

**Legemiddelannmeldelse:****BYETTA****Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering:**

**Byetta (exenatid)** – er godkjent som tilleggsbehandling av type 2 diabetikere som ikke har tilstrekkelig effekt av maksimal tolererbar dose av metformin og/eller sulfonylurea. Exenatid er et inkretinmimetikum og representerer et nytt behandlingsprinsipp. Inkretinmimetiske substanser antas å motvirke høyt blodsukker ved å etterligne effekten av kroppens glukagon-lignende peptid-1 (GLP-1). GLP-1 stimulerer økt utskillelse av insulin når blodsukkeret er forhøyet, hemmer uhensiktsmessig utskillelse av glukagon, forsinker tømming av maven og reduserer appetitten. Det antas at exenatid virker etter dette prinsippet, men den nøyaktige virkningsmekanismen er ikke klarlagt. Exenatid må gis som subkutan injeksjon. Effekten er moderat.

Inntil det foreligger større klinisk erfaring og/eller flere kliniske studier som klargjør hvilken plass preparatet skal ha i diabetesbehandling, kan exenatid forsøkes som tilleggsbehandling til maksimalt tolererte dose av metformin og/eller sulfonylurea hos pasienter med type 2 diabetes, når tilleggsbehandling med tiazolidindioner ikke har gitt tilstrekkelig glykemisk kontroll. Det forutsettes at insulinbehandling vurderes som uhensiktsmessig og at vektreduksjon er spesielt gunstig.

Effektdokumentasjon består i hovedsak av tre placebokontrollerte og to insulinkontrollerte studier som inkluderte 2496 pasienter med type 2 diabetes som fikk metformin og/eller sulfonylurea som basisbehandling uten å oppnå tilstrekkelig kontroll av blodsukkeret (glykemisk kontroll). Sammenlignet med placebo ga exenatid en doseavhengig, statistisk signifikant reduksjon av HbA1c. En svakhet ved dokumentasjonen er at det ikke er gjort studier som sammenligner metformin pluss exenatid, eller sulfonylurea pluss exenatid, med kombinasjonsbehandling av sulfonylurea og metformin. De insulinkontrollerte studiene var åpne, noe som innebærer en usikkerhet i om pasientene var optimalt behandlet med insulin. I den ene insulingruppen (bifasisk insulin aspart) oppnådde bare 24 % av pasientene en HbA1c mindre eller lik 7 %. Det ble imidlertid vist at exenatid ikke har statistisk signifikant dårligere effekt enn insulin glargin eller bifasisk insulin aspart. I motsetning til flere andre legemidler som er godkjent til bruk ved type 2 diabetes er exenatid vist å gi vektreduksjon. Kvalme var den hyppigst rapporterte bivirkningen i studiene. 40-50 % av pasientene opplevde kvalme, som hos de fleste avtok ved fortsatt behandling. I de kontrollerte langtidsstudiene avbrøt 8 % av pasientene som fikk exenatid behandlingen på grunn av bivirkninger, hovedsakelig på grunn av kvalme (4 %) og oppkast (1 %). Kvalme kan medvirke til vektreduksjon, men vektreduksjon sees også hos pasienter uten kvalme.

Det foreligger ingen studier som har undersøkt bruk av exenatid sammen med insulin, alfa-glukosidasehemmere eller meglitinider og slik kombinasjonsbehandling er derfor ikke anbefalt. Det foreligger imidlertid data fra en korttidsstudie (16 uker) hvor exenatid ble gitt som tillegg til et tiazolidindion med eller uten metformin, men som kun inkluderte et begrenset antall pasienter over 65 år og et begrenset antall pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Leger som forskriver exenatid bør være spesielt oppmerksom på en økt, og doseavhengig, risiko for hypoglykemi når exenatid kombineres med et sulfonylureapreparat. Det komplekse doseringsregimet, samt forsiktighetsregler og interaksjoner, bør en også sette seg grundig inn i. Exenatid er ikke undersøkt hos personer under 18 år og skal ikke brukes hos type 1 diabetikere eller type 2 diabetikere hvor insulin er påkrevet grunnet betacellesvikt. Kvalme, oppkast og diaré kan påvirke inntak og opptak av andre viktige legemidler som f.eks. antibiotika, p-piller, antiepileptika, ciklosporin, warfarin og digitalis.

