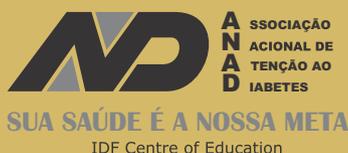




# Diabetes Clínica News

Apoios:



Conselho de Secretários Municipais  
de Saúde do Estado de São Paulo  
"Dr. Sabastião de Moraes"  
Fundado em Março de 1988



REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 27 À 31

**MAIO**  
2024

## ÍNDICE

- 01 - FDA PEDE AOS COMITÊS CONSULTIVOS PARA DISCUTIR O PEDIDO DE APROVAÇÃO DE INSULINA SEMANAL DA NOVO NORDISK ..... 02
- 02 - INSULINA ICODEC UMA VEZ POR SEMANA MELHORA AS OPÇÕES DIÁRIAS DE INSULINA PARA DIABETES TIPO 2 — SUPERIOR À INSULINA GLARGINA U100 E DEGLUDEC UMA VEZ AO DIA ..... 02
- 03 - AWIQLI® (INSULINA BASAL ICODEC UMA VEZ POR SEMANA) RECOMENDADA PARA APROVAÇÃO PARA O TRATAMENTO DA DIABETES PELAS AUTORIDADES REGULADORAS EUROPEIAS ..... 05
- 04 - DOENÇA HEPÁTICA, LIPOPROTEÍNA(A) ELEVADA ASSOCIADA A MAIOR RISCO DE INFARTO DO MIOCÁRDIO EM PACIENTES COM DIABETES ..... 06
- 05 - WEGOVY É BENÉFICO NA ICPEP, INDEPENDENTEMENTE DO USO DE DIURÉTICOS E REDUZ A NECESSIDADE DE DIURÉTICOS ..... 08

## 01 - FDA PEDE AOS COMITÊS CONSULTIVOS PARA DISCUTIR O PEDIDO DE APROVAÇÃO DE INSULINA SEMANAL DA NOVO NORDISK

Fierce Pharma  
29 de abril de 2024

Para que a Novo Nordisk obtenha aprovação nos EUA para o seu inovador Awiqli (insulina icodec), terá primeiro que passar por um painel de especialistas no próximo mês, [de acordo com](#) um aviso no *Federal Register*.



O Comitê Consultivo de Medicamentos Endocrinológicos e Metabólicos da FDA se reuniu em 24 de maio para considerar o pedido da Novo para o análogo de insulina basal injetável que, se aprovado, daria aos pacientes com Diabetes tipo 1 e tipo 2 uma opção de administração uma vez por semana.



Ao anunciar a revisão, a FDA pediu comentários públicos sobre o Awiqli.

O anúncio foi feito depois que a Novo [revelou](#) em fevereiro que a FDA precisava de mais três meses para revisar o pedido, adiando a data de decisão de abril para o terceiro trimestre. A empresa disse que o atraso foi necessário devido às alterações que fez em seu aplicativo.

“Estamos ansiosos para participar dessas discussões com o comitê e estamos confiantes no potencial da insulina basal icodec, uma vez por semana, para ajudar a controlar o Diabetes em pessoas que necessitam de insulina”, disse Novo.

No mês passado, o Comitê de Medicamentos para Uso Humano da Agência Europeia de Medicamentos recomendou a aprovação do Awiqli. A Novo Nordisk espera que a aprovação oficial da Comissão Europeia chegue no final de maio. ■

## 02 - INSULINA ICODEC UMA VEZ POR SEMANA MELHORA AS OPÇÕES DIÁRIAS DE INSULINA PARA DIABETES TIPO 2 — SUPERIOR À INSULINA GLARGINA U100 E DEGLUDEC UMA VEZ AO DIA

MedPage Today  
25 de junho de 2023

A insulina experimental icodec, de uso semanal, superou a insulina glargina U100, uma vez ao dia, no que diz respeito ao controle glicêmico no Diabetes tipo 2, descobriu o estudo de fase IIIa ONWARDS.

Ao longo de 52 semanas, indivíduos com Diabetes tipo 2 observaram uma redução média maior na HbA1c com icodec em comparação com glargina U100 (diferença estimada entre grupos -0,19%, IC 95% -0,36% a -0,03%), relatou Julio Rosenstock, MD, da *Velocity Clinical*



Research da Medical City em Dallas, e colegas.

