



## PRÆPARATANMELDELSE

Indsatser for Rationel Farmakoterapi

Estimeret læsetid: 15 minutter

### Rybelsus® (oral semaglutid)

#### Oral GLP-1 med samme effekt som GLP-1 injektion, men med strenge regler om fødeindtag ved dosering

Rybelsus er den første GLP-1<sup>1</sup> receptoragonist til oral administration, som kan anvendes i behandlingen af type 2-diabetes. Behandling medfører klinisk relevante reduktioner i HbA<sub>1c</sub>, virker vægtreducerende og øger ikke risikoen for kardiovaskulære hændelser. Bivirkninger omfatter primært kvalme, diarré og opkastning. Rybelsus skal indtages fastende, og man skal vente min. 30 minutter, før man indtager mad, drikke eller anden oralt administreret medicin.

På den Nationale Rekommandationsliste (NRL) indplaceres Rybelsus som rekommanderet med 14 mg som vanlig vedligeholdelsesdosis de fleste patienter vurderes at skulle behandles med. Ud over Rybelsus er en række GLP-1 receptoragonister til subkutan injektion også rekommanderet. Rybelsus (14 mg) er aktuelt lidt dyrere end de fleste rekommanderede GLP-1 receptoragonister.

IRF vurderer, at Rybelsus kan overvejes til patienter med type 2-diabetes og komorbiditet i form af aterosklerotisk hjertekarsygdom og/eller svær overvægt, som har behov for tillægsbehandling til livsstilsintervention og metformin, og hvor behandling med en SGLT-2 hæmmer<sup>2</sup> ikke vurderes oplagt. Prisen for GLP-1 receptoragonister inkl. Rybelsus er højere end for SGLT-2 hæmmere, og derfor bør en SGLT-2 hæmmer som udgangspunkt foretrækkes. Findes der indikation for behandling med en GLP-1 receptoragonist, må man i præparatvalget inddrage bl.a. patientpræferencer i forhold til administrationsform og -hyppighed (tablet- vs. injektionsbehandling; daglig vs. ugentlig administration) og pris. Det forventes, at nogle patienter vil foretrække daglig tabletbehandling, men da tabletten skal tages på tom mave og 30 minutter før mad, vil nogle foretrække injektionsbehandling, hvor flere GLP-1 receptoragonist doseres ugentligt.

Man kan overveje at omlægge patienter, der er i relevant GLP-1 receptoragonist behandling, men som har compliance problemer grundet injektionsadministration, til Rybelsus. En omlægning bør gøres med forsigtighed og med tæt opfølgning.

---

<sup>1</sup> Glukagon-lignende-peptid 1 receptoragonist

<sup>2</sup> Natrium-glukose co-transporter 2 hæmmer



## Hvad skal jeg vide om Rybelsus?

**Præparatets bestanddele:** *Rybelsus er markedsført som tablet i tre doser: 3 mg, 7 mg og 14 mg.*

**Administration/dosis:** *Rybelsus skal tages en gang dagligt. Tabletten skal tages på tom mave med max. et halvt glas vand (sv.t. ca. 120 ml). Man skal vente min. 30 minutter, før mad, øvrig drikkeelse eller oralt administreret medicin indtages. For at optimere absorptionen må tabletten ikke deles, knuses eller tygges.*

*Startdosis er 3 mg en gang dagligt i en måned, hvorefter dosis skal øges til 7 mg en gang dagligt. Efter mindst en måned med 7 mg en gang dagligt kan dosis øges til en vedligeholdelsesdosis på 14 mg en gang dagligt (som bør administreres som én tablet a 14 mg og ikke to tabletter a 7 mg).*

*Ved samtidig behandling med metformin samt SGLT-2 hæmmere behøver man ikke at reducere dosis af disse. Ved samtidig behandling med et sulfonylurinstof eller insulin kan dosisreduktion af disse overvejes for at mindske risikoen for hypoglykæmi. Rybelsus bør ikke kombineres med en DPP-4 hæmmer<sup>3</sup> grundet overlappende virkningsmekanismer.*

**Virkningsmekanisme:** *Rybelsus er en GLP-1 receptoragonist, der stimulerer insulinsekretionen og sænker glukagonsekretionen, hvorved blodsukkeret reduceres. Supplerende reduceres blodsukker også ved, at ventrikeltømningen i den tidlige postprandiale fase forsinkes.*

