência na direção do efeito entre ensaios), o que diminui a nossa confiança nos resultados. Acresce a esta incerteza o facto de o ensaio (Rosenstock 2018) que comparou insulina degludec com glargina 300 (que possui um perfil farmacocinético mais plano e menor risco de hipoglicemias que a glargina 100), não ter apresentado diferenças estatisticamente significativas entre estas duas insulinas.

A insulina degludec apresentou menor número de participantes com um ou mais episódios de hipoglicemia noturna que a insulina glargina (RR 0.81, 95% CI 0.75, 0.88, P < 0.0001) (*outcome* classificado como importante).

Tresiba (Insulina Degludec)

Considerando apenas os ensaios que reportaram hipoglicemias noturnas sintomáticas, houve superioridade estatística da insulina degludec face à insulina glargina (*outcome* classificado como crítico).

A meta-análise mostrou que a insulina glargina teve uma redução média de HbA1c superior à obtida com a insulina degludec NMA12, principalmente na população naive de insulina (*outcome* classificado como importante).

Relativamente ao peso, não se verificaram diferenças significativas entre a insulina degludec e a insulina glargina (*outcome* classificado como importante).

Numa análise da proporção de doentes com um ou mais eventos hipoglicémicos, não se detetaram diferenças estatisticamente significativas entre a insulina degludec e a insulina glargina (*outcome* classificado como importante).

9. Valor terapêutico acrescentado

A evidência é sugestiva de não superioridade da insulina degludec face à insulina glargina.

Contudo, foi considerado o possível efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomendou o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, nº 8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas considerada na avaliação Farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Tresiba é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS.

11. Conclusões

O medicamento Tresiba, demonstro vantagem económica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica face ao respetivo comparador selecionado, traduzida numa redução do custo de tratamento em conformidade com previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

Zhou W, Tao J, Zhou X, Chen H. *Insulin Degludec, a Novel Ultra-Long-Acting Basal Insulin versus Insulin Glargine for the Management of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta- Analysis. Diabetes Ther (2019) 10:835–852*