Atingindo o objetivo primário do estudo, essa diferença na HbA1c confirmou tanto a não inferioridade quanto a superioridade da icodec. Os indivíduos que usaram icodec apresentaram uma queda de 8,50% para 6,93%, enquanto aqueles que usam glargina U100 tiveram uma queda de 8,44% para 7,12% durante o ano.

As descobertas foram apresentadas na *American Diabetes Association Scientific Sessions* e publicadas simultaneamente no *New England Journal of Medicine*.



“Eu sinto que as insulinas semanais têm o potencial de se tornarem opções preferidas para reposição de insulina basal em indivíduos com Diabetes tipo 2 que necessitam iniciar uma terapia com insulina”, disse Rosenstock durante uma apresentação da ADA. Acho que os análogos da insulina basal há 20 anos, 22 anos atrás, foram transformadores na forma de tratar o Diabetes tipo 2 com glargina ou degludec uma vez ao dia, e penso que irá ocorrer o mesmo com a insulina semanal.”



“Acho que isso é um déjà vu”, acrescentou. “20, 25 anos depois, demos um enorme passo no

tratamento da Diabetes tipo 2”.

Este controle glicêmico também foi mantido durante uma fase de extensão do estudo, que continuou por mais 26 semanas. No final da 78ª semana desde a randomização, os pacientes tratados com icodec apresentavam uma HbA1c de 6,92%, enquanto os pacientes com glargina U100 apresentavam uma A1c de 7,03%.

Ao final do período de 52 semanas, 57,6% dos pacientes com icodec atingiram uma HbA1c abaixo de 7% versus 45,4% dos pacientes com glargina.

Dito isto, ambos os grupos de tratamento tiveram alterações semelhantes na glicemia de jejum (-60,32 mg/dL para icodec vs -60,08 mg/dL para glargina).

Durante as semanas 48-52 de tratamento, os pacientes que fizeram uso de icodec também passaram em média 4,27% (71,9% vs 66,9%) mais tempo na faixa glicêmica alvo – 70 a 180 mg/dL – alcançando superioridade. Isso se traduziu em cerca de 1 hora e 1 minuto a mais por dia gasto na faixa-alvo. Esta vantagem também foi sustentada na fase de extensão, uma vez que os pacientes com icodec passaram 4,41% mais tempo (1 hora e 4 minutos a mais) na faixa alvo durante as semanas 74-78.

O pacientes com icodec também passaram significativamente menos tempo em hiperglicemia (níveis de glicemia acima de 180 mg/dL) em comparação com glargina U100 (-4,58%, 1 hora e 6 minutos menos tempo).

Os pacientes com Icodec observaram uma pequena elevação, mas estatisticamente insignificante, nas taxas de hipoglicemia clinicamente significativa ou grave: 0,30 eventos por pessoa-ano de exposição com icodec e 0,16 eventos por pessoa-ano de exposição com glargina U100 na semana 52 (taxa de taxa estimada 1,64, 95 % IC 0,98-2,75). No geral, as taxas de eventos adversos foram semelhantes entre os dois grupos de insulina.

“Insulina é insulina”, disse Rosenstock. “Quando usamos insulina sempre haverá hipoglicemia, mas só tivemos menos de um evento por ano”.

O estudo aberto com 143 centros incluiu 492 participantes em ambos os grupos, todos com Diabetes tipo 2 (HbA1c basal entre 7-11%) e que nunca haviam sido tratados anteriormente com insulina. A idade média era de 59 anos e a maioria era do sexo masculino. Quase todos também tomavam metformina, mais de um terço também tomava um inibidor de SGLT2 e/ou inibidor de DPP-4 e cerca de 18% usavam um agonista do receptor GLP-1. Quase metade estava tomando sulfonilureias,

mas sulfonilureias e glinidas foram os únicos tratamentos descontinuados na randomização. Todos os outros tratamentos foram continuados durante todo o ensaio.

A dose média semanal de insulina foi de 214 U por semana (cerca de 31 U por dia) no grupo icodec e 222 U por semana (cerca de 32 U por dia) no grupo glargina U100 durante a fase principal do ensaio.

