



Legemiddelansøknad:

Desember 2009

JANUVIA (sitagliptin) – utvidet bruksområde som monoterapi mot diabetes type 2**Legemiddelverkets sammenfatning**

Januvia (sitagliptin) ble første gang godkjent som tilleggsbehandling ved diabetes type 2 hos pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av metformin eller et tiazolidindion (rosiglitazon eller pioglitazon), kombinert med diett og økt fysisk aktivitet. Senere ble sitagliptin godkjent i fast kombinasjon med metformin (Janumet) og som trippelkombinasjon (Janumet + sulfonylurea). Godkjent bruk av sitagliptin er nå blitt utvidet til også å omfatte følgende bruksområder: monoterapi; kombinasjon med sulfonylurea; kombinasjon med et tiazolidindion + metformin; tillegg til insulin (med eller uten metformin). Også de nye indikasjonene forutsetter at diett og økt fysisk aktivitet ikke er tilstrekkelig for tilfredsstillende kontroll. Virkemekanismen for sitagliptin er summarisk forklart under *Farmakodynamikk* på siste side.

Basert på én hovedstudie over 24 uker er monoterapi med sitagliptin 100 mg/die funnet å ikke være dårligere enn metformin 1000 mg x2. Den relativt lave gjennomsnittlige startverdien for blodsukkermarkøren HbA_{1c} i denne studien (7,2 %) og den korte studievarigheten gjør det vanskelig å generalisere resultatene. I en tidligere studie over 54 uker er det funnet at hos pasienter med gjennomsnittlig HbA_{1c} startverdi på 8,7 % hadde sitagliptin 100 mg daglig ikke dårligere virkning enn metformin 500 mg x2 men dårligere enn metformin 1000 mg x2.

Selv om sitagliptin altså synes å ha dårligere effekt enn metformin, er preparatet et alternativ til sulfonylurea for pasienter som er plaget med hypoglykemi og/eller overvekt. I henhold til nasjonale, faglige retningslinjer for diabetes, [Helsedirektoratet 2009](#), er monoterapi med metformin fortsatt førstevalg hos pasienter som har behov for behandling i tillegg til diett og økt fysisk aktivitet.

De andre indikasjonsutvidelsene omtales ikke i denne anmeldelsen, men virkningen på hovedparameter HbA_{1c} var som følger: sitagliptin i kombinasjon med glimepirid alene eller i kombinasjon med glimepirid og metformin hadde moderat effekt, spesielt hvis den bare ble kombinert med glimepirid; tillegg av sitagliptin til kombinasjonen metformin/rosiglitazon var bedre enn med tillegg av placebo; tillegg av sitagliptin til pasienter med utilstrekkelig respons på insulin alene var signifikant bedre enn med tillegg av placebo. Det ble ikke observert nye, hittil ukjente bivirkninger i disse studiene.

Januvia og Janumet står allerede på [Legemiddelverkets overvåkingsliste for bivirkninger](#), og uventede og ukjente bivirkninger, inkludert pankreatitt, bes meldt til RELIS.

Godkjente indikasjoner (1):

Monoterapi: hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med diett og fysisk aktivitet alene og metformin er uhensiktsmessig på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.

Som oral kombinasjonsbehandling med: *metformin* når diett og fysisk aktivitet sammen med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, eller *sulfonylurea* når diett og fysisk aktivitet sammen med høyeste tolererte dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er uhensiktsmessig på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.

Som oral trippelbehandling i kombinasjon med: *sulfonylurea* og *metformin* når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse preparatene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, eller *PPAR γ -agonist* og *metformin* når bruk av PPAR γ -agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse preparatene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

I tillegg til insulin (med eller uten metformin) når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Dosering

Dosen av Januvia er 100 mg én gang daglig. Når Januvia brukes i kombinasjon med metformin og/eller en PPAR γ -agonist, bør dosen av metformin og/eller PPAR γ -agonisten opprettholdes. Når Januvia brukes i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes. For videre detaljer: se preparatomtalen (1).

