



Novo Nordisk Scandinavia AB
 Att: Kristina Ingvar
 Vattenverksvägen 47
 Box 50587
 202 15 Malmö

Bromma 2013-11-11

Synpunkter på brev från Novo Nordisk daterat 1 november 2013

A. Angående Novo Nordisk kommentar till sanofi-aventis svar på Novo Nordisk upphörandeanmaning

Novo Nordisk hävdar att Sanofi Sverige är skyldiga att följa PMCPA's beslut i Storbritannien gällande marknadsföring av Lyxumia (lixisenatid) riktad mot svensk hälso- och sjukvård. Vi delar inte denna uppfattning:

Den grundläggande principen för PMCPA är att varje fall är individuellt och ska bedömas på sina egna meriter. Det finns ingen rättspraxis när det gäller klagomål, och PMCPA har ingen bindande skyldighet att följa ett tidigare beslut. Eftersom besluten från PMCPA inte har någon bindande verkan i Storbritannien, kan de inte anses ha det i något annat land.

Vad gäller påståendet att den brittiska koden ABPI Code of Practice bygger på EFPIA-koden liksom den svenska koden LER, bör det poängteras att varje land valt att anta en egen kod med egna tolkningar. Regelverken är inte identiska och varje lands egna myndigheter alternativt egenåtgärdssystem bör därför hantera sina egna klagomål och inte förlita sig på andra länders beslut. Vi vet från tidigare liknande anmälningar att utfallet i olika länder inte blivit det samma.

B. Om prandiella effekter av GLP1-receptoragonister och värdet av en differentiering.

Tvärtemot vad som anges i skrivelsen från Novo Nordisk så finns en snabbt ökande dokumentation kring differentiering av GLP1-receptoragonister och värdet av att diskutera prandiella GLP1-receptoragonister och de som inte är prandiella. I begreppet "prandiell" skall vägas in två huvudfaktorer.

1. Tid för dosering: Prandiella GLP-1-receptoragonister såsom Lyxumia och Byetta skall tas tillsammans med en måltid, (även om Lyxumia har en effekt som sträcker sig över dagens måltider). Enligt Lyxumia's SMPC skall injektion ske inom en timme före den första måltiden på dagen eller kvällsmåltiden. Victoza och Bydureon däremot kan tas utan relation till måltider såsom anges i Victoza's produktresumén enligt vilken Victoza administreras en gång dagligen vid valfri tidpunkt, oberoende av måltiden och kan därför inte ur denna synvinkel ses som prandiella.

2. Specifik PPG-effekt: Genom att endast intermittert stimulera GLP1-receptorer kan Lyxumia och Byetta behålla en dämpande effekt på magsäckstömningen vilket visat sig vara av specifik betydelse för effekterna på de post-prandiella glukosstegringarna¹. Långverkande GLP1 receptoragonister

kännetecknas av längre halveringstid och mer långvarig effekt; genom måttlig effekt på PPG men accentuerad effekt på FPG. Effekten på magsäckstömningen är måttlig, närvarande under de första behandlingsdagarna och på grund av taktyfyllaxi försvinner praktiskt taget vid kontinuerlig behandling. Långverkande GLP1-receptoragonister har visats ha en avtagande effekt på magsäckstömningen Eftersom de ger en mer generell glukossänkning kan långverkande GLP-1 receptoragonister således inte heller ur denna synvinkel kallas prandiella. Det tydligaste exemplet på denna skillnad ses i studien av Kapitza² där behandling med Lyxumia leder till en större effekt på PPG men Victoza sänker FPG mer när man analyserar effekterna vid en testmåltid.

Studien visade att efter 28 dagars behandling med lixisenatide medförde att glukosstegringarna efter testmåltid utöver baslinjenivåerna helt uteblev medan effekterna av liraglutid var helt annorlunda.

Efter 28 dagars behandling med liraglutid kvarstår betydande glukosstegringar och en mycket signifikant skillnad bekräftades mellan de två medlen (- 129 % vs - 41 %, p <0,0001).

Vid analys av den stegring som sker vid måltid via PPG efter 2 timmar minus FPG före testmåltid så ses att denna differens före insatt behandling uppgick till 4,89 mmol/L för båda behandlingsgrupper.

