

Glukagon nasalt vid hypoglykemi

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2019-05-14

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Det aktuella glukagonpreparatet, som består av ett pulver som administreras via en nasal applikator, utvecklades av företaget Locemia [1]. Rättigheterna till denna produkt förvärvades av Eli Lilly 2015 [2], som nu ansöker om marknadsföringstillstånd på indikationen allvarlig hypoglykemi hos barn, ungdomar och vuxna med diabetes [3]. Vid låga blodsockernivåer (hypoglykemi) minskar frisättningen av insulin från pankreas beta-celler och utsöndringen av glukagon från pankreas alfa-celler ökar. Glukagon medför att glykogen bryts ned och blodsockernivåerna stiger [4]. En jämn blodsockernivå förutsätter en balans mellan insulin och glukagon. Hos patienter med insulinberoende diabetes mellitus (IDDM/typ 1-diabetes) är frisättningen av glukagon otillräcklig eller helt borta.

I ett tidigt skede av hypoglykemi kan intag av kolhydrater medföra en normalisering av blodsockernivåerna. Men om det förblir oupptäckt finns det en risk för allvarlig hypoglykemi, som medför medvetslöshet. I detta läge krävs hjälp av utomstående för att återställa blodsockernivåerna. Intravenös tillförsel av en glukoslösning eller en injektion av glukagon (1 mg), subkutant eller intramuskulärt, kan i detta läge återställa blodsockernivåerna [5, 6].

Det aktuella preparatet är avsett att ersätta den subkutana eller intramuskulära injektionen av glukagon (1 mg) med en nasal beredning avsedd att ges vid allvarliga hypoglykemiska tillstånd. På grund av en något sämre biotillgänglighet än för injektionsberedningen är dosen 3 mg [7, 8].

Förväntat godkännande

Ansökan om marknadsföringstillstånd lämnades in till både EMA och FDA i juli 2018 och beslut förväntas under sommaren 2019 [3].

Kliniskt behov och patientpopulation

Potentiellt löper alla patienter med IDDM risk att utveckla allvarliga hypoglykemiska reaktioner som kan kräva glukagon som akutbehandling. Enligt Socialstyrelsens läkemedelsstatistik gjorde 7469 patienter 9598 uttag av glukagon under 2018 [9]. Eftersom målgruppen för nasalt glukagon är densamma är det rimligt att anta en liknande volym.

Förskrivarkategori

Troliga förskrivarkategorier/vårdnivåer är endokrinologer/diabetologer, internmedicinare, barnläkare och allmänmedicinare som behandlar patienter med diabetes mellitus.

Rekommenderad behandling idag

I akut internmedicin [5] anges att blodsockernivå som ger symtom på hypoglykemi varierar men vanligtvis är P-Glukos <3,5 mmol/l. Behandling är injektion med glukos 300 mg/ml, 30–50 ml intravenöst, vilket upprepas tills blodsocker >4–6 mmol/l.

Vaken patient ges ”mjölk och smörgås”. Om infart saknas ges injektion med glukagon 1 mg intramuskulärt mitt på lårets utsida [5].

Klinisk effekt

Den första studien på intranasalt glukagon publicerades 1983 [10] och enligt en översiktsartikel som sammanfattar utvecklingen av intranasalt glukagon [11] följde ett antal studier under 1990-talet på såväl friska frivilliga som på vuxna eller barn med diabetes mellitus [12-17]. Dessa studier gjordes med intranasalt glukagon från andra tillverkare än för det aktuella preparatet.

Det föreligger studieresultat ifrån fas I/II-studier vuxna eller barn med typ 1-diabetes mellitus, som jämförde förmågan av intranasalt med den av intramuskulärt glukagon att återställa blodsockernivåerna, som i kontrollerade former reducerats med hjälp av insulin [18, 19]. De publicerade fas III-studierna på intranasalt glukagon på vuxna eller barn saknar kontrollbehandling [7, 20].

I en non-inferiority studie på 75 vuxna med typ 1-diabetes resulterade intranasalt glukagon (3 mg) i en liknande effekt som intramuskulärt glukagon (1 mg) [18, 21]. I denna studie framkallades en kontrollerad hypoglykemi med hjälp av insulin. När P-Glukos var lägre än 60 mg/dl (3,3 mmol/L) administrerades glukagon antingen intramuskulärt eller intranasalt. Förmågan att reversera hypoglykemin var likartad i båda grupperna, men effekten av intranasalt glukagon var cirka 5 minuter långsammare.