### Também Superior ao Degludec

Somando-se aos resultados do estudo de 78 semanas, estavam os resultados de 26 semanas do estudo duplo-cego de fase IIIa ONWARDS 3, apresentados na ADA e publicados simultaneamente no JAMA. Resultados semelhantes foram observados entre um grupo de 588 participantes comparando a icodec uma vez por semana com a insulina degludec uma vez ao dia em pacientes virgens de insulina com Diabetes tipo 2.



Após 26 semanas, os pacientes com icodec observaram uma queda na HbA1c de 8,6% para 7,0% versus uma queda de 8,5% para 7,2% no grupo degludec (diferença estimada de tratamento -0,2, IC 95% -0,3 a -0,1%). Semelhante ao estudo ONWARDS 1, a icodec também alcançou não inferioridade e superioridade.

Da mesma forma, não houve diferenças significativas entre os

grupos icodec e degludec em termos de alterações na glicemia de jejum ou no peso corporal.

No entanto, os pacientes com icodec observaram uma taxa significativamente maior de eventos hipoglicêmicos de nível 2 ou 3 durante o período de 26 semanas (0,35 vs 0,12 eventos por exposição paciente ano,  $P = 0,01$ ).

“Acho que o mais importante é que os pacientes tratados com icodec terão que tomar apenas uma injeção por semana, em vez de uma injeção todos os dias”, disse Ildiko Lingvay, MD, do Centro Médico Southwestern da Universidade do Texas, Dallas, durante uma apresentação da ADA. A desenvolvedora Novo Nordisk anunciou que apresentou um pedido de licença de produtos biológicos ao FDA em abril de 2023 para insulina icodec para o tratamento de Diabetes, com decisão prevista para abril de 2024.

“Se aprovada, a insulina icodec representará a primeira e única opção de insulina basal uma vez por semana para adultos com Diabetes, atendendo a uma necessidade não atendida no tratamento versus uma opção de insulina basal diária”, de acordo com um comunicado da Novo Nordisk. ■



## **03 - AWIQLI® (INSULINA BASAL ICODEC UMA VEZ POR SEMANA) RECOMENDADA PARA APROVAÇÃO PARA O TRATAMENTO DA DIABETES PELAS AUTORIDADES REGULADORAS EUROPEIAS**

Novo Nordisk

21 de março de 2024

A Novo Nordisk anunciou que o Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos adotou um parecer positivo, recomendando uma autorização de introdução no mercado para Awikli® (insulina basal icodec) para tratamento de Diabetes em adultos.



O parecer positivo do CHMP baseia-se nos resultados do programa de ensaios clínicos de fase 3a do ONWARDS. A insulina basal icodec administrada uma vez por semana alcançou uma redução superior da glicemia (medida por alteração na  $HbA_{1c}$ ) e um tempo superior na faixa-alvo, em comparação com a insulina basal diária em indivíduos com Diabetes tipo 2. Em pacientes com Diabetes tipo 2 virgens de tratamento com insulina, as taxas globais observadas de hipoglicemia clinicamente significativa ou grave foram inferiores a um evento por paciente-ano de exposição tanto com a insulina basal icodec como com os comparadores. Em pessoas com Diabetes tipo 1, a insulina basal

icodec semanal demonstrou não inferioridade na redução da HbA<sub>1c</sub>, com uma taxa estimada estatisticamente mais elevada de hipoglicemia grave ou clinicamente significativa, em comparação com a insulina degludec. Em todo o programa, a insulina basal icodec semanal pareceu ter um perfil seguro e bem tolerado.

“Acreditamos que ao reduzir o número de injeções de insulina basal de sete para uma por semana, Awiqli<sup>®</sup> há o potencial de um impacto significativo e de melhora do tratamento para pessoas com Diabetes”, disse Martin Holst Lange, vice-presidente executivo de Desenvolvimento da Novo Nordisk.



“Estamos empenhados em impulsionar a inovação no tratamento do Diabetes e a Awiqli<sup>®</sup> tem o potencial de se tornar a insulina de escolha para pessoas com Diabetes tipo 2 que iniciam o tratamento com insulina.”

