



Legemiddelanmeldelse

JANUVIA® (sitagliptin)

Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering

Januvia (sitagliptin) er godkjent som tilleggsbehandling ved diabetes type 2 hos pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av metformin eller tiazolidindioner (pioglitazon og rosiglitazon i Norge) kombinert med diett og økt fysisk aktivitet. Sitagliptin hemmer enzymet dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), og blokkerer dermed nedbrytningen av de to kroppsegne regulerings-substansene glukagon-lignende peptid-1 (GLP-1) og glukose-avhengig insulinotrop polypeptid (GIP). Disse to peptidene stimulerer insulin- og hemmer glukagon-sekresjonen i bukspyttkjertelen, og senker på denne måten blodsukkeret.

Effekten er vurdert ved hjelp av markøren glykosylert hemoglobin (HbA_{1c}), som er forhøyet hos diabetikere. Reduksjon av denne markøren var primært endepunkt i alle studiene.

Sitagliptin har vært undersøkt som enkeltbehandling, som tillegg til metformin eller pioglitazon, samt i kombinasjonsbehandling hvor metformin/sitagliptin ble sammenlignet med metformin/sulfonylurea. I sistnevnte studie ble sulfonylurea (glipizid) imidlertid ikke optimalt dosert, noe som er en svakhet med dokumentasjonen. Relativt få eldre deltok i studiene, og det foreligger ikke data fra pasienter under 18 år. Maksimal behandlingstid var ett år.

Både alene og som kombinasjonsbehandling reduserer sitagliptin HbA_{1c} med mellom 0,5 og 0,9 %-poeng i forhold til placebo. Dette er moderat sammenlignet med andre antidiabetika.

Dersom diett og økt fysisk aktivitet ikke fører til målet (HbA_{1c} < 7 %), er det faglig enighet om at metformin bør være første medikamentvalg. Det finnes en lang rekke legemidler som kan brukes enten som tilleggsbehandling eller monoterapi, og det anbefales å følge oppdaterte nasjonale eller internasjonale retningslinjer. Ut fra den begrensede erfaring som foreligger med sitagliptin, er det foreløpig ikke grunnlag for å endre behandlingsopplegget vedrørende diabetes type 2. Bivirkingsprofil og legens personlige erfaring vil ofte være avgjørende for rekkefølgen av medikamenter.

Sitagliptin skilles hovedsakelig (79 %) uendret ut i urinen. Dette betyr at plasmakonsentrasjonen øker ved nyresvikt. Det anbefales foreløpig ikke å gi sitagliptin til pasienter med moderat eller alvorlig nyresvikt.

Særlig overvåking

Siden sitagliptin er den første DPP-4 hemmeren som markedsføres, er preparatet under særlig overvåking, med særlig fokus på mulig overhyppighet av infeksjoner, gastrointestinale forstyrrelser, neurotoksisitet, myopati og hudreaksjoner. Januvia kommer på overvåkningslisten.

Indikasjon

- Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll i kombinasjon med metformin, når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 hvor bruk av en PPAR γ -agonist (f.eks tiazolidindion) er hensiktsmessig, er Januvia indisert i kombinasjon med PPAR γ -agonisten når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med PPAR γ -agonisten alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.



Dosering (iht. preparatomtalen): 100 mg én gang daglig, med eller uten mat. Dosen av metformin eller PPAR γ -agonisten bør opprettholdes, og sitagliptin bør gis samtidig.

Klinisk effekt

Den kliniske dokumentasjonen utgjøres av 4 fase II- og 5 fase III-studier (1). Studiedeltagerne var pasienter med type 2 diabetes i alderen 18-78 år og av begge kjønn. Uavhengig av forbehandling (bare diett eller diett/orale antidiabetika), ble pasientene først inkludert i en 13-ukers diett/aktivitets-periode, hvor orale antidiabetika ble seponert i monoterapi-studiene før randomisering. Bare de som da hadde HbA_{1c} mellom ≥ 7 og ≤ 10 % ble inkludert i utprøvningsprogrammet. I alle fase III-studiene (både mono- og kombinasjonsterapi) var HbA_{1c} primært endepunkt. Manglende data ble i alle studiene håndtert etter prinsippet ”last observation carried forward” (LOCF).

Basert på resultatene fra fase II monoterapi-studiene (*P010*, *P014*, *P010X1*, *P014X1*) ble sannsynlig optimal dosering (100 mg én gang daglig) definert. To av fase III-studiene (*P021VI* og *P023VI*) testet også 200 mg x1 daglig, som imidlertid ikke ga noen tilleggseffekt. I to studier av 24 ukers varighet ble tilleggsbehandling med sitagliptin 100 mg undersøkt hos pasienter som hadde utilstrekkelig effekt av metformin (*P020VI*) respektive pioglitazon (*P019*) alene. Sitagliptin i tillegg til metformin førte til gjennomsnittlig reduksjon av HbA_{1c} med 0,7 % poeng ($p < 0,001$). Også tillegg av sitagliptin til pioglitazon resulterte i signifikant reduksjon, 0,88 % poeng ($p < 0,001$), men her var tillegg av placebo også tilsynelatende virksomt (0,18 % poeng; $p = 0,017$). Sannsynlig forklaring er at optimal pioglitazon-effekt ennå ikke var nådd ved randomisering, noe som er en svakhet med studien. Målinger av fastende blodsukker stadfestet virkningen av sitagliptin i alle fase III-studiene.