En motsvarande studie gjordes även på 48 barn (4–16 år) med typ 1-diabetes [19, 22], men hos barn gavs glukagon vid något högre P-Glukosvärden, <80 mg/dl (4,4 mmol/L). I åldersgruppen under 12 år undersöktes såväl 2 mg som 3 mg intranasalt glukagon och i åldersgruppen 12–16 år användes samma glukagondos som hos vuxna (3 mg). Såväl intramuskulär som intranasal administrering av glukagon resulterade i en ökning av P-Glukos på minst 25 mg/dl (1,38 mmol/L) inom 20 minuter.

Utöver dessa studier har det undersökts hur förekomsten av nästäppa på grund av en förkylning kan påverka farmakokinetiken och farmakodynamiken av intranasalt glukagon [23, 24].

36 friska frivilliga undersöktes. Av dessa undersöktes 18 deltagare under en pågående förkylning och efter tillfrisknande. 18 deltagare var också förkylda med nästäppa, men dessa erhöll en avsvällande nässpray två timmar före intranasalt glukagon. Glukagonnivåerna nådde maximum 18 minuter efter dos och de maximala glukosnivåerna noterades efter 30–42 minuter. Användande av avsvällande nässpray påverkade inte resultaten nämnvärt.

Publikationen från fas III-studie på vuxna med typ 1-diabetes redovisar data ifrån effektpopulationen som bestod av 69 patienter med sammanlagt 157 hypoglykemiska händelser [7, 8]. 129 patienter hade inkluderats varav 87 hade erhållit minst en dos av intranasalt glukagon. Säkerhetspopulationen bestod av 74 patienter med 179 hypoglykema händelser.

Intranasalt glukagon medförde en normalisering av hypoglykemierna inom 30 minuter hos 66/69 av patienterna. Samtliga allvarliga hypoglykemiska händelser reverserades inom 15 minuter.

Publikationen från fas III-studie på barn med typ 1-diabetes redovisar data ifrån 14 barn med sammanlagt 33 hypoglykemiska händelser (P-Glukos 2,3–3,9 mmol/L) [20, 25].

Intranasalt glukagon resulterade i normala blodsockernivåer inom 30 minuter i samtliga fall.

I 18/33 hypoglykemiska händelser noterades normala blodsockernivåer inom tio minuter. Allvarliga hypoglykemiska händelser registrerades inte inom ramen för denna studie.

26 patienter inkluderades, men eftersom ett studiecenter inte följde GCP så exkluderades 11 patienter. En inkluderad patient hade ingen hypoglykem händelse.

Kliniska observanda

När det gäller biverkningar är skillnader mellan intramuskulärt och intranasalt glukagon av särskilt intresse. För denna jämförelse föreligger endast uppgifter från en experimentell studie där glukosnivåerna hade sänkts på ett kontrollerat sätt med hjälp av insulin. Det bör påpekas att dessa biverkningar registrerades på patienter med måttlig hypoglykemi och inte hos patienter med allvarlig hypoglykemi (den tilltänkta indikationen), som enligt definitionen är medvetlösa.

I fas I/II crossover-studien på 77 vuxna med typ1-diabetes [18] rapporterades huvudvärk hos 19/77 (25 %) i samband med intranasalt glukagon, jämfört med 7/76 (9%) med intramuskulärt glukagon. Obehag ifrån näsan (nasal events) noterades hos 15/77 (18 %) med intranasalt glukagon jämfört med 1/76 med intramuskulärt glukagon. Gastrointestinala biverkningar, som inkluderar illamående och kräkningar rapporterades i liknande utsträckning med intranasalt glukagon (36 %) som med intramuskulärt glukagon (38 %) [18].

I fas I/II-studien på 48 barn (4–17 år) med typ 1-diabetes [19] registrerades illamående med eller utan kräkning hos 67 procent av deltagarna som erhöll intramuskulärt glukagon jämfört med 43 procent med 3 mg intranasalt glukagon. Gastrointestinala biverkningar noterades av 16/60 (27 %) barn efter intranasalt glukagon och av 18/24 (75 %) barn med intramuskulärt glukagon.