**Indikation:** *Rybelsus er indiceret som farmakologisk tillægsbehandling af voksne med type 2-diabetes, hvor tilstrækkelig glykæmisk kontrol ikke er opnået. Monoterapi kan i udvalgte tilfælde være indiceret for patienter, hvor metformin ikke tolereres eller er kontraindiceret.*

---

<sup>3</sup> Dipeptidylpeptidase-4 hæmmer

## Konklusion



### Effekt

Rybelsus medfører en klinisk relevant reduktion af HbA<sub>1c</sub>, som er sammenlignelig med rekommanderede GLP-1 receptoragonster til subkutan injektion. I forhold til SGLT-2 er effekten større.

Rybelsus virker vægtreducerende med en NNT på 3-4 for et klinisk relevant vægttab, mindst 5%. Effekten er lidt større end for de fleste GLP-1 receptoragonster til subkutan injektion, men ikke i en størrelsesorden, der er klinisk relevant. I forhold til SGLT-2 er vægtreduktionen sammenlignelig.



### Bivirkninger

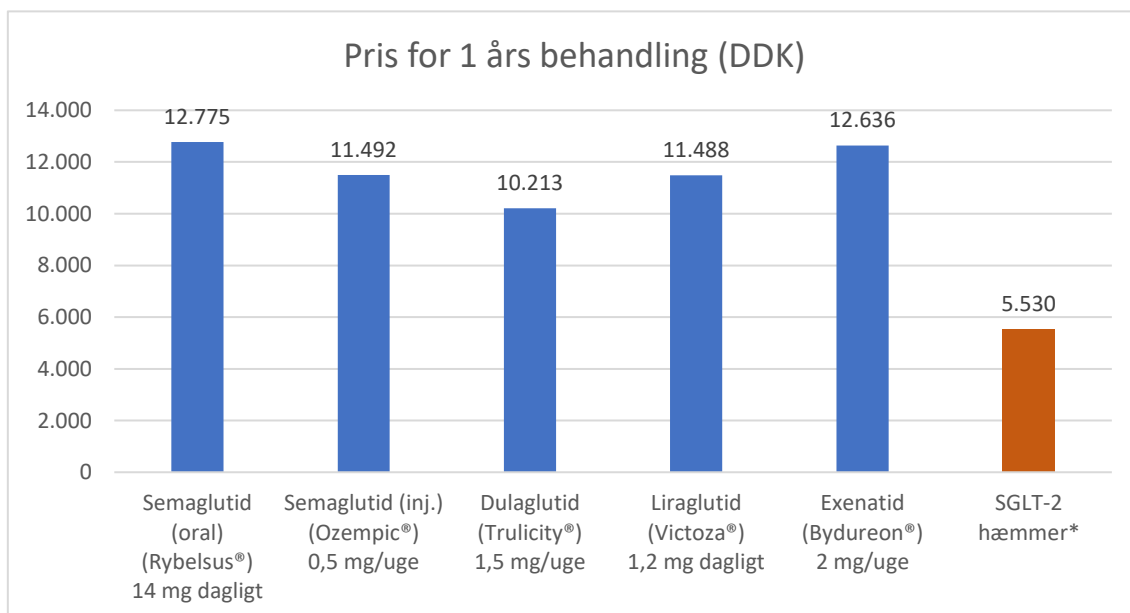
Bivirkninger omfatter primært kvalme, mavesmerter, diarré, nedsat appetit, opkastning og forstoppelse. Bivirkningsprofilen minder således om den, der kendes for de øvrige GLP-1 receptoragonster. Rybelsus øger ikke risikoen for kardiovaskulære komplikationer.



### Pris

Prismæssigt er Rybelsus (14 mg) på nuværende tidspunkt 2.562 kr dyrere om året end billigste rekommanderede GLP-1 receptoragonist (dulaglutid 1,5 mg ugentligt) og væsentligt dyrere end en SGLT-2 hæmmer. Sammenlignet med semaglutid til injektion (0,5 mg ugentligt) er Rybelsus 1.283 kr dyrere om året. Prisen for 3 mg og 7 mg udgaven er enslydende med 14 mg tabletten.