A Novo Nordisk espera receber a autorização final de comercialização da Comissão Europeia dentro de aproximadamente dois meses.

### **Sobre Awiqli<sup>®</sup> (Insulina Basal Icodec Uma Vez Por Semana) e o Programa ONWARDS**

Awiqli<sup>®</sup> é um análogo da insulina basal de administração uma vez por semana concebido para cobrir as necessidades de insulina basal

durante uma semana inteira com uma única injeção subcutânea.

O programa de desenvolvimento clínico ONWARDS compreendeu seis ensaios clínicos globais de fase 3a, que investigaram a eficácia e segurança da insulina basal icodec, administrada uma vez por semana, envolvendo mais de 4.000 adultos com Diabetes tipo 1 ou tipo 2, incluindo um ensaio com elementos do mundo real. ■

### **04 - DOENÇA HEPÁTICA, LIPOPROTEÍNA(A) ELEVADA ASSOCIADA A MAIOR RISCO DE INFARTO DO MIOCÁRDIO EM PACIENTES COM DIABETES**

— Risco aumentado em seis vezes de infarto do miocárdio não fatal entre pacientes com níveis mais elevados de Lp(a)

MedPage Today  
13 de maio de 2024

Indivíduos com Diabetes tem maior probabilidade de relatar história de infarto do miocárdio (IM) se também apresentam níveis elevados de lipoproteína(a) sérica, ou Lp(a), ou fibrose hepática avançada, descobriu um estudo retrospectivo usando dados do *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III*.



Em comparação com pacientes com Diabetes com níveis mais baixos de Lp(a) (<10 mg/dL), a análise multivariada mostrou que o risco de

um infarto do miocárdio não fatal mais que dobrou quando os níveis atingiram 50 mg/dL, um nível que as diretrizes atuais consideram ser elevado e além ( $P < 0,001$  para todos):

- 50-99 mg/dL: razão de chances ajustada (aOR) 2,17 (IC 95% 2,15-2,19)
- 100-149 mg/dL: aOR 4,20 (IC 95% 4,14-4,27)
- $\geq 150$  mg/dL: aOR 6,36 (IC 95% 6,17-6,54)

Além disso, a fibrose hepática avançada associada à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) foi associada a um risco 70% maior de infarto do miocárdio não fatal (aOR 1,70, IC 95% 1,68-1,72), relatou Avica Atri, MD, do Hospital Jefferson Einstein na Filadélfia, na Reunião Anual da *American Association of Clinical Endocrinology*.

Jefferson Health  
HOME OF SOPHOMORE MEDICAL COLLEGE

Einstein  
UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

AACE  
American Association  
of Clinical Endocrinology

Os pacientes que relataram história de infarto do miocárdio apresentaram níveis mais elevados de Lp(a) do que aqueles que não relataram infarto do miocárdio (média 30,7 vs 24,2 mg/dL, respectivamente) e eram mais propensos a ter fibrose hepática avançada (13,5% vs 4,5%).

No entanto, no geral, os indivíduos com fibrose hepática avançada tenderam a ter níveis médios de Lp(a)

mais baixos do que aqueles sem fibrose avançada (13,6 vs 25,9 mg/dL), mesmo entre o subgrupo com IM prévio (8,6 vs 34,2 mg/dL).

A Lp(a) é produzida pelo fígado, explicou Atri, e os níveis que circulam no corpo são determinados pela genética. É um fator de risco independente estabelecido para doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) e, embora evidências crescentes sugiram que a DHGNA também esteja associada a doenças cardíacas, a relação entre Lp(a), DHGNA e o risco de infarto do miocárdio não foi bem estudada em pacientes com Diabetes mellitus.

Atri sugeriu que mais trabalhos são necessários para determinar os pontos de corte ideais de Lp(a) para pacientes com Diabetes e DHGNA, a fim de melhorar a estratificação de risco e a mitigação de DCVA. "Se eu tivesse um paciente que atendesse a esses critérios - Diabetes, doença hepática gordurosa não alcoólica e doença cardíaca - acho que consideraria adicionar Lp(a) ao painel de diagnóstico", disse o moderador da sessão, Anupam Kotwal, MD, da Universidade de Nebraska em Omaha.