Huvudvärk noterades av 4/23 (17 %) barn på dosen 2 mg intranasalt och av 9/37 (24 %) på dosen 3 mg jämfört med 3/24 (13 %) med intramuskulärt glukagon. Biverkningar från näsan noterades av 7/60 (12 %) med intranasalt glukagon jämfört med 0/24 med intramuskulärt glukagon [19].

I fas III-studien som redovisar data från 69 patienter med typ 1-diabetes [7] var den vanligaste biverkningen nasal irritation, som rapporterades av 82,4 procent av patienterna. En patient avbröt sitt studiedeltagande på grund av nasala biverkningar. Nasal irritation skattades som allvarlig av 16,2 procent av patienterna. Illamående och kräkningar är välkända biverkningar av glukagon, som rapporterades av 23% respektive 9,5% av patienterna. Inga allvarliga läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades i denna studie [7].

I fas III-studien som redovisar data från 14 barn eller ungdomar med typ 1-diabetes [20] var de vanligaste biverkningarna obehag från näsan (nasal discomfort) av 92,9 procent, vattniga ögon (85,7%), huvudvärk (71,4%), rinnande näsa (64,3%), nästäppa (50,0%), nysning (50,0%) och röda ögon (42,9%). Tre patienter avbröt efter tre månader på grund av allvarligt obehag från

näsan. Flertalet av biverkningarna var av låg eller måttlig svårighetsgrad och 60 procent av biverkningarna hade klingat av efter en timme [20].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Det pågår en fas III-studie på 72 patienter i Japan där intranasalt glukagon jämförs med intramuskulärt glukagon på patienter med typ 1- eller typ 2-diabetes [26].

Ett antal studier med intranasalt glukagon från andra tillverkare har publicerats [10, 12–15, 17]. Det förefaller inte som att någon intranasal beredning finns i pipeline för andra tillverkare.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Ett alternativ till intranasalt glukagon är autoinjektor med glukagon. En ansökan om godkännande för en sådan så kallad ”rescue pen” är för närvarande under granskning av FDA och lansering planeras även i Europa [27].

Pris

Kostnaden för en förfylld spruta med glukagon 1 mg är 210 kr enligt TLV mars 2019 [28]. Beroende av hur man värdesätter det nya administrerings sättet är det rimligt att anta att priset kommer att ligga över detta.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Om detta läkemedel blir godkänt kommer det att utgöra ett alternativ till befintlig behandling med glukagoninjektion på samma indikation; allvarlig hypoglykemi. Administrerings sättet är om något enklare än injektion och det torde därmed inte föreligga ökat informationsbehov till patienter och närstående om själva administrerings sättet utan främst om när det ska användas.

Uppföljningsmöjligheter

a) Register

Teoretiskt borde slutenvårdsregistret kunna användas för att identifiera antal sjukhusinläggningar på grund av allvarlig hypoglykemi. Läkemedelsregistret kan användas för att monitorera förskrivningen av nasalt glukagon. Det är oklart huruvida det svenska diabetesregistret kan användas för att följa upp användningen av nasalt glukagon.

b) Uppföljningsparametrar

Sjukvårdsbehov på grund av allvarlig hypoglykemi borde kunna extraheras och vara en lämplig parameter att följa.

Andra marknader

En ansökan om godkännande av nasalt glukagon har lämnats in till FDA i USA [29]. Även registrering på den japanska marknaden planeras och studier med intranasalt glukagon i Japan har registrerats [26].

Troliga framtida försäljningsargument

Jämför med intramuskulär administrering är intranasal beredning mycket enklare och detta faktum kommer säkert att framhållas även i marknadsföringen.