## Prisoversigt



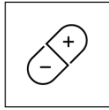
\*gennemsnitlig pris for anbefalet dosis blandt rekommanderet SGLT-2-hæmmere på Den Nationale Rekommandationsliste (prisgennemsnit af SGLT-2-hæmmere som enkeltstoftablet og som kombinationstabletter med metformin).

Kilde medicinpriser d. 7. september 2020. Priserne kan skifte hver 14. dag.



## Evidensgennemgang

### Er præparatet effektivt?



#### Effekt

Rybelsus er undersøgt i ti randomiserede kliniske studier – PIONEER 1-10<sup>(1-10)</sup>. I PIONEER 1-8 er Rybelsus foruden placebo sammenlignet ”head-to-head” med DPP-4 hæmmeren sitagliptin (Januvia®), SGLT-2 hæmmeren empagliflozin (Jardiance®) og GLP-1 receptoragonisten liraglutid (Victoza®). PIONEER-6 er et kardiovaskulært endepunktsstudie. PIONEER 9 og 10, som udelukkende inkluderer japanske patienter, vil ikke blive yderligere omtalt.

### Glykæmisk kontrol

Samlet set viser PIONEER-studierne, at behandling med Rybelsus, både i 7 og 14 mg doseringen, reducerer HbA1c med henholdsvis 0,8-1,2 og 1,0-1,4 %-point<sup>(11)</sup>. En reduktion i HbA1c på mere end 0,5 %-point betragtes som *klinisk relevant*<sup>(12)</sup>.

Sammenlignet med de GLP-1 receptoragonister, som er rekommanderet i NRL, medfører Rybelsus (14 mg) statistisk signifikant større reduktioner i HbA1c sammenlignet med exenatid (2 mg ugentligt) og liraglutid (1,2 mg dagligt), men det er usikkert, om forskellene er klinisk relevante (henholdsvis -0,24 %-point [-0,48 til -0,003]; -0,39 %-point [-0,63 til -0,13])<sup>(12)</sup>. Ved sammenligning med dulaglutid (1,5 mg ugentligt) og semaglutid til injektion (0,5 mg ugentligt) findes ikke statistisk signifikante forskelle (henholdsvis -0,21 %-point [-0,45 til 0,04]; -0,04 %-point [-0,29 til 0,22])<sup>(12)</sup>.

Sammenlignet med SGLT-2 hæmmeren empagliflozin (25 mg dagligt) er Rybelsus (14 mg) mere effektiv, men det er usikkert, om forskellen er klinisk relevant (-0,4 %-point [-0,6 til -0,3])<sup>(2)</sup>. I forhold til DPP-4 hæmmeren sitagliptin (100 mg dagligt) er Rybelsus (14 mg) klinisk relevant mere effektiv (-0,5 %-point [-0,6 til -0,4])<sup>(3)</sup>.

### Kropsvægt

Samlet set viser PIONEER-studierne, at behandling med Rybelsus både i 7 og 14 mg doseringen reducerer vægt henholdsvis 2,2-2,4 og 3,1-4,4 kg<sup>(11)</sup>. En reduktion i vægt på mere end 5 kg betragtes som *klinisk relevant*<sup>(12)</sup>. Til trods for at der ikke vil være tale om en klinisk relevant vægtreduktion for alle behandlede, er NNT 3-4 for et vægttab på mindst 5 %, hvilket svarer til ca. 5 kg, da vægt ved baseline i studierne var ca. 90 kg<sup>(1,4,8)</sup>.

Sammenlignet med de GLP-1 receptoragonister, som er rekommanderet i NRL, medfører Rybelsus (14 mg) større vægtreduktioner, ca. 2 kg i gennemsnit, end dulaglutid (1,5 mg ugentligt), exenatid (2 mg ugentligt) og liraglutid (1,2 mg dagligt), men ikke i forhold til semaglutid til injektion (0,5 mg ugentligt)<sup>(12)</sup>.

I forhold til SGLT-2 hæmmeren empagliflozin (25 mg dagligt) var Rybelsus (14 mg) sammenlignelig mht. vægttab<sup>(2)</sup>. Sammenlignet med DPP-4 hæmmeren sitagliptin (100 mg dagligt) var Rybelsus (14 mg) mere effektiv da, 21 flere ud af 100 opnåede et 5 % vægttab efter 26 uger<sup>(3)</sup>.



