Legemiddelanmeldelse:
VICTOZA (liraglutid) – til behandling av diabetes type 2

Legemiddelverkets sammenfatning:
Victoza (liraglutid) er godkjent som tilleggsbehandling hos type 2 diabetikere som ikke har tilstrekkelig effekt av maksimal tolererbar dose av metformin og/eller sulfonylurea, eller metformin og tiazolidindion. Liraglutid er et inkretinmimetikum som exenatid (Byetta). Virkestoffene er forskjellige varianter av det naturlig forekommende hormonet glukagonlignende peptid-1 (GLP-1). I likhet med GLP-1 stimulerer de økt utskillelse av insulin når blodsukkeret er forhøyet, hemmer uhensiktsmessig utskillelse av glukagon, forsinker tømming av maven og reduserer appetitten. Liraglutid må injiseres under huden (subkutant) én gang daglig, mens exenatid må injiseres to ganger daglig.

Effektdokumentasjonen består av fem studier med ca 4000 pasienter. Kombinert med metformin eller sulfonylurea ble markøren for blodsukkerkontroll (HbA_{1c}) redusert med ca 1 prosentpoeng i forhold til disse medisinene alene. ”Trippelterapi” inneholdende liraglutid i kombinasjon med metformin, samt enten sulfonylurea eller tiazolidondion, førte til reduksjon av HbA_{1c} mellom 1,3-1,5 prosentpoeng sammenlignet med ca 0,5 prosentpoeng uten liraglutid. Når liraglutid ble gitt alene, var virkningen bare marginalt bedre enn sulfonylura (glimepirid). Tilleggseffekten ved å øke liraglutiddosen fra 1,2 til 1,8 mg er begrenset. Studiene har vist at hos mange pasienter vil det være tilstekkelig å kombinere liraglutid med bare metformin *eller* et sulfonylureapreparat.

I en åpen, sammenlignende studie mellom liraglutid 1,8 mg daglig og exenatid 10 µg x 2 daglig (begge i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea) kom liraglutid best ut. Liraglutid i kombinasjon med insulin er ikke undersøkt.

Vanlige bivirkninger av liraglutid i godkjent kombinasjonsterapi er kvalme, oppkast og diaré. Slike bivirkninger varer vanligvis bare fra noen dager til få uker. Magetømmingen blir noe forsinket, noe som må taes hensyn til ved bruk av visse andre medisiner, for eksempel blodfortynnende behandling med warfarin. I meget sjeldne tilfeller er det rapportert ikke-bakteriell betennelse i bukspyttkjertelen og uheldige virkninger på skjoldbruskkjertelen.

I kombinasjon med sulfonylurea kan liraglutid gi økt risiko for hypoglykemi (for lavt blodsukker). Risikoen for hypoglykemi kan reduseres ved å minske dosen av sulfonylurea. Victoza er ikke godkjent ved nedsatt leverfunksjon (alle grader) og skal heller ikke brukes ved sterkt nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med hjertesykdom, diabetisk gastroparese eller inflammatorisk tarmsykdom deltok ikke i studiene; sikkerhet er derfor ikke vist hos disse.

I henhold til nasjonale, faglige retningslinjer for diabetes (Helsedirektoratet 2009) vil liraglutid bli rangert på samme nivå i behandlingsrekkefølgen som exenatid (GLP-analog) og DPP-4 hemmerene sitagliptin,vildagliptin og saksagliptin. Dette innebærer at når kombinasjonen metformin/sulfonylurea er utilstrekkelig eller uegnet for behandling, kan man velge å legge til liraglutid i stedet for et glitazonpreparat.

Særlig overvåking: Liraglutid settes på overvåkningslista med særlig fokus på potensiell kreftutviking og pankreatitt.

Godkjent indikasjon (1)
Victoza er indisert for behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å oppnå glykemisk kontroll: I kombinasjon

- med metformin *eller* et sulfonylureapreparat, hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for høyeste tolererte dose med metformin eller sulfonylurea gitt alene

- med metformin *og* et sulfonylureapreparat eller metformin *og* et tiazolidindion-preparat hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for behandling med to preparater.