" 'The submissions put us one step closer to bringing this innovative rescue medicine to the diabetes community and filling an important need in the treatment of severe hypoglycemia,' said Thomas Hardy, senior medical director, Eli Lilly Diabetes." [29]

Författare

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga jäv föreligger

Tabell

Fas III-studier på nasalt glukagon

	Deeb 2018[20]	Seaquist 2018[7]
Studietyp	Prospektiv, open label, multicenter, singelarm, fas III	Prospektiv, open label, multicenter, singelarm, fas III
Inkluderade patienter	26	129
Exkluderad patienter Följde inte GCP	11	
Antal analyserade patienter med hypoglyem händelse	14	69
Inklusionskriterier, i urval	Barn 4– <18 år med typ 1-diabetes med duration >1 år med god allmän hälsa och boende med vårdnadshavare	Vuxna 18–75 år med typ 1-diabetes med duration >1 år och BMI 18,5–35,0 kg/m ² med vårdgivare som kunde ge glukagon vid behov
Exklusionskriterier, i urval	-Allvarlig hypoglykemi under månaden innan studien -Feocromocytom eller insulinom -Kardiovaskulär-, gastrointestinal, lever- eller njursjukdom -Användning av betablockerare, warfarin, antikolinergika, indometacin	Allvarlig hypoglykemi under månaden innan studien
Dosering	Nasalt glukagon 3 mg	Nasalt glukagon 3 mg
Jämförelsearm	Ingen jämförelsearm	Ingen jämförelsearm
Uppföljningstid	Akutbehandling	Akutbehandling
Primär utfallsvariabel	Andelen patienter som vaknade eller återgick till normaltillstånd enligt vårdgivare inom 30 min efter administrering	
Sekundär utfallsvariabel	P-glukos efter 15, 30 och 45 min, säkerhet och biverkningar, handhavande	Andel hypoglykemier där patienterna vaknar upp eller återgår till normal inom 30 min.
Studieavbrott på grund av biverkning	3/14 avbröt pga biverkningar	1/69 avbröt pga lokala biverkningar i näsan
Resultat (både för primär och sekundär utfallsvariabel)	14 patienter hade 33 måttliga hypoglykemiska händelser. Alla hypoglykemiska händelser reverserades inom 30 min och 54,5% inom 10 min	66/69 patienter vaknade inom 30 min efter minst en hypoglykemisk händelse. 64/69 vaknade inom 30 min vid alla hypoglykemiska händelser.

Referenser

1. Reno F.E., C.N. Edwards, M. Bendix Jensen, M. Torok-Batho, et al., Needle-free nasal delivery of glucagon for treatment of diabetes-related severe hypoglycemia: toxicology of polypropylene resin used in delivery device. *Cutan Ocul Toxicol*, 2016. **35**(3): p. 242-7.
2. Lilly Press release Archives. Lilly Acquires Phase III Intranasal Glucagon from Locemia Solutions. 2015 [cited 2019-03-18]; Available from: <http://lilly.mediaroom.com/index.php?s=9042&item=137474>.
3. AJMC Managed Markets Network. Eli Lilly Submits Applications for Nasal Glucagon. 2018 [cited 2019-03-20]; Available from: <https://www.ajmc.com/newsroom/eli-lilly-submits-applications-for-nasal-glucagon>.
4. Cryer P.E., Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*, 2013. **369**(4): p. 362-72.
5. Akut internmedicin, behandlingsprogram, hypoglykemi 2017 [cited 2019-03-11]; Available from: <https://www.janusinfo.se/behandling/akutinternmedicin/endokrinologidiabetes/endokrinologidiabetes/hypoglykemi.5.1ea9f2b5161097babdcb2e7.html>.
6. www.fass.se. Glucagon Novo Nordisk SPC. 2019 [cited 2019-03-20]; Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19670622000016&docType=6&scrollPosition=313>.
7. Seaquist E.R., H. Dulude, X.M. Zhang, R. Rabasa-Lhoret, et al., Prospective study evaluating the use of nasal glucagon for the treatment of moderate to severe hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes in a real-world setting. *Diabetes Obes Metab*, 2018. **20**(5): p. 1316-1320.
8. Clinicaltrials.gov. NCT02171130 Clinical Usability of Intranasal Glucagon in Treatment of Hypoglycemia. 2017 [cited 2019-02-25]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02171130?term=nasal+glucagon&rank=7>.
9. Socialstyrelsen. Statistikdatabas läkemedel 2019 [cited 2019-03-20]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel>.
10. Pontiroli A.E., M. Alberetto and G. Pozza, Intranasal glucagon raises blood glucose concentrations in healthy volunteers. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1983. **287**(6390): p. 462-3.
11. Pontiroli A.E. and V. Ceriani, Intranasal glucagon for hypoglycaemia in diabetic patients. An old dream is becoming reality? *Diabetes Obes Metab*, 2018. **20**(8): p. 1812-1816.
12. Freychet L., S.W. Rizkalla, N. Desplanque, A. Basdevant, et al., Effect of intranasal glucagon on blood glucose levels in healthy subjects and hypoglycaemic patients with insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 1988. **1**(8599): p. 1364-6.
13. Pontiroli A.E., M. Alberetto, A. Calderara, E. Pajetta, et al., Nasal administration of glucagon and human calcitonin to healthy subjects: a comparison of powders and spray solutions and of different enhancing agents. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989. **37**(4): p. 427-30.