UNIVERSITY OF  
**Nebraska**  
Omaha

Ele disse *ao MedPage Today* que as informações adicionais poderiam informar quão agressivamente ele trataria o paciente, para prevenir um infarto do miocárdio ou para mitigar problemas cardíacos adicionais.

A análise transversal apresentada por Atri incluiu uma amostra ponderada de 3.330.795 pessoas com Diabetes com 35 anos ou mais da base de dados NHANES III (1988 a 1994) que tiveram dados de Lp(a) coletados.

No geral, a idade média dos participantes foi de 62 anos, cerca de 59% eram mulheres e a mediana de HbA1c foi de 7,7%. A prevalência de infarto do miocárdio não fatal foi de 13,3% e 18% preencheram os critérios para fibrose hepática avançada associada à DHGNA (definida como uma pontuação de 2,67 na escala Fibrosis-4).

Uma proporção maior de pacientes no grupo com IM apresentou níveis de Lp(a) acima de 50 mg/dL (cerca de 30% vs 19% naqueles sem IM).

Atri observou que as limitações do estudo incluem sua natureza transversal e que, por ser baseado em entrevistas, há possibilidade de viés de memória. Além disso, os IM fatais não puderam ser avaliados quanto a uma associação com Lp(a) ou fibrose hepática avançada, dado o desenho do estudo. ■

## **05 - WEGOVY É BENÉFICO NA ICFEP, INDEPENDENTEMENTE DO USO DE DIURÉTICOS E REDUZ A NECESSIDADE DE DIURÉTICOS**

13 de maio de 2024  
Helio

### **Principais Conclusões:**

- Em comparação com o placebo, Wegovy melhorou os sintomas de IC e as limitações físicas em pacientes com ICFEP (insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada) relacionada à obesidade, independentemente do uso de diuréticos.
- Wegovy também reduziu a necessidade de diuréticos nesta população.

Em pacientes com fenótipo de obesidade de IC com ejeção preservada, semaglutida 2,4 mg melhorou os sintomas relacionados à IC e as limitações físicas em comparação ao placebo, independentemente do uso de diuréticos, de acordo com novos dados dos estudos STEP-HFpEF.

Além disso, a semaglutida 2,4 mg (Wegovy, Novo Nordisk) reduziu a necessidade de uso de diuréticos nesta população em comparação com o placebo, relataram pesquisadores no congresso de Insuficiência Cardíaca de 2024 da Sociedade Europeia de Cardiologia.



Como Heelio relatou anteriormente, no [estudo STEP-HFpEF](#) de pacientes com ICFEP relacionada à obesidade (definida como IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), mas sem Diabetes, e no [estudo STEP-](#)

**HFpEF DM** de pacientes com ICfEP relacionada à obesidade e Diabetes, a semaglutida 2,4 mg foi superior ao placebo na melhora dos sintomas de IC e da função física. Para a presente análise, os pesquisadores estratificaram 1.145 pacientes de ambos os estudos de acordo com o uso de diuréticos: sem diuréticos (n = 220), apenas diuréticos (n = 223), diuréticos de alça < 40 mg por dia (n = 219), diuréticos de alça 40 mg por dia (n = 319) e diuréticos de alça > 40 mg por dia (n = 174).

### ICfEP e Diuréticos de Alça

“Pacientes com ICfEP frequentemente recebem diuréticos de alça, que são agentes de primeira linha para descongestionamento, mas podem causar anormalidades eletrolíticas, piora da função renal e hipotensão”, Subodh Verma, MD, cirurgião cardíaco e Cátedra de Pesquisa em Cirurgia Cardiovascular do Canadá na Universidade de Toronto, que apresentou os resultados no congresso, disse à Healio. “Na ICfEP, o maior índice de massa corporal está associado ao maior uso e doses de diuréticos de alça. Em pacientes com ICfEP relacionada à obesidade, os diuréticos de alça parecem ser menos eficazes para a descongestão e têm um impacto desfavorável exagerado na função renal, em comparação com aqueles que têm ICfEP, mas sem obesidade.”

Entre os subgrupos, o percentual de

mulheres variou de 41% a 55%, o percentual de pacientes brancos variou de 80% a 98%, o IMC variou de 36,9 kg/m<sup>2</sup> a 39,3 kg/m<sup>2</sup> e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo variou de 55% a 60%.

