



Legemiddelanmeldelse: GALVUS® (vildagliptin)

Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering:

Galvus (vildagliptin) er et nytt legemiddel godkjent som tilleggsbehandling – i kombinasjon med metformin, et glitazon eller et sulfonylureapreparat – ved diabetes mellitus type 2. Vildagliptin er en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hemmer tilsvarende sitagliptin (Januvia®). DPP-4 hemmere virker slik at bukspyttkjertelen stimuleres til produksjon av mer insulin og mindre glukagon, noe som bidrar til at blodsukkeret synker.

Når vildagliptin kombineres med enten metformin, pioglitazon eller glimepirid (sulfonylurea) i 24-ukers studier, reduseres markøren for blodsukkerkontroll (HbA_{1c}) med ytterligere 0,7-1,1 % poeng i forhold til det som oppnås med disse preparatene alene. Det er ikke gjort sammenlignende studier mot standard kombinasjonsbehandling, dvs mot metformin/glitazon eller metformin/sulfonylurea; slike studier er imidlertid påbegynt. Det er heller ikke gjort studier mot den første DPP-4 hemmeren (sitagliptin) som ble registrert i Norge, men effekten synes å være sammenlignbar og moderat i forhold til andre antidiabetika..

Ettersom 85 % av vildagliptin utskilles via nyrene, skal preparatet ikke brukes ved moderat til sterkt nedsatt nyrefunksjon. Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) er rapportert; derfor er maksimal enkeltdose redusert fra 100 mg til 50 mg, slik at høyeste dagsdose (100 mg) må fordeles på to doseringer. Preparatet bør ikke brukes ved nedsatt leverfunksjon, inkludert ved leverenzymverdier (ASAT, ALAT) mer enn tre ganger øvre normalgrense. Leverfunksjonstester bør gjennomføres hver tredje måned i løpet av det første behandlingsåret med Galvus, og deretter periodisk; ved vedvarende økning anbefales det at behandlingen med Galvus stoppes. Erfaring ved hjertesvikt og hos eldre over 75 år er begrenset; preparatet skal ikke brukes ved NYHA-klasse III-IV. Vildagliptin er vektnøytralt, men det synes som om kombinasjon med pioglitazon gir ødemtendens. Det anbefales å være oppmerksom på mulighet for hudlesjoner som blemmer og sår. I sum kan preparatet være komplisert å bruke pga pålagte, nødvendige kontroller og oppfølging.

Fortsatt er det diett og økt fysisk aktivitet som må ligge til grunn ved enhver diabetesbehandling. Ved fortsatt HbA_{1c} over 7 % er det faglig enighet om at metformin bør være førstevalg. Det finnes en lang rekke legemidler som kan brukes enten som tilleggsbehandling eller monoterapi, og det anbefales å følge oppdaterte nasjonale eller internasjonale retningslinjer. Utfra den begrensede erfaring som foreligger med vildagliptin (og sitagliptin), er det foreløpig ikke grunnlag for å endre behandlingsopplegget vedrørende diabetes type 2. Bivirkningsprofil og legens personlige erfaring vil ofte være avgjørende for rekkefølgen av medikamenter. God blodsukkerkontroll alene er imidlertid ikke nok til å forebygge langtidskomplikasjoner ved diabetes type 2. Det kan ofte være like viktig å inkludere antihypertensiva, statiner og acetylsalicylsyre i behandlingen (1).

Særlig overvåking:

Vildagliptin settes på overvåkningslista pga ufullstendig kjent bivirkningsprofil, med særlig fokus på leverfunksjonsforstyrrelser, kardiale bivirkninger, hudreaksjoner, angioødem (særlig i kombinasjon med ACE-hemmere), nedsatt nyrefunksjon.

(www.legemiddelverket.no/bivirk/observasjonslista.htm)

Indikasjoner

Vildagliptin er indisert til behandling av diabetes mellitus type 2:

Som peroral kombinasjonsbehandling sammen med

- *metformin* hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maksimal tolererbar dose metformin monoterapi;

- *sulfonylurea* hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maksimal tolererbar dose av sulfonylurea, og hvor metformin er uegnet på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse;

- *tiazolidindion* hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll, og hvor bruk av tiazolidindion er egnet.

Dosering

Voksne:

Ved kombinasjonsbehandling med metformin eller tiazolidindion er anbefalt daglig dose vildagliptin 50 mg x2 daglig eller 50 mg x1 kombinert med sulfonylurea. Doser over 50 mg x2 anbefales ikke. Galvus kan tas med eller utenom et måltid. Detaljer finnes i preparatomtalen (2).