**Særlig overvåking:**

På grunn av øket risiko for hypoglykemi, liten erfaring med bruk hos eldre og fordi exenatid er det første inkretinmimetikumet på det norske markedet, vil dette legemidlet settes under særlig overvåking.

**Indikasjon:**

BYETTA er indisert til behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene.

## Dosering

Byetta er beregnet til subkutan injeksjon i låret, maven eller overarmen. Initialdosen er 5 mikrogram exenatid to ganger daglig i minimum én måned for å bedre toleransen. For å bedre den glykemiske kontrollen kan dosen deretter økes til 10 mikrogram to ganger daglig, som er den høyeste anbefalte dosen. Exenatid må injiseres innenfor 1 time før to av dagens hovedmåltider, og aldri etter måltidet. Daglig selvmonitorering av blodglukosenivået er ikke nødvendig for å justere dosen av exenatid, men det kan være nødvendig for å justere sulfonylureadosen.

For nærmere detaljer, søk etter preparatomtalen som er publisert på vår hjemmeside:

<http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler>

## Klinisk effekt

### *Kliniske studier*

Effektdokumentasjon som ligger til grunn for godkjenningen består i hovedsak av fem randomiserte langtidsstudier hos pasienter med type 2 diabetes hvorav tre trippel blinde mot placebo og to åpne hvorav én var mot insulin glargin og en mot bifasisk insulin aspart. Disse studiene inkluderte (ITT-populasjon) 2496 pasienter hvorav 1498 fikk exenatid. Endring i HbA1c var primært endepunkt i studiene.

Placebokontrollerte studier (30 uker) inkluderte pasienter som fikk metformin  $\geq 1500$  mg/dag, maksimal effektiv dose av et sulfonylureapreparat eller både metformin  $\geq 1500$  mg/dag og maksimal effektiv dose av et sulfonylureapreparat, som basisterapi. HbA1c ved inklusjon varierte mellom 7,1 og 11,0 %.

I studiene ble exenatid 5 og 10 mikrogram to ganger daglig sammenlignet med placebo når det ble gitt som tillegg til basisterapi. En samleanalyse av studiene viste en statistisk signifikant og doseavhengig reduksjon av HbA1c (0,6 % for 5 mikrogram og 0,9 % for 10 mikrogram). HbA1c  $\leq 7,0$  % ble oppnådd av 25,3 % og 33,6 % av pasientene som fikk 5 mikrogram og 10 mikrogram exenatid sammenlignet med 7,9 % i placebogruppen. En signifikant og doseavhengig reduksjon i kroppsvekt sammenlignet med placebo ble også vist (-1,4 kg for 5 mikrogram, -1,9 kg for 10 mikrogram og -0,7 kg for placebo).

Reduksjon av HbA1c og vektreduksjon vedvarte i 82 uker hos en undergruppe av pasienter som fikk 10 mikrogram exenatid to ganger daglig i forlengede studier uten kontrollarm.

Insulinkontrollerte studier inkluderte pasienter som fikk metformin  $\geq 1500$  mg/dag og maksimal effektiv dose av et sulfonylureapreparat som basisterapi, og hvor exenatid ble sammenlignet med:

- insulin glargin (26 uker, HbA1c ved inklusjon var mellom 7,0 % og 10,0 %, behandlingsmål for fastende blodglukose for insulintitrering var  $< 5,6$  mmol/l. )
- bifasisk insulin aspart (52 uker, HbA1c ved inklusjon var mellom 7,0 % og 11,0 %, behandlingsmål for fastende og postprandialt blodglukose for insulintitrering var  $< 7,0$  mmol/l og  $< 10$  mmol/l uten øket risiko for hypoglykemi)

Disse studiene viste at 10 mikrogram exenatid gitt to ganger daglig ikke hadde statistisk dårligere effekt på HbA1c enn bifasisk insulin aspart gitt to ganger daglig, eller insulin glargin gitt én gang daglig ved sengetid. Alle gruppene oppnådde en signifikant reduksjon av HbA1c på rundt 1 prosentpoeng. I underkant av 50 % i begge behandlingsgruppene oppnådde HbA1c  $\leq 7$  % i 26-ukers studien, mens det i 52-ukers studien bare var 24,1 % i insulingruppen og 33,2 % i exenatidgruppen som oppnådde dette. I begge studiene gav exenatidbehandling et statistisk signifikant vekttap (-2,3 kg i 26-ukers studien og -2,5 i 52-ukers studien), mens insulinbehandling medførte vektøkning (+1,8 i 26-ukers studien og +2,9 i 52-ukers studien).