O primeiro endpoint primário de mudança na pontuação de resumo clínico do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)*



às 52 semanas favoreceu semaglutida 2,4 mg em todos os subgrupos de diuréticos, com a magnitude do efeito sendo maior em pacientes em uso de diuréticos de alça (*P* para interação em todos os cinco subgrupos = 0,22; *P* para tendência em todos os cinco subgrupos = 0,02; diferença média ajustada versus placebo em pacientes que não tomam diuréticos de alça, 4,7; ; IC 95%, 1,3-8,2; *P* para interação = 0,042), segundo os pesquisadores.

O segundo desfecho primário de alteração percentual no peso corporal às 52 semanas favoreceu a semaglutida 2,4 mg, independentemente do grupo diurético (*P* para interação = 0,39; *P* para tendência = 0,5), escreveram os pesquisadores.

O efeito do tratamento com semaglutida 2,4 mg foi consistente em todos os subgrupos de diuréticos em todos os desfechos secundários, incluindo distância percorrida em

caminhada de 6 minutos, proteína C reativa, peptídeo natriurético tipo pró-B N-terminal e um desfecho composto hierárquico incorporando desfechos relacionados à morte, eventos IC, mudança na pontuação de resumo clínico do KCCQ e mudança na distância de caminhada de 6 minutos, escreveram Verma e colegas.



Entre o início do estudo e 52 semanas, a dose média do diurético de alça caiu 17% nos pacientes que receberam semaglutida 2,4 mg, mas aumentou 2,4% naqueles que receberam placebo ( $P < 0,0001$ ), e a semaglutida 2,4 mg teve maior probabilidade do que o placebo de provocar redução imediata da dose (OR = 2,67; IC 95%, 1,7-4,18;  $P < 0,001$ ) e menor probabilidade que o placebo de provocar aumento da dose (OR = 0,35; IC 95%, 0,23-0,53;  $P < 0,001$ ), de acordo com os pesquisadores.

### **Resultados Clinicamente Significativos**

“A maioria dos efeitos clínicos benéficos relacionados à IC e a segurança da semaglutida foram consistentes em todos os grupos de diuréticos, com maior magnitude de melhora nos sintomas relacionados à IC e nas limitações físicas em pacientes que tomam diuréticos de alça”, disse Verma à Healio. “O tratamento com semaglutida levou a uma redução clinicamente significativa e na dose do diurético de alça durante

o período de tratamento de 52 semanas, o que, juntamente com reduções no NT-pro BNP e menos eventos de IC, sugere efeitos modificadores da doença na ICfEP relacionada à obesidade”.

Entre os usuários de diuréticos no início do estudo, o grupo semaglutida 2,4 mg teve maior probabilidade do que o grupo placebo de descontinuar os diuréticos em 52 semanas (HR = 2,69; IC 95%, 1,19-6,12;  $P = 0,02$ ), e entre os não usuários de diuréticos no início do estudo, o grupo semaglutida 2,4 mg teve menor probabilidade do que o grupo placebo de iniciar diuréticos em 52 semanas (HR = 0,29; IC 95%, 0,16-0,52;  $P < 0,001$ ), descobriram os pesquisadores.

“A semaglutida tem efeitos anteriormente não reconhecidos e inteiramente novos que impactam profundamente os sintomas dos pacientes, a qualidade de vida e a capacidade de exercício em pessoas com ICfEP relacionada à obesidade”, disse Verma. “Os médicos devem estar cientes de que as pessoas com sobrepeso e obesidade que tomam diuréticos de alça têm um benefício ainda maior nesses parâmetros. Os benefícios são provavelmente devidos ao efeito do GLP-1 [agonistas dos receptores] como terapia modificadora da doença. Atualmente, a semaglutida 2,4 mg, embora aprovada para o tratamento do sobrepeso/obesidade e redução do risco cardiovascular, não está aprovada para o tratamento da

ICFEP. A obesidade não deve mais ser considerada simplesmente uma comorbidade na ICFEP, mas uma causa raiz da doença e um alvo modificável da farmacoterapia.” ■