Efter 28 dagars behandling var denna stegring minskad till 1,32 mmol/L för Lyxumiabehandlade patienter motsvarande en reduktion om 73 %. Motsvarande för Victoza var en sänkning om 0,08mmol/L motsvarande en sänkning om 1,6 %. Detta kan bara tolkas som att den sänkning av PPG som Victoza åstadkommer i studien (13.58 till 12.2) huvudsakligen är en del av den generella blodsockersänkningen (94 % av total sänkning). Det kan alltså inte hävdas att Victoza inte sänker PPG men det är en generell blodsockersänkning som åstadkoms och den är inte specifikt riktad till stegringen efter måltid, dvs. den är inte prandiell. Detta talar också för att olika GLP1-receptoragonister har olika effekt för olika patienter och att det inte handlar om vad som är allmänt sett bättre eller sämre.

Dessutom har den uttalade effekten av Lyxumia på postprandiell hyperglykemi konsekvent visats i hela Lyxumia's utvecklingsprogram (GetGoal) vilket täcker över sjukdomens kontinuum, med mer än 1800 patienter som genomgår en standardiserad måltidstest . De kliniska studierna visar en signifikant minskning av inte bara PPG, utan också av FPG och HbA1c vid lixisenatid behandling jämfört med placebo. Sanofi beskrivning av Lyxumia som ett "prandiellt" läkemedel är därför helt i linje med den tillgängliga bevisningen, och Novo Nordisk har inte lämnat några argument till varför denna hänvisning inte bör återopas för att styrka lixisenatide som en "prandiell" GLP-1 RA. Användning av beskrivningen "prandiell" är ett korrekt sätt att differentiera lixisenatid från liraglutid, men detta är inte ett försök att vilseleda eller att förneka liraglutids effekter på PPG som är långt mindre uttalad än PPG effekten av lixisenatid.

C. Om vetenskaplig dokumentation

Vi bifogar en sammanfattning av ett stort antal nya publikationer i vetenskapliga tidskrifter ("peer reviewed") som illustrerar den aktuella vetenskapliga diskussionen om differentiering av GLP1 receptoragonister och prandiella och icke-prandiella effekter (bilaga 1) och som också benämner Lyxumia såsom en "prandiell" GLP-1-receptoragonist. Det är alltså inte sant att det inte finns några belägg i litteraturen som stöder uttrycket "prandiell" för Lyxumia ®. Det är inte heller sant att professionen inte känner till indelningen då det idag finns många publikationer där denna differentiering görs. I synnerhet vill vi fästa uppmärksamheten på Professor Bo Ahréns review-artikel i DiabetologNytt samt nedanstående citat från vetenskapliga artiklar utkomna under 2013.

Citat Aronsson, Expert review Clinical Pharmacology:

"Modest reductions in postprandial hyperglycemia have been reported with long-acting GLP-1 RAs, but because of their non-prandial properties they have minimal impact on gastric emptying over long-term use, due to tachyphylaxis [15,19]."

"Owing to their short half-life, the effects of prandial GLP-1RAs on FPG are less pronounced than those of long-acting agents. Therefore, prandial GLP-1RAs lead to a substantial delay of gastric emptying, and a blunting of PPG excursions, consequently acting as an effective prandial therapy. The delayed gastric emptying effect makes prandial GLP-1RAs compatible for use with basal insulin [21]."

Citat Owens, Diabetes and Metabolism:

"Head-to-head comparisons between long-acting non-prandial (liraglutide once daily and exenatide once weekly) and shorter-acting prandial (exenatide twice daily and lixisenatide once daily prandial) GLP-1 RAs confirm their differential effects on fasting plasma glucose (FPG) and post-prandial glucose (PPG). Liraglutide once daily and exenatide once weekly demonstrate greater reductions in FPG but lesser impacts on PPG excursions plasma than exenatide twice daily. Prandial GLP-1 RAs have a profound effect on post-prandial glycaemia, mediated by delaying gastric emptying, which is not subject to the tachyphylaxis occurring due to the sustained elevated plasma GLP-1 concentrations after treatment with long-acting GLP-1 RAs."