14. Slama G., G. Reach, M. Cahane, C. Quetin, et al., Intranasal glucagon in the treatment of hypoglycaemic attacks in children: experience at a summer camp. *Diabetologia*, 1992. **35**(4): p. 398.
15. Rosenfalck A.M., I. Bendtson, S. Jorgensen and C. Binder, Nasal glucagon in the treatment of hypoglycaemia in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 1992. **17**(1): p. 43-50.
16. Stenninger E. and J. Aman, Intranasal glucagon treatment relieves hypoglycaemia in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1993. **36**(10): p. 931-5.
17. Hvidberg A., R. Djurup and J. Hilsted, Glucose recovery after intranasal glucagon during hypoglycaemia in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994. **46**(1): p. 15-7.
18. Rickels M.R., K.J. Ruedy, N.C. Foster, C.A. Piche, et al., Intranasal Glucagon for Treatment of Insulin-Induced Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Noninferiority Study. *Diabetes Care*, 2016. **39**(2): p. 264-70.
19. Sherr J.L., K.J. Ruedy, N.C. Foster, C.A. Piche, et al., Glucagon Nasal Powder: A Promising Alternative to Intramuscular Glucagon in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2016. **39**(4): p. 555-62.
20. Deeb L.C., H. Dulude, C.B. Guzman, S. Zhang, et al., A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school setting. *Pediatr Diabetes*, 2018. **19**(5): p. 1007-1013.
21. Clinicaltrials.gov. NCT01994746 Efficacy and Safety of Nasal Glucagon for Treatment of Hypoglycemia in Adults. 2018 [cited 2019-02-25]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01994746?term=nasal+glucagon&rank=2>.
22. Clinicaltrials.gov. NCT01997411 Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. 2018 [cited 2019-03-25]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01997411?term=nasal+glucagon&rank=6>.
23. Guzman C.B., H. Dulude, C. Piche, M. Rufiange, et al., Effects of common cold and concomitant administration of nasal decongestant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasal glucagon in otherwise healthy participants: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*, 2018. **20**(3): p. 646-653.
24. Clinicaltrials.gov. NCT02778100 A Study of LY900018 in Participants With a Common Cold. 2016 [cited 2019-02-25]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02778100?term=nasal+glucagon&rank=11>.
25. Clinicaltrials.gov. NCT02402933 Clinical Usability of Nasal Glucagon in Treatment of Hypoglycemia in Children and Adolescents. 2018 [cited 2019-02-25]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02402933?term=nasal+glucagon&rank=1>.
26. Clinicaltrials.gov. NCT03421379 A Study of Nasal Glucagon (LY900018) in Japanese Participants With Diabetes Mellitus. 2018 [cited 2019-03-25]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421379?term=nasal+glucagon&rank=3>.
27. Xeris Pharmaceuticals. Xeris Pharmaceuticals pipeline. 2019 [cited 2019-03-18]; Available from: <https://www.xerispharma.com/pipeline/>.

28. [www.TLV.se](https://www.tlv.se). TLV läkemedel, Glukagon, aktuella priser. 2019 [cited 2019-03-25]; Available from: <https://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen.html?product=glukagon&tab=1>.
29. Woodfield J. Eli Lilly launches nasal glucagon drug applications in Europe and US. 2018 [cited 2019-03-19]; Available from: <https://www.diabetes.co.uk/news/2018/jul/eli-lilly-launches-nasal-glucagon-drug-applications-in-europe-and-us-98411875.html>.