Klinisk effekt:

Det kliniske fase III utprøvningsprogrammet omfattet 9 randomiserte, dobbelblinde, kontrollerte studier med til sammen ca. 5000 pasienter med diabetes type 2 (3). Inklusjonskriterium var glykosylert hemoglobin (HbA_{1c}) mellom 7,5-11 %. Den primære effektparameter var reduksjon i HbA_{1c}. Fem studier var hos medisinnåve pasienter (dvs slike som primært ikke skal ha forsøkspreparater) og omtales derfor ikke her.

Tilleggsbehandling med vildagliptin vs placebo ble gitt til pasienter som var under behandling med andre preparater, men som fortsatt hadde dårlig blodsukkerkontroll, i fire studier:

a) + metformin (n= 544), b) + pioglitazon (n= 463), c) + glimepirid (n= 515) og d) + insulin (n= 296). Gjennomsnittlig startverdi av HbA_{1c} i disse studiene var mellom 8,3 og 8,7 %.

Kombinasjonsstudiene var alle av 24 ukers varighet.

Som tilleggsbehandling til enten metformin (1,5-2 g/døgn) eller pioglitazon (30-45 mg/døgn) var vildagliptin 50 mg x2 i begge tilfeller mer effektiv enn 50 mg x1, med reduksjon av HbA_{1c} vs placebo på henholdsvis -1,1 og -0,7 % poeng (p< 0,001) med høyeste dose.

I kombinasjon med glimepirid (4 mg/døgn) førte både vildagliptin 50 mg x2 og 50 mg x1 daglig til reduksjon av HbA_{1c} med rundt -0,7 % poeng vs placebo (p< 0,001); den høyeste vildagliptindosen er derfor ikke aktuell som kombinasjon med sulfonylurea.

Tillegg av vildagliptin til pågående insulinbehandling resulterte i større reduksjon av HbA_{1c} enn kombinasjonen insulin/placebo, men effekten var for liten til å være klinisk relevant.

Monoterapi studier har vist at vildagliptin 50 mg x2 har omlag samme effekt (målt ved HbA_{1c}) som rosiglitazon 8 mg etter 24 uker, men svakere enn metformin 1 g x2 etter 1 år. Forlengelse av 1-års-studien viste at selv om effekten av vildagliptin fortsatt var dårligere enn med metformin, så taper den seg sannsynligvis ikke over tid; dette blir imidlertid undersøkt nærmere.

Pasienter som ikke kan bruke førstevalget metformin pga hjertesvikt eller nedsatt nyrefunksjon kan heller ikke bruke vildagliptin. Andre linje monoterapi med vildagliptin er derfor ikke godkjent.

Effekten av vildagliptin kan være noe nedsatt ved overvekt. Det er begrenset erfaring hos pasienter over 75 år (n=121); effekten synes å være noe redusert i denne aldersgruppen.

Virkingen hos pasienter med mild nyrefunksjonssvikt var uendret. Langtidsdata utover 24 uker for kombinasjoner av vildagliptin med enten metformin, sulfonylurea eller tiazolidindioner (glitazoner) er begrenset.

Sikkerhet og bivirkninger:

Sikkerhetsdata er samlet fra 3784 pasienter med type 2 diabetes etter mer enn 12 ukers behandling, og 274 av disse fikk monoterapi i lenger enn 1 år. Andelen pasienter som trakk seg fra kombinasjonsstudiene på grunn av bivirkninger var tilsvarende i vildagliptin- og placebogruppene (< 1 %).

Vildagliptin synes å være vektnøytral i kombinasjon med metformin eller sulfonylurea, mens vekten kan øke noe i kombinasjon med pioglitazon (vektøkning/ødemtendens er kjente bivirkninger for pioglitazon). Forekomsten av hypoglykemi (ikke alvorlig) ved vildagliptin kombinasjonsbehandling er mellom 0,6 og 1,2 %.

Forsinket magetømming, som er en kjent effekt av økt GIP- og/eller GLP-1 nivå, er ikke observert klinisk ved behandling med vildagliptin.

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) er rapportert; en ny sikkerhetsanalyse ble derfor utført. Vildagliptin viste doseavhengig, forhøyet forekomst av ASAT og/eller ASAT som var mest uttalt ved 100 mg én gang daglig. Maksimal enkeltdose ble derfor redusert fra 100 mg til 50 mg (4). Pasienter med forhøyede transaminaseverdier ved studiestart hadde større risiko for videre økning ved alle doseringer. Dette er viktig for klinisk bruk (se rammetekst).