Exenatid ga ingen signifikante endringer i lipidverdier, men det var en tendens til lavere triglyseridverdier ved vektreduksjon. Det er begrenset erfaring med bruk av legemidlet hos pasienter med BMI  $< 25$ .

Antistoffer mot exenatid har vært observert og legemiddelfirmaet har forpliktet seg til å undersøke nærmere om det kan påvirke effekten målt ved endring av HbA1c.

## Sikkerhet og bivirkninger

Det har i sikkerhetsvurderingen av preparatet blitt lagt spesielt vekt på en øket forekomst av hypoglykemiske hendelser sammenlignet med placebo når exenatid gis sammen med et sulfonylureapreparat. Det fremgår av preparatomtalen at en reduksjon av sulfonylureadosen bør vurderes, før tilleggsbehandling med exenatid initieres. Kvalme var den hyppigst rapporterte bivirkningen (40-50 %). Oppkast og diaré var også svært vanlig, og exenatid bør derfor ikke brukes hos pasienter med alvorlig gastrointestinal sykdom. Andre vanlige bivirkninger var nedsatt appetitt, dyspepsi, abdominale smerter, gastroøsofageal refluksykdom, abdominal distensjon, hodepine, hyperhidrose, svimmelhet, uro og asteni.

Exenatid skal ikke brukes hos gravide eller hos ammende. Legemidlet skal ikke brukes hos pasienter med type 1 diabetes, til behandling av diabetisk ketoacidose eller hos type 2 diabetikere hvor insulin er påkrevet. Exenatid bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon.

Da det er meget liten erfaring med bruk av preparatet hos eldre over 75 år, har legemiddelfirmaet forpliktet seg til å gjennomføre studier for nærmere å undersøke sikkerhet hos denne gruppen.

Noen flere tilfeller av neoplasmer hos exenatidbehandlede ble sett i placebokontrollerte studier, men kliniske eksperter ser ingen årsakssammenheng. Selv om det ikke er vist noen signifikant forskjell med hensyn til maligne neoplasmer mellom placebo- og exenatidbehandlede pasienter, har legemiddelfirmaet forpliktet seg til å følge dette nærmere opp.

Da exenatid forsinket gastrisk tømming, kan absorpsjon av orale legemidler forsinkes og/eller reduseres. Legemidler med smal terapeutisk bredde og legemidler med lave terskelverdier for effekt, bør inntas minst 1 time før exenatid (antibiotika, p-piller, warfarin, antiepileptika og ciklosporin m.fl.).

Søk også etter preparatomtalen (SPC) for ytterligere informasjon om sikkerheten ved behandling med exenatid. <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler>

For en mer utførlig presentasjon av dokumentasjon som ligger til grunn vises det til EPAR (European Public Assessment Report) som publiseres på hjemmesiden til det europeiske legemiddelverket. (EMA): <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Byetta/Byetta.htm>

### Legemiddelfakta

**ATC-kode:** Andre blodglukosesenkende midler, ekskl. insuliner A10BX04

**Virkestoff:** Exenatid

**Legemiddelformer og styrker:** Injeksjonsvæske, oppløsning, ferdigfylt penn. 5 og 10 mikrogram.

**Legemiddelfirma:** "Eli Lilly"

**Dato for markedsføringstillatelse:** 2006-11-20 (sentral prosedyre)

**Priser:** Pris for de to styrkene av Byetta er lik. Beregnet pris for Byetta per pasient per år er omkring 13 900 kroner. Metformin og sulfonylurea koster henholdsvis 500 – 1000 kroner og 300 – 800 kroner per pasient per år, mens prisen for tiazolidindioner og insulin anslås til henholdsvis 3 800 – 6 400 kroner og 2 000 – 5 000 kroner per pasient per år.

<http://www.legemiddelverket.no/pia>

### Dokumentasjonsgrunnlag

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningssprosedyre (CP) i EU og Preparatomtale (SPC, Summary of Product Characteristics)

### Kontaktpersoner

Torny Kaasbøll

Seniorrådgiver, M.Sc.Pharm

[Torny.Kaasboll@legemiddelverket.no](mailto:Torny.Kaasboll@legemiddelverket.no)