"Evidence suggests that the GLP-1 RAs that predominantly target the prandial glucose excursions, such as exenatide twice daily and lixisenatide once-daily prandial, are therefore best used as combination therapy with basal insulin and will form an important new treatment option for individuals with T2DM"

"2.2. Non-prandial GLP-1 RAs: extended-release exenatide, liraglutide, albiglutide and semaglutide"

"Both the prandial (exenatide and lixisenatide once-daily prandial) and non-prandial GLP-1 RAs (liraglutide, exenatide once weekly, albiglutide and semaglutide) offer many benefits; however, there are important differences. Short-acting preparations predominantly reduce PPG as a result of a delay in gastric emptying and are not subject to tachyphylaxis due to the intermittency of exposure and thus may be defined as "prandial"."

Citat Vidal, Diabetes Management:

Table 1: Summary of the Characteristics of European Medicines Agency-approved Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists

Drug Type	Duration of Action	Mechanism of Action	Dosing	Effect on PPG	Effect on FPG
Exenatide	Short acting	Prandial, slows gastric emptying	Twice daily, before meals	Strong reduction	Modest reduction
Liraglutide	Long acting	Non-prandial, lesser effect on gastric emptying	Once daily, independent of meals	Modest reduction	Strong reduction
Lixisenatide	Short acting	Prandial, slows gastric emptying	Once a day, before meals	Strong reduction	Modest reduction

FPG = fasting plasma glucose, PPG = post-prandial glucose

"Long-lasting GLP-1 receptor agonists such as liraglutide and exenatide ER can be administered at any time of day and show elevations in plasma levels of the drug throughout the period between doses. However, their mode of action differs from the short-acting, prandial agents. While it results in a more continuous activation of the GLP-1 receptor, the effect of liraglutide on gastric emptying is short lived.⁵⁷ This is probably a result of tachyphylaxis, meaning that the effect on gastric emptying

decreases rapidly with time, owing to continuous activation of the GLP-1 receptor. A comparison of twice-daily exenatide and exenatide ER taken once weekly, showed that the former had the greater effect on gastric emptying.⁵⁴ Liraglutide has a stronger effect on FPG, which is mediated by its effect on beta cell function.^{58,59}

As a result of these differing mechanisms of action, GLP-1 receptor agonists have differing effects on PPG and FPG. A comparative study of liraglutide and exenatide found that liraglutide had a greater impact on FPG levels, while exenatide primarily affected PPG.^{43,60} Lixisenatide has demonstrated particular efficacy in lowering PPG.⁵⁰ A comparative study found that lixisenatide provided a significantly greater reduction of PPG compared with liraglutide during a standardised solid meal test (see Figure 1).⁶⁰

Sammanfattningsvis vill Sanofi Sverige anför att det finns starka vetenskapliga stöd för en differentiering av GLP1-receptoragonister i kortverkande, prandiella och långverkande, icke-prandiella. Det är vår övertygelse att denna differentiering kan leda till en ökad individualisering av behandlingen med GLP1-receptoragonister vid typ2-diabetes och där kan både Victoza och Lyxumia bidra till ökad måluppfyllelse och ökat välbefinnande för dessa patienter.

D. Kommentarer angående påståendet att Lyxumia är den enda prandiella GLP - 1 receptoragonisten som tas en gång om dagen.

Med hänvisning till er upphörandeanmaning som vi svarade på den 19 september 2013 vill Sanofi komma tillbaka till detta uttryck. Vid en snabb anblick skulle denna mening möjligen kunna tolkas som att Lyxumia är den enda prandiella GLP - 1 receptoragonisten. Som vi redan har påpekat skall inte uttrycket tolkas av läkare som att Lyxumia är det enda läkemedlet med effekter på post-prandiell hyperglykemi. Inte heller implicerar det att Victoza inte har någon effekt på PPG. Detta är inte det sätt läkarna kan förväntas förstå detta påstående utan det framgår tydligt då man läser meningen att Lyxumia är den enda av de två prandiella GLP-1 receptoragonisterna (Lyxumia och Byetta) som tas en gång om dagen. Det är viktigt för Sanofi att betona värdet av att injektionen tas en gång per dag vilket ger Lyxumia ett mervärde i differentieringen gentemot Byetta. Här bör noteras att Lyxumia och Byetta också är de GLP-1-receptoragonister som har indikation som tillägg till insulin varför det självklart är viktigt att visa Lyxumia's fördelar mot just Byetta. Vi vill också betona att aktuellt marknadsföringsmaterial inte förnekar möjligheten av att långverkande GLP - 1 receptoragonister också påverkar PPG. Klassificeringen av Lyxumia som en prandiell GLP – 1receptoragonist motsvarar de senaste medicinska rönen enligt vilka denna term inte bara återspeglar den isolerade effekten på PPG (som diskuterats ovan).