## Effekten på hårde makrovaskulære endepunkter

Det kardiovaskulære endepunktsstudie PIONEER 6 sammenlignede Rybelsus 14 mg med placebo<sup>(6)</sup>. Studiet inkluderede 3.183 patienter, som enten havde kardiovaskulær eller renal sygdom eller risikofaktorer herfor. I forhold til det primære outcome *major adverse cardiovascular events* (MACE; sammensat af kardiovaskulær mortalitet, ikke-letal apopleksi og ikke-letal myokardieinfarkt), fandt man efter en median opfølgningstid på 15,9 måneder, at Rybelsus ikke var ringere end placebo (3,8 % vs. 4,8 %, hazard ratio (HR) 0,79 (95% KI 0,57;1,11),  $p < 0,001$  for non-inferiority), men heller ikke bedre ( $p = 0,17$  for superiority). Samlet er der for GLP-1 receptagonister klassen solid dokumentation for, at behandlingen medfører en klinisk relevant reduktion af kardiovaskulære komplikationer hos personer med type 2-diabetes og manifest aterosklerose<sup>(12)</sup>.

For de sekundære outcomes sås, at både kardiovaskulær og samlet mortalitet blev reduceret (HR hhv. 0,49 [95% KI 0,29;0,92] og 0,51 [95% KI 0,31;0,84]). For øvrige sekundære outcomes, som bl.a. inkluderede ikke-letal apopleksi og ikke-letal myokardieinfarkt, fandtes ikke nogen signifikante forskelle.

I tillæg til PIONEER 6-studiet undersøges Rybelsus yderligere i det igangværende kardio- og renovaskulære endepunktsstudie SOUL, som forventes at inkludere knap 10.000 patienter og blive afsluttet medio 2024 (NCT03914326).

Hvad angår nefropati inkluderede PIONEER 5-studiet patienter med moderat nyreinsufficiens (estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) 30-59 mL/min). For hverken Rybelsus 14 mg eller placebo sås signifikante ændringer mht. albuminuri eller eGFR efter 26 uger. eGFR blev også undersøgt som biokemisk safety outcome i PIONEER 6, hvor der heller ikke sås nogen forskel i eGFR (patienter med eGFR <30 mL/min ved baseline blev ekskluderet). I de øvrige PIONEER studier, hvor baseline eGFR skulle være over >60 mL/min, blev eGFR ligeledes målt som biokemisk safety outcome. Heller ikke i disse fandt man forskel mht. eGFR fra baseline til studieafslutning mellem Rybelsus og komparatorer, herunder placebo.

### Hvad er der af ulemper?



#### **Bivirkninger**

De hyppigst rapporterede bivirkninger var gastrointestinale symptomer, herunder kvalme (15 %), diarré (10 %) og opkastning (7 %). De fleste hændelser var milde til moderate i sværhedsgrad, af kort varighed og typisk forekommende i de første måneder af behandlingen, dvs. typisk i optitreringsfasen.

### **Gastrointestinale bivirkninger**

I en samlet analyse af de placebo-kontrollerede studier var der i Rybelsus-grupperne hhv. 32 % (7 mg) og 41 % (14 mg), som oplevede gastrointestinale bivirkninger mod 21 % i placebogrupe. For hhv. 4 % (7 mg), 8 % (14 mg) og 1 % (placebo) førte de gastrointestinale gener til behandlingsophør. For de aktivt kontrollerede studier forekom gastrointestinale bivirkninger også hyppigere for dem, der blev behandlet med Rybelsus.



## Hypoglykæmi

Alvorlig og altså assistancekrævende hypoglykæmi, alternativt symptomatisk hypoglykæmi med blodsukker  $<3,1$  mmol/L, forekom primært ved samtidig behandling med et sulfonylurinstof ( $<0,001$  events pr. patientår) eller insulin ( $0,013$  events pr. patientår). Patienter, som fik Rybelsus i kombination med andre orale antidiabetika, havde kun få episoder ( $0,001$  events pr. patientår)<sup>(13)</sup>. For Rybelsus vs. aktive komparatorer sås ingen forskel mht. hypoglykæmi-episoder.