Dosering

Startdosen er 0,6 mg s.c. daglig. Etter minst én uke kan dosen økes til 1,2 mg. Basert på klinisk respons kan dosen økes videre - etter minst nok én uke - til 1,8 mg. Høyere doser anbefales ikke. For detaljert veiledning og bruk hos spesielle populasjoner henvises til preparatomtalen (1).

Klinisk effekt

Liraglutid 0,6 mg, 1,2 mg og1,8 mg s.c. én gang daglig ble brukt i fase III-studiene (2, 3), som inkluderte pasienter i alderen 18-80 år med type 2 diabetes og som allerede var under behandling med forskjellige orale antidiabetika (OADs). Pasientenes BMI ved studiestart var mellom 30-35 kg/m^2.

Tabell 1: Sammenfatning av de kliniske studiene, som alle var randomisert, dobbelblindet i parallelle grupper hvor effekten av liraglutid ble sammenlignet med placebo og/eller aktiv komparator:

Type studie	**Antall pasienter**	**HbA_{1c} ved inklusjon**	**Behandlingsgrupper**	**Varighet**
Mono-terapi Nr.1573	741	[1]7-10 % eller 7-11 %	- Liraglutid 1,2 mg - Liraglutid 1,8 mg - Glimerid 8 mg - Placebo	52 uker med 48 md. åpen forlengelse
Dual-terapi Nr.1572	1087	[2]7- 10 % eller [3]7-11 %	- Liraglutid 0,6 mg, 1,2 mg, eller 1,8 mg; alle i kombinasjon med metformin 2 g - Metformin 2 g + placebo - Glimepirid 4 mg + metformin 2 g	26 uker med 18 md. åpen forlengelse
Nr.1436	1040		- Liraglutid 0,6 mg, 1,2 mg, og 1,8 mg; alle i kombinasjon med glimepirid 4 mg - Glimepirid 4 mg + placebo - Rosiglitazon 4 mg + glimepirid 4 mg	26 uker
Trippel-terapi Nr. 1574	530	[4]7-10 % eller [5]7-11 %	- Liraglutid 1,2 mg og 1,8 mg i kombinasjon med metformin 2 g + rosiglitazon 8 mg - Metformin 2 g + rosiglitazon 8 mg + placebo	26 uker
Nr. 1697	576	[6]7,5 -10 % eller [7]7-10 %	- Liraglutid 1,8 mg + metformin 2 g + glimepirid 4 mg - Metformin 2 g + glimepirid 4 mg + placebo - Metformin 2 g + glimepirid 4 mg + Insulin glargin	26 uker

[1)] Med tidligere bruk av ett oralt antidiabetikum (OAD) i mer enn 2 md. [2)] med OADs i mer enn 3 md. [3)] med bare ett OAD i mer enn 3 md. [4)] med OADs og/eller exenatid i mer enn 3 md. [5)] med én OAD eller exenatid alene i minst 3 md. [6)] med OAD monoterapi i mer enn 3 md. [7)] med OADs kombinasjonsterapi i minst 3 md.

Primært endepunkt var glykemisk kontroll målt ved HbA_{1c}. I studiene var effekt definert ved at tillegg av liraglutid var vesentlig bedre enn tillegg av placebo (”superiority design”) og ikke statistisk signifikant dårligere enn tillegg av komparator (”non-inferiority design”). Antall pasienter inkludert ble beregnet ut fra ”non-inferiority”-margin av HbA_{1c} på 0,4 prosentpoeng (%poeng) mens grensen for ”superiority” var 0,5 %poeng.

Resultater: Av til sammen 3992 randomiserte pasienter fikk 3987 studiemedisin (hvorav 2501 liraglutid); av disse fullførte 3190 (hvorav liraglutid 2041). De fleste drop-outs var innen de tre første behandlingsmåneder.

1573: Liraglutid (L.) 1,2 og 1,8 mg var begge marginalt mer effektive enn glimepirid 8 mg. Liraglutid 1,8 mg var mer effektiv enn L. 1,2 mg.