Videre er det utført en aktivt sammenlignende, ”non-inferiority” studie (*P024VI*) av ett års varighet, hvor 1172 pasienter som hadde utilstrekkelig glykemisk kontroll med ≥ 1500 mg metformin alene, ble randomisert til tilleggsbehandling med enten sitagliptin 100 mg eller glipizid (= sulfonylurea) 5-20 mg (gj.snitt 10,6). Gjennomsnittlige parametere ved studiestart var: alder 57 år, diabetes av 6 års varighet, BMI 31, HbA_{1c} 7,7 %, fastende blodsukker 9,2 mmol/L. Bare 793 pasienter fullførte studien; flere på sitagliptin (15 %) enn på glipizid (10 %) var drop-outs, enten pga utilstrekkelig effekt eller manglende kontroller. I løpet av 12 uker falt HbA_{1c} med maksimal effekt etter 30 uker (fordel for glipizid), men ved studieslutt var effekten lik for begge grupper: reduksjon av HbA_{1c} med 0,67 % poeng (95 % CI; 0,59-0,75). En subgruppeanalyse viste at jo høyere HbA_{1c} var i utgangspunktet, desto bedre effekt hadde begge preparatene. ”Non-inferiority” til sulfonylurea ble imidlertid ikke dokumentert, etter som protokollen ikke tillot optimal glipizid-dosering. Denne studien viste også vektreduksjon på 1,5 kg hos sitagliptin-behandlede pasienter vs vektøkning på 1,1 kg hos de som fikk glipizid ($p < 0,001$). I de andre refererte studiene var vektøstapet mindre entydig, men disse hadde også kortere varighet (12-24 uker).

Sikkerhet og bivirkninger

Sikkerhetsprofilen er basert på 561 forsøkspersoner i fase I-studiene (dosering opp til 800 mg) og 3832 pasienter fase II/III-studiene (590 pas. < 100 mg/die; 2786 med 100 mg/die og 456 pas. med 200 mg/die). Sitagliptin-behandling var assosiert med noe økt insidens av infeksjoner samt gastrointestinale-, muskel/skjelett-, CNS- og hudsymptomer; disse blir vurdert som potensielt medikamentrelaterte, og er inkludert i en risikohåndteringsplan etter markedsføring. Selv om DPP-4 (RNA-ekspresjon) er til stede i en rekke vev og organer, f.eks i GI-traktus, nyrer, prostata og i immunkompetente celler, tyder farmakodynamiske undersøkelser på at det bare er GLP-1 og GIP som er naturlige substrater.



Potensielt fordelaktig for sitagliptin er sannsynlig mindre risiko for hypoglykemi og vektøkning enn glipizid (sulfonylurea). Ved kombinasjon med metformin var det lett overhyppighet av gastrointestinale-(3,0 %) og CNS-(1,5 %) bivirkninger enn ved metformin alene (1,7 % respektive 0,8 %), og ved kombinasjon med pioglitazon var det hyppigere perifere ødemer enn ved sistnevnte alene (4,0 % vs 2,8 %). Ved sistnevnte kombinasjonsbehandling bør derfor ev. kardiovaskulær risiko tas i mente. Laboratorieverdier var på samme nivå som ved komperatorer.

Sitagliptin 25-50 mg (n=65) er også sammenlignet med placebo (n=15) hos pasienter med moderat til alvorlig nyresvikt (inkludert dialysepasienter) som hadde inadekvat blodsukkerkontroll med diett eller diett/insulin (*studie P028V1*): behandlingen ble godt tolerert, og var forbundet med både lavere HbA_{1c} og fastende blodsukker etter 12 uker. Men på grunn av økt insidens av kardiale bivirkninger og flere dødsfall i denne studien, er sitagliptin ikke indisert hos slike pasienter. I det kliniske utprøvningsprogrammet for øvrig er det observert *færre* dødsfall med sitagliptin (0,26 %) enn i de andre behandlingsgruppene (0,38 %). Grunnet manglende humane data, skal sitagliptin ikke brukes av gravide.

Farmakodynamikk og farmakokinetikk

I tillegg til opplysninger i preparatomtalen kan det anføres at det ved moderat og alvorlig nyresvikt bør tas hensyn til samtidig behandling med hemmere av CYP3A4 (og ev CYP2C8), samt legemidler som påvirker nyrefunksjonen (for eks ACE-hemmere), ettersom ca 79 % sitagliptin utskilles uforandret i urinen. Ved vanlige doser synes ikke sitagliptin å føre til endringer av QT_c i EKG.

Sitagliptin endrer ikke kinetikken til metformin, glyburid, rosiglitazon, simvastatin eller orale antikontraseptiva, mens C_{max} for digoxin kan øke med ca. 20 %. Samtidig behandling med ciklosporin kan øke sitagliptin C_{max} og AUC i vesentlig grad gjennom økt intestinal absorpsjon, mens metformin ikke har effekt på kinetikken. Sitagliptin skilles også ut i morsmelk.

Legemiddelfakta

ATC-kode: A10B H01

Virkestoff: Sitagliptin

Legemiddelformer og styrker: Filmdrasjerte tabletter à 100 mg

Legemiddelfirma: Merck Sharp & Dohme Ltd., UK

Pris: kostnad per pasient per år er ca. 6 300 kr.

Pakningspriser finnes på: <http://www.legemiddelverket.no/pia>

Dokumentasjonsgrunnlag

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

Litteratur

1) European Public Assessment Report (EPAR), Scientific discussion:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/januvia/H-722-en6.pdf>, EMEA 2007

2) Preparomtale (SPC):

http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame_1548.aspx

Kontaktperson

Even Sundal, spes. indremedisin - seniorrådgiver/Avd. for legemiddelbruk