### Hvad mere skal jeg vide?

#### **Begrænset viden:**

Effekt og sikkerhed af Rybelsus hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der er begrænset erfaring med behandling af patienter  $\geq 75$  år og patienter med enten svært nedsat nyrefunktion eller svært nedsat leverfunktion. Rybelsus må ikke anvendes under graviditet.

#### **Kontraindikationer:**

Ingen absolutte kontraindikationer.

For alle GLP-1 receptoragonister bør udvises forsigtighed ved anamnese med eller mistanke om pankreatitis. Til patienter med kendt diabetisk retinopati, særligt proliferativ, og ringe glykæmisk kontrol bør der udvises forsigtighed ved brug af en GLP-1 receptoragonist. Forsigtigheden gælder særligt ved patienter, hvor behandlingen kan give anledning til et kraftigt og hurtigt fald i HbA<sub>1c</sub>.

#### **Interaktioner:**

Rybelsus forsinker ventrikeltømningen, hvilket kan påvirke absorptionen af andre oralt indgivne lægemidler. Tilstedeværelsen af flere tabletter i maven synes at påvirke absorptionen af Rybelsus ved samtidig administration (hvorfor man bør vente min. 30 minutter med indtagelse af andre oralt administrerede lægemidler). Man bør desuden vente min. 30 minutter med at indtage mad og drikke.

For patienter i samtidig behandling med levothyroxin bør overvejes monitorering af thyroideaparametre (samtidig behandling med levothyroxin og Rybelsus kan øge eksponeringen for førstnævnte).

Samtidig behandling med sulfonylurinstof eller insulin medfører øget risiko for hypoglykæmi.

#### **Patientpræferencer og særlige forhold:**

Sammenlignet med øvrige GLP-1 receptoragonister, som administreres subkutan enten dagligt eller ugentligt, vil nogle patienter formentlig have præference for en tabletformulering, som indtages peroralt. For visse patienter vil det kunne påvirke *compliance* negativt, at tabletten skal indtages på tom mave og min. 30 minutter inden indtag af mad, drikke (ud over vand) eller øvrig medicin.

## Referencer

1. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, Jeppesen OK, Christiansen E, Hertz CL, Haluzík M; PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Sep;42(9):1724-1732.
2. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, Lingvay I, Søndergaard AL, Treppendahl MB, Montanya E; PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care*. 2019 Dec;42(12):2272-2281.
3. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, Serusclat P, Violante R, Watada H, Davies M; PIONEER 3 Investigators. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 16;321(15):1466-1480.
4. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, Pedersen KB, Saugstrup T, Meier JJ; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): A randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):39-50.
5. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, Pratley R, Sathyapalan T, Desouza C; PIONEER 5 Investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jul;7(7):515-527.
6. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdański P, Comlekci A, Consoli A, Deerochanawong C, Dungan K, Faingold MC, Farkouh ME, Franco DR, Gram J, Guja C, Joshi P, Malek R, Merino-Torres JF, Nauck MA, Pedersen SD, Sheu WH, Silver RJ, Tack CJ, Tandon N, Jeppesen OK, Strange M, Thomsen M, Husain M. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar;21(3):499-508.
7. Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, Wallenstein SOR, Buse JB; PIONEER 7 investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jul;7(7):528-539.
8. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, Pedersen KB, Tarp-Johansen MJ, Araki E; PIONEER 8 Investigators. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*. 2019 Dec;42(12):2262-2271.
9. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, Deenadayalan S, Navarria A, Nishijima K, Seino Y; PIONEER 9 investigators. Dose-response, Efficacy, and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (PIONEER 9): A 52-week, Phase 2/3a, Randomised, Controlled Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 May;8(5):377-391.
10. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S, Navarria A, Gislum M, Inagaki N; PIONEER 10 Investigators. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 May;8(5):392-406.



11. European Medicines Agency. Rybelsus: EPAR – product information. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_en.pdf). Senest tilgået 01.07.2020.
  12. Indsatser for Rationel Farmakoterapi - Sundhedsstyrelsen. Den Nationale Rekommandationsliste: Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes. Version 2.0, 2020
  13. Produktresumé for Rybelsus. Tilgået d. 6. August 2020.
-