Glimepirid 8 mg er høyere dose enn vanlig brukt i Europa. Dette har liten innvirkning på effekten i forhold til vanlig brukte europeiske doser, men kan ha betydning for sikkerheten.

1572: L. + metformin var tilsvarende effektiv som glimepirid + metformin; ingen forskjell mellom L. 1,2 mg og 1,8 mg i kombinasjonen, men begge doser var bedre enn 0,6 mg.

1436: L. + glimepirid var bedre enn glimepirid + rosiglitazon. Det var ingen forskjell mellom L. 1,2 mg og 1,8 mg i kombinasjonen, men 1,2 mg var bedre enn 0,6 mg.
Rosiglitasondosen var relativt lav (4 mg). Effekten av rosiglitazon kan hos enkelte pasienter ikke være maksimal selv etter 26 uker.

1574: Både L. 1,2 mg og 1,8 mg kombinert med metformin/rosiglitazon var mer effektive enn kombinasjonen metformin/rosiglitazon.

1697: L. 1,8 mg kombinert med metformin/glimepirid var mer effektiv enn kombinasjonen metformin/glimeprid/insulin glargin.

Monoterapi ble ikke godkjent fordi liraglutid ikke har vært sammenlignet med førstevalget metformin; det mangler langtidsdata, og de pasientgruppene som har intoleranse til eller kontraindikasjoner for metformin er ikke undersøkt.

Sekundære effektparametre:
Fastende blodsukker: Liraglutid alene eller i kombinasjon med én eller flere OADs førte til reduksjon med 0,72-2,42 mmol/L innen 2-4 ukers behandling (signifikant vs kombinasjon med placebo og vs komparator i studiene 1573 og 1436).
Vekt: Liraglutid mono- og kombinasjonsterapi førte til 1,0 - 2,5 kg vektreduksjon i løpet av studiene. Dette er i samme størrelsesorden som for exenatid.
Betacellefunksjon: ingen sikre holdepunkter for bedring.
Ventrikkeltømming: moderat forsinket tømming etter liraglutiddoser over 0,9 mg.

Tilleggsstudie: I en åpen studie av 26 ukers varighet ble liraglutid 1,8 mg daglig sammenlignet med exenatid 10 µg x 2 hos pasienter som allerede fikk metformin, sulfonylurea eller begge disse preparatene (2, 4). Liraglutid senket HbA_{1c} og fastende blodsukker signifikant bedre enn exenatid. Vekttapet var likt (- 3 kg).

Sikkerhet og bivirkninger:
Tabell 1 viser at det bare er liraglutid monoterapi som er undersøkt i lengre enn 1 år. Som forventet med en GLP-1 analog var de mest fremtredende bivirkninger av *gastrointestinal* natur: nausea rapportert hos ca 20 % av pasientene med de to høyeste dosene, diaré forekom hos 11-14 % og oppkast hos ca 8 %. Tilsvarende andeler med aktiv komparator varierte fra 1,3 % til 4,6 % Disse bivirkningene varte vanligvis bare noen dager til få uker.

Også andre gastrointestinale symptomer var vanlige, særlig med trippelkombinasjonen liraglutid/metformin/rosiglitason og spesielt hos pasienter over 70 år. Pankreatitt ble diagnostisert hos mindre enn 0,2 % av pasientene, men bruk av andre GLP-1-analoger er også forbundet med risiko for pankreatitt.

Hy*poglykemi* er en vanlig bivirkning og svært vanlig i kombinasjoner med sulfonyurea. Alvorlig hypoglykemi er primært sett i kombinasjon med sulfonylurea.

Immunogenisitet: 8,6 % av pasientene behandlet med liraglutid dannet antistoff mot denne medisinen, men uten at dette førte til nedsatt effekt i studiene. Eventuelle immunproblemer vil bli overvåket etter markedsføring.

Mulig karsinogenesitet: 24 tilfeller av malignitet vs åtte med komparator ble registrert i de kliniske studiene, hvorav fire vs én i thyreoidea og fem vs én i prostata, ellers ingen organforskjell ved de øvrige tilfellene.