Påståendet " Lyxumia är den enda prandiella GLP - 1 receptoragonisten som tas en gång dagligen " förnekar inte Victoza begränsade effekt på PPG men återger på ett korrekt sätt den rådande vetenskapliga dokumentation där GLP - 1 receptoragonister klassas som "prandiella" eller " icke - prandiella " enligt deras dominerande verkningssätt. Bokstavligen kvalificerar ordet "endast" i denna mening de unikt kombinerade egenskaperna för Lyxumia: ett prandiellt läkemedel och den första i denna klass som administreras en gång om dagen. Därför bör uttrycket " den enda prandiella GLP - 1 receptoragonisten som tas en gång om dagen " tolkas som en helhet och inte delas upp i separata stycken utan sammanhang.

Vårt syfte är således inte att hävda att Lyxumia är den enda prandiella GLP-1 receptoragonisten eftersom exenatid (två gånger dagligen) också är en prandiell GLP - 1 receptoragonist. Likaså är vårt syfte att inte påstå att Lyxumia är den enda GLP – 1receptoragonisten som administreras en gång dagligen eftersom liraglutid är också tas en gång dagligen. Vi upprepar att detta påstående skall läsas och tolkas i sin helhet och vi anser att den överensstämmer med den tillgängliga vetenskapliga litteraturen.

Trots detta och för att för att undanröja eventuella källor till missförstånd samtycker Sanofi till att ta bort termen "enda" innan "prandiella"

E. Kommentarer till tabellen anpassat från Fineman et al.

Vad gäller den tabell ni hänvisat till tidigare utifrån Fineman et al har vi förklarat att denna tabell kan hittas - förutom sina rubriker - i Fineman studien. Sanofi är villiga att ersätta denna tabell med motsvarande tabeller från Vidal och Owens som - vilket vi har visat ovan - likställer långverkande med icke-prandiell och kortverkande med prandiell, och tydligt hänvisar till liraglutid som en "icke-prandiell GLP-1 receptoragonist".

Med vänliga hälsningar,

Sanofi-aventis AB



Louise Ludwigs
Promotional Material Officer



Sven-Olof Strömblad
Medical Advisor

¹ Nauck et al. Rapid Tachyphylaxis of the Glucagon-Like Peptide 1–Induced Deceleration of Gastric Emptying in Humans Diabetes 60:1561–1565, 2011

² Kapitza et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. Diabetes Obes Metab. 2013 Jul;15(7):642-9

PUBLISHED						
Title	Authors	Journal	Lixi defined as a prandial GLP-1	GLP-1s classified as prandial/non-prandial	Text from Manuscript	
"EFFECTS OF LIXISENATIDE ONCE DAILY ON GASTRIC EMPTYING IN TYPE 2 DIABETES – RELATIONSHIP TO POSTPRANDIAL GLYCEMIA" (primary paper)	<u>Martin Lorenz</u> , Claudia Pfeiffer, Axel Steinsträßer, Reinhard HA Becker, Hartmut Rütten, Peter Ruus, Michael Horowitz	<i>Regulatory Peptides</i>	Yes	No	"The current study evaluated the effects of lixisenatide, a new once-daily prandial GLP-1 receptor agonist for the treatment of T2DM..."	
"Mechanisms and Clinical Efficacy of Lixisenatide for the Management of Type 2 Diabetes" (Review – Difference in GLP-1s with focus on gastric Emptying effect)	<u>Michael Horowitz</u> , Christopher K. Rayner, Karen L. Jones	<i>Advances in Therapy</i>	Yes	No	"Lixisenatide is a new once-daily prandial GLP-1 receptor agonist that was approved by the European Medicines Agency in February 2013 for the management of T2DM." "Lixisenatide is a novel "short-acting" oncedaily prandial GLP-1 receptor agonist that in pharmacokinetic and pharmacodynamic studies has been demonstrated to restore the first and second-phase insulin responses, accelerate glucose disposition, and slow gastric emptying."	
"Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once"	<u>Christoph Kapitza</u> , Thomas Forst, Hans-Veit Coester, Franck	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>	Yes	No	"Lixisenatide is a new selective once-daily prandial GLP-1 receptor agonist that was approved by the European Medicines Agency in 2013 for the treatment of type 2 diabetes"	

daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin"	Poitiers, Peter Ruus, Agnès Hincelin-Méry					
"EFFECTS OF THE NEW GLP-1 RECEPTOR AGONIST LIXISENATIDE ON POSTPRANDIAL GLUCOSE AND GASTRIC EMPTYING – PRECLINICAL EVIDENCE"	<u>Ulrich Werner</u>	<i>Journal of Diabetes and Its Complications</i>	Yes	No	"Lixisenatide is a "short-acting" once-daily prandial GLP-1RA." "Lixisenatide is a once-daily prandial GLP-1RA for the treatment of T2DM"	
"Lixisenatide – A New Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonist in the Treatment of Type 2 Diabetes" (Review on GLP-1s and Unmet Need)	<u>Josep Vidal</u>	<i>European Endocrinology</i>	Yes	Yes	"Lixisenatide (LyxumiaR, Sanofi) is a once-daily prandial GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes." "Of interest, the addition of a prandial GLP-1 receptor agonist (targeting PPG) with basal insulin (targeting FPG) offers a reduced risk of hypoglycaemia compared with combined insulin regimes and may offer a new treatment paradigm for type 2 diabetes."	
"PHARMACOLOGICAL PROFILE, EFFICACY AND SAFETY OF LIXISENATIDE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS" (Review Article)	<u>Thomas Forst</u>	<i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i>	Yes	No	"This review evaluates the pharmacological and clinical profile of the once-daily prandial GLP-1 receptor agonist lixisenatide for the treatment of T2DM." "Once-daily prandial lixisenatide has been evaluated in an extensive clinical trials"	

Bilaga 1 (57/9)

					programme, in which it was shown to have a favourable safety and tolerability profile, and to effectively improve metabolic control.” “Once-daily prandial lixisenatide has been evaluated in an extensive clinical trials programme, in which it was shown to have a favourable safety and tolerability profile, and to effectively improve metabolic control.”	
DIFFERENTIAL EFFECTS OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS ON COMPONENTS OF DYSGLYCAEMIA IN INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (PPG Review article)	<u>David Owens</u>, Louis Monnier, Geremia Bolli	<i>Diabetes and Metabolism</i>	Yes	Yes	This review focuses on the classification of GLP-1s as prandial and non-prandial based on the PPG effect	
Optimizing glycemic control: Lixisenatide and basal insulin in combination therapy for the treatment of Type 2 diabetes (Review article)	<u>Ronnie Aronson</u>	<i>Expert Review of Clinical Pharmacology</i>	Yes	Yes	“Lixisenatide is one of four GLP-1 RAs clinically available, and is a once-daily prandial GLP-1RA for the treatment of T2DM.” “Lixisenatide, a once-daily prandial GLP-1 RA as an add-on to basal insulin therapy, lowers PPG levels, improves HbA1c control, and has a beneficial effect on body weight, ...” “Currently available short-acting prandial GLP-1RAs, such as exenatide and lixisenatide, predominantly lower PPG levels and insulin concentrations via retardation of gastric emptying, ...”	

ONCE-DAILY PRANDIAL LIXISENATIDE VERSUS ONCE-DAILY RAPID-ACTING INSULIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS INSUFFICIENTLY CONTROLLED WITH BASAL INSULIN: ANALYSIS OF DATA FROM FIVE RANDOMIZED, CONTROLLED TRIALS (secondary paper)	Denis Raccach; Jay Lin; Edward Wang; Maeva Germé; Riccardo Perfetti; Riccardo C. Bonadonna; Pedro de Pablos-Velasco; Ronan Roussel; Julio Rosenstock	<i>Journal of Diabetes and Its Complications</i>	Yes	No	"Lixisenatide is a once-daily prandial GLP-1 receptor agonist that is indicated for the treatment of T2DM as add-on to oral antidiabetic drugs (OADs) or basal insulin regimens" "Aims: To compare the efficacy and safety of lixisenatide, a once-daily prandial GLP-1 receptor agonist, as add-on to basal insulin (Basal+LIXI) versus once-daily rapid-acting insulin (Basal+RAI) in patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM)"	