

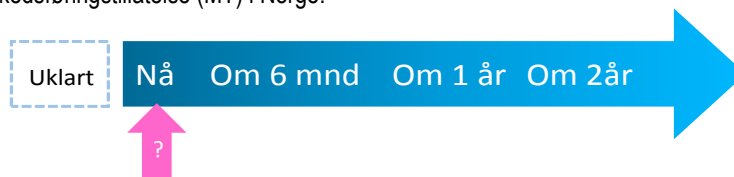


Insulin degludec/liraglutid (Xultophy) til behandling av utilstrekkelig kontrollert type 2-diabetes

Type metode: Legemiddel
Område: Allmenntilleggsmedisin; Endokrinologi
Virkestoffnavn: Insulin degludec/liraglutid
Handelsnavn: Xultophy
ATC-kode: A10AE56
MT søker/innehaver: Novo Nordisk (1)
Finansieringsansvar: Folketrygden, Blå resept

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse i form av modifisering av indikasjonsordlyden og oppdaterte sikkerhetsdata (bivirkningsprofil) fra to kardiovaskulære endepunktstudier. Metoden har allerede MT i Norge og EU (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er et kombinasjonspreparat som består av insulin degludec og liraglutid som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre blodsukkerkontroll. Insulin degludec er et basalinsulin og bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin. Liraglutid er en glukagonliknende peptid-1-analog (GLP-1-analog) som bindes til og aktiverer GLP-1-reseptoren (GLP-1-reseptoragonist). Aktivering av GLP-1-reseptorer på overflaten av celler i bukspyttkjertelen stimulerer disse til å frigjøre insulin og hemmer glukagonutsiktelser på en glukoseavhengig måte. Mekanismen med blodsukkensenking involverer også en mindre forsinkelse i magetømming. Liraglutid har også en vektreduserende effekt, bl.a. pga. redusert sult og nedsatt energiinntak (2).

Metoden er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert type 2-diabetes for å forbedre glykemisk kontroll som tillegg til diett, fysisk aktivitet og andre orale legemidler til behandling av diabetes, og administreres som subkutan injeksjon én gang daglig (1,2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Diabetes mellitus er en kronisk stoffskiftesykdom med høy blodglukose (hyperglykemi) og andre metabolske forstyrrelser som skyldes absolutt eller relativ insulinmangel, ofte sammen med nedsatt insulinvirkning (insulinresistens). Sykdommen deles inn i flere hovedgrupper, hvor type 2-diabetes er en av dem. Type 2-diabetes kan debutere i alle aldre, men de fleste pasienter er over 30 år når de får sykdommen. Sykdommen skyldes insulinresistens og/eller utilstrekkelig insulinproduksjon og er ofte ledd i et insulinresistenssyndrom med bukfedme (abdominal, visceral), høyt blodtrykk, høye triglyserider, lavt HDL-kolesterol og økt tendens til åreforkalkning (aterosklerose). Forstyrrelser i insulinproduksjonen gir ubalanse i blodsukkeret som kan gi livstruende episoder av hyperglykemi samt senkomplikasjoner i flere av kroppens organsystemer. Hjerter- og karsykdom, nedsatt nyrefunksjon, redusert syn, redusert nerveledning og økt tendens til infeksjoner er mulige utfall. Tall fra Folkehelseinstituttet anslår at ca. 245 000 personer (4,7 %) eller om lag hver 20. nordmann har kjent diabetes. Av disse har ca. 216 000 type 2-diabetes (3,4).

Dagens behandling

Ved type 2-diabetes bør intensivert blodsukkensenkende behandling tilpasses til den enkelte pasient ut fra blant annet alder og tid siden diagnose. Målet med behandlingen er å regulere blodsukkeret for å unngå senkomplikasjoner uten at pasienten får alvorlige og livstruende episoder med lavt blodsukker (hypoglykemi), samt sikre best mulig livskvalitet hos personer med diabetes (5).

Metformin anbefales som førstevalg ved oppstart av blodsukkensenkende legemiddelbehandling av type 2-diabetes. Ved utilstrekkelig blodsukkensenkende effekt av metformin alene eller når metformin ikke kan brukes, foreslås individuelt tilpasset

behandling med andre blodsukkersenkende legemidler. For de fleste pasienter med foreslås det som andrevalg (ikke i prioritert rekkefølge): sulfonylurea, DPP-4-hemmer, SGLT2-hemmer, GLP-1 analog, basalinsulin (5). Per i dag finnes det flere GLP-1-reseptoragonister på markedet i Norge (eksenatid, lixisenatid, dulaglutid, semaglutid, samt liraglutid), samt et annet kombinasjonspreparat bestående av en basalinsulinanalog (insulin glargin) og en GLP-1-reseptoragonist (lixisenatid).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert en norsk metodevurdering i form av et refusjonsvedtak om virkestoffene, men med en noe annen indikasjonsordlyd (6).
- Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om indikasjonen T2DM, men med andre virkestoffer (7-11).
- Det foreligger minst en relevant norsk systematisk oversikt om indikasjonen T2DM, med ulike virkestoffer (12).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger flere relevante internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter (13-17).

Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel som kan være relevant (18,19).
- Vi har identifisert flere norske metodevarsler om indikasjonen T2DM, men med andre virkestoffer (20-24).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) >50 år med T2DM med høy risiko for kardiovaskulære hendelser, som enten er behandlingsnaive eller som behandles med ulike typer anti-diabetika (N=9340).	Liraglutid	Placebo	Tid fra randomisering til første inntreden av en hvilken som helst alvorlig kardiovaskulær hendelse (MACE): kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt eller ikke-fatal slag.	NCT01179048 EudraCTnr 2009-012201-19 (LEADER) Fase III	Avsluttet desember 2015. Publiserte data foreligger.
Pasienter (kvinner og menn) >50 år med T2DM med høy risiko for kardiovaskulære hendelser, som behandles med ulike typer antidiabetika (N=7637).	Insulin degludec	Insulin glargin	Tid fra randomisering til første forekomst av en 3-komponents alvorlig kardiovaskulær hendelse (MACE) definert som kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt eller ikke-fatal slag.	NCT01959529 EudraCTnr 2013-002371-17 (DEVOTE) Fase III	Avsluttet oktober 2016. Publiserte data foreligger.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; T2DM: diabetes mellitus type 2.

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Oppdatert bivirkningsprofil.
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Metoden er en av flere relativt nye legemidler til behandling av type 2-diabetes. Det kan være aktuelt med en fullstendig metodevurdering for å sammenligne ulike behandlingsformer.
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

Hovedkilder til informasjon

- 1) EMA: Xultophy - insulin degludec/liraglutide - EMEA/H/C/002647/II/0023. Tilgjengelig fra <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xultophy#authorisation-details-section>
- 2) Statens legemiddelverk; Preparatomtale (SPC): Xultophy (insulin degludec/liraglutid). Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xultophy-epar-product-information_no.pdf
- 3) Diabetes mellitus (T3.1). Norsk legemiddelhandbok. (31.10.2018). Tilgjengelig fra <http://legemiddelhandboka.no/terapi/4549?expand=1>
- 4) Folkehelseinstituttet (FHI); Folkehelse rapporten – Helse tilstanden i Norge - Diabetes. (02.06.2017). Tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/diabetes/#antall-med-diabetes-i-norge>
- 5) Helsedirektoratet; Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. (12.09.2018). Tilgjengelig fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>
- 6) Hurtig metodevurdering - Xultophy (liraglutid/insulin degludec) til behandling av diabetes type 2. Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2. (19.09.2016). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/X/Xultophy_T2D_2016.pdf
- 7) Refusjonsrapport - Exenatid (Bydureon) til behandling av type 2-diabetes mellitus i kombinasjonsbehandling. Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2. (19-03-2012). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Bydureon_Diabetes2_2012.pdf
- 8) Refusjonsvedtak - Jardiance (empagliflozin). (23.03.2015). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/J/Jardiance_T2D_2015a.pdf
- 9) Refusjonsvedtak - Synjardy (metformin og empagliflozin). (26.10.2015). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Synjardy_T2D_2015.pdf
- 10) Refusjonsvedtak - Bydureon (exenatid). (15.05.2018). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Bydureon_Diabetes2_2018.pdf
- 11) Refusjonsvedtak - Bydureon (exenatid) i kombinasjon med insulin. (15.05.2018). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Bydureon_Diabetes2_2018.pdf
- 12) Desser AS, et al. (2014). Effect of new anti-diabetic medications in combination with metformin compared to sulfonylurea in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. (Report from Kunnskapscenteret (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services) no. 9-2014). Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. Tilgjengelig fra https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2014/rapport_2014_9_diabetes_bloedsenkende.pdf
- 13) Castellana M, et al. (2018). GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. e3082. Tilgjengelig fra <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.3082>
- 14) Maiorino M, et al. (2018). Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 20(9), 2309-2313. Tilgjengelig fra <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.13343>
- 15) Yoon JH, et al. (2018). Comparison of non-insulin antidiabetic agents as an add-on drug to insulin therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. Sci Rep. 8(1),4095. Tilgjengelig fra <https://www.nature.com/articles/s41598-018-22443-1>
- 16) Maiorino MI, et al. (2017). Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes Obes Metab. 20(9), 2309-2313. Tilgjengelig fra <http://care.diabetesjournals.org/content/40/4/614>
- 17) Insulin degludec/liraglutide (Xultophy®). (2015). (AWMSG Secretariat Assessment Report Advice No. 2544). Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Tilgjengelig fra <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2544>
- 18) Insulin degludec + liraglutide. (18. juni 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 06. november 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/insulin-degludec-liraglutide/>. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/insulin-degludec-liraglutide/>
- 19) Newer Drugs for Type 2 Diabetes: An Emerging Adjunctive Therapy to Insulin for Type 1 Diabetes? (2018). (CADTH issues in emerging health technologies; issue 166). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drug and Technologies in Health.
- 20) Exenatid (Bydureon) depotinjeksjon som tillegg til insulin ved type 2-diabetes (2017). (Metodevarsel LM nr 080 2017). Oslo: Mednytt. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/eksenatid-bydureon-depotinjeksjon-som-tillegg-til-insulin-ved-type-2-diabetes>
- 21) Ertugliflozin i kombinasjon med sitagliptin i behandling av diabetes type-2 (2017). (Metodevarsel LM nr 070 2017). Oslo: Mednytt. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/ertugliflozin-i-kombinasjon-med-sitagliptin-i-behandling-av-diabetes-type-2>
- 22) Ertugliflozin i kombinasjon med metformin i behandling av diabetes type-2 (2017). (Metodevarsel LM nr 069 2017). Oslo: Mednytt. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/ertugliflozin-i-kombinasjon-med-metformin-i-behandling-av-diabetes-type-2>
- 23) Ertugliflozin til behandling av type 2-diabetes (2017) (Metodevarsel LM nr 068 2017). Oslo: Mednytt. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/ertugliflozin-til-behandling-av-type-2-diabetes>
- 24) Semaglutid til behandling av type 2 - diabetes (2017). (Metodevarsel LM nr 060 2017). Oslo: Mednytt. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/semaglutid-til-behandling-av-type-2-diabetes>

Dato for første publisering 17.12.2018
Siste oppdatering 17.12.2018