Forhøyede kalsitoninnivå ble sett hos 1 % av liraglutidbehandlede pasienter etter 6 md behandling; samtidig hadde 0,8 % av alle pasienter behandlet med liraglutid struma og 0,5 % hadde neoplasmer i thyreoidea. Disse funnene følges opp i pågående studier samt i risikohåndteringsplanen etter markedsføring.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60-90 ml/min) hadde høyere forekomst av bivirkninger; ved clearance < 60 ml/min er liraglutid ikke anbefalt. Det er meget begrenset erfaring hos pasienter med alle grader av leversvikt. For detaljer, se preparatomtalen (1).

Farmakodynamikk og farmakokinetikk:
Liraglutid er et bioteknologisk fremstilt peptidfragment av det naturlige inkretinhormonet glukagonliknende peptid-1 (GLP-1), som stimulerer glukoseavhengig insulinsekresjon i pankreas. I tillegg reduseres glukagonsekresjonen. Liraglutid er ekvipotent med GLP-1, men absorpsjonen og metaboliseringen er langsommere.

Etter subkutan injeksjon absorberes ca 55 % langsomt, med maksimal plasmakonsentrasjon etter 8-12 timer. Metabolismen skjer vesentlig ved hjelp av DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4) og nøytral endopeptidase (NEP) til mindre peptider, aminosyrer og fettsyrefragmenter. Det blir ikke funnet intakt liraglutid i urin eller feces. Eliminasjonshalveringstiden er ca 13 timer. Se også (1).

Legemiddelfakta:
ATC-kode: Andre blodglukosesenkende midler, ekskl. insuliner A10BX07
Virkestoff: Liraglutid
Legemiddelformer og styrker: 6 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Legemiddelfirma: Novo Nordisk A/S
Pris: Pakningsstørrelse på 3 x 3 ml á 6 mg/ml: kr. 1627,20

Prissammenligning over antidiabetiske midler – anslagsvis årskostnader
- basert på gjennomsnittlig dose, største pakning og laveste pris av de preparatene det er flere av –

Gruppe	Virkestoff	Preparatnavn	Årskostnad (kr)
Biguanid	Metformin	Flere	520 - 930
Sulfonylurea	Glimepirid	Flere	265 - 1 000
Tiazolidindion (glitazon)	Rosiglitazon	Avandia	3 998 - 6 238
	Pioglitazon	Actos	3 785 - 5 132
i kombinasjon med metformin	Rosiglitazon + metformin	Avandamet	3 920 - 6 043
	Pioglitazon+ metformin	Competact	7 773
Dipeptidylpeptidase (DPP) 4-hemmere	Sitagliptin	Januvia	5 677
	Vildagliptin	Galvus	5 134
	Saksagliptin	Onglynza	5 822
i kombinasjon med metformin	Sitagliptin+ metformin	Janumet	5 677
	Vildagliptin+ metformin	Eucreas	5 548 – 5 821
Glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)	Exenatid	Byetta	13 799
	Liraglutid	Victoza	13 198
Human insulin, middels lang virketid	Insulin	Flere	2 000 - 5 000

Dokumentasjonsgrunnlag:
Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentralisert godkjenningsprosedyre (CP) i EU. I tillegg er det tatt hensyn til Nasjonale retningslinjer for diabetes, 2009 (5).

Litteratur:
1. Søk i database for preparatomtale (SPC) for Victoza
2. Offentlig utredningsrapport (European Public Assessment Report, EPAR) for Victoza, 2009
3. Offentlig sammendrag for allmennheten på engelsk
4. Buse JB et al. Lancet 2009; 374: 39-47
5. Diabetes: Forebygging, diagnostikk og behandling. Nasjonale faglige retningslinjer. IS-1674. Helsedirektoratet 2009

Kontaktperson:
Even.Sundal@legemiddelverket.no, spes. indremedisin
Seniorrådgiver / Avd. for legemiddelinformasjon