Ettersom vildagliptin vesentlig blir utskilt gjennom nyrene, skal preparatet ikke brukes hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Det er sett hudlesjoner hos aper som fikk vildagliptin. Betydningen av dette hos mennesker er ukjent, men oppfølging av diabetespasienter som får blemmer og sår anbefales. I en nylig publisert meta-analyse av inkretiners effekt og sikkerhetsprofil (5) gjøres det videre oppmerksom på mulig overhyppighet av urinveisinfeksjoner (også med sitagliptin). Dette antyder muligheten for at inhibisjon av DPP-4 også kan skje hos immunkompetente celler (se *Farmakodynamikk*). Det er planlagt nye studier der man vil se på mulig høyere forekomst av angioødem, AV-blokk grad 1 og hjertesvikt (høyere insidens av kardiale bivirkninger hos eldre), sikkerheten ved nedsatt nyrefunksjon, samt ødemtendens i kombinasjon med pioglitazon.

Det er ikke gjort studier hos gravide. Galvus bør ikke brukes under svangerskap og amming. For detaljer, se preparatomtale/SPC (2).

Farmakodynamikk og farmakokinetikk:

Vildagliptin hemmer enzymet dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) og blokkerer dermed nedbrytningen av de to kroppsegne reguleringssubstansene glukagonlikt peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropisk polypeptid (GIP). Økt endogent nivå av disse to *inkretinene* øker både pankreasbeta- og alfacellers sensitivitet for glukose. Dette medfører forbedret glukoseavhengig insulinsekresjon og nedsatt glukagonsekresjon. DPP-4 enzymet synes å være til stede i bl.a. GI-traktus, nyrer, prostata og immunkompetente celler. Virkning på andre regulatorer enn GLP-1 og GIP kan derfor ikke utelukkes.

Absolutt biotilgjengelighet av vildagliptin ved oral dosering er 85 %; maksimal plasmakonsentrasjon nås etter 1,75-2,5 timer og eliminasjonshalveringstid er 2-3 timer. Varighet av DPP-4 inhibisjonen er > 80 % over hele doseringsintervallet ved 50 mg to ganger daglig.

Vildagliptin har lavt potensiale for interaksjoner. 85 % utskilles i urinen (vesentlig via hydrolyse i nyrene) og ca. 15 % i fæces. For mer detaljert informasjon: se preparatomtalen/SPC (2).

Legemiddelfakta

ATC-kode: A10B H02

Virkestoff: Vildagliptin

Legemiddelformer og styrker: Tabletter à 50 mg; pakninger med 90 tabletter

Legemiddelfirma: Novartis Europharm Limited, Storbritannia

Pris: 90 tabl à 50 mg: kr. 791,50

Pris per år for behandling med Galvus og alternative antidiabetika

Metformin	kr 520 – 930
Sulfonylyrea	kr 265 – 1 000
Insulin	kr 2 000 – 5 000
Pioglitazon (Actos)	kr 3 785 – 5 180
Sitagliptin (Januvia)	kr 6 270
Vildagliptin (Galvus)	kr 3 210 – 6 420
Vildagliptin + metformin (Eucreas)	kr 6 780
Rosiglitazon (Avandia)	kr 4 015 – 6 540
Pioglitazon + metformin (Competact)	kr 7 830
Rosiglitazon + metformin (Avandamet)	kr 4 830 – 8 300
Exenatid (Byetta)	kr 13 900

Dokumentasjonsgrunnlag:

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningprosedyre (CP) i EU: EPAR (European Public Assessment Report/Scientific discussion), og Preparatomtale (SPC, Summary of Product Characteristics).

Litteratur:

1. Gæde P, Pedersen O. Intensive, integrated therapy of type 2 diabetes: implications for long-term prognosis. *Diabetes* 2004; 53 (suppl. 3): 39-49.
2. Søk i [database for preparatomtale \(SPC\)](#) for Galvus
3. European Public Assessment Report (EPAR) for Galvus med [Scientific discussion](#), 2007.
4. European Public Assessment Report (EPAR) for Galvus: [Tiltak etter godkjenning](#), 2007
5. Amori RE et al. Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes. Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.

Kontaktperson:

Even Sundal, spes. indremedisin
Seniorrådgiver / Avd. for legemiddelbruk
even.sundal@legemiddelverket.no