Klinisk effekt (2)

Godkjenningen av indikasjonsutvidelsen til monoterapi var basert på en multisenter, dobbelblind, randomisert parallellgruppe, studie av 24 ukers varighet. Monoterapi med sitagliptin 100 mg daglig ble sammenlignet med metformin 2000 mg/die hos pasienter med diabetes mellitus type 2 som ikke hadde oppnådd glykemisk kontroll med diet og fysisk aktivitet alene. **Primær effektparameter** var reduksjon i glykosylert hemoglobin (HbA_{1c}) etter 24 ukers behandling. Forskjellen i HbA_{1c}-reduksjon skulle være mindre enn 0,4 prosentpoeng (%poeng) for at sitagliptin ikke skulle være statistisk signifikant dårligere enn metformin ("non-inferiority" design). **Sekundære endepunkter** var bl.a. fastende blodsukker og andel pasienter som nådde behandlingsmålet. Pasientene skulle også vise tilsvarende god toleranse for sitagliptin som for metformin. **Ved inklusjon** var HbA_{1c} mindre enn 9,0 % og større enn 6,5 %. Pasientene var fra 18-78 år, og hadde tidligere ikke brukt perorale antidiabetika eller senest for mer enn 4 md. siden. Samtidig behandling med lipidsenkende og/eller antihypertensive midler samt eventuell hormonsubstitusjon var tillatt. Randomiseringen var 1:1 til enten startdose metformin 500 mg x1, økende med 500 mg ukentlig til 1000 mg x2 etter 5 uker (med mulighet for reduksjon igjen til minimum 1000 mg x1) eller sitagliptin 100 mg daglig fra start til slutt. Metformingruppen ble analysert samlet uansett hvilken dose som var blitt brukt.

Til sammen 1050 pasienter (gjennomsnittlig 56 år; 46 % menn) ble randomisert og 1009 fullførte studien. Gjennomsnittlig var varighet av diabetes 2,4 år og HbA_{1c} 7,2 % (42 % < 7,0 og 17 % \geq 8,0). Av pasientene behandlet med sitagliptin hadde 5,7 % tidligere brukt andre perorale antidiabetika vs 5,0 % i metformingruppen (oftest metformin; 3,5 % i begge grupper). Noen flere pasienter behandlet med sitagliptin enn metformin (1,9 % vs 0,6 %) trakk seg fra studien grunnet effektmangel, mens forholdet var omvendt mht. bivirkninger (1,7 % vs 3,6 %). Hele 96,4 % av pasientene i metformingruppen ble titrert opp til maksimal dose (2000 mg/die) i løpet av studien, og 88 % brukte denne dosen den siste uken.

I løpet av 24 ukers behandling (per protokoll analyse, n=894) sank HbA_{1c} fra 7,22 til 6,80 (-0,42) med sitagliptin vs fra 7,25 til 6,68 (-0,57) med metformin. Forskjellen mellom preparatene var 0,14 %poeng (95% KI 0,06-0,21) til fordel for metformin. Hos alle som fullførte (n=1009) var forskjellen i HbA_{1c} på 0,18 %poeng (95% KI 0,10-0,25). Effekten for begge preparater var bedre ved høyere startverdier av HbA_{1c}.

Andelen per protokoll-pasienter som oppnådde HbA_{1c} < 6,5 % med sitagliptin var 33,6 % vs 39,2 % med metformin. Tilsvarende andeler for HbA_{1c} < 7,0 % var 68,8 % vs 75,9 %.

Trenden til forskjell i virkning mellom sitagliptin og metformin var konsistent i flere subgrupper, dvs uavhengig av kjønn, alder, etnisk bakgrunn, BMI og varigheten av diabetes.

Angående fastende blodsukker i per protokoll-populasjonen etter 24 uker, viste begge grupper samme trend: langsom reduksjon de første 6 uker, deretter relativt stabilt; numerisk var reduksjonen større med metformin.

I en tidligere studie over 54 uker (P036) er det vist at hos pasienter med gjennomsnittlig HbA_{1c} 8,7 %, har sitagliptin 100 mg tilsvarende virkning som metformin 500 mg x2, men dårligere enn metformin 1000 mg x2.

Angående de tre øvrige, nye indikasjonene henvises til referansene 3, 4 og 5.

Sikkerhet og bivirkninger

Insidensen av bivirkninger og pasienter som avbrøt studien vises i tabellen:

	Sitagliptin		Metformin	
	n	%	n	%
Pasientpopulasjon	528		522	
med én eller flere bivirkninger	198	37,5	215	41,2
- medisinerrelatert (iht utprøvende lege)	31	5,9	87	16,7
- alvorlige bivirkninger	10	1,9	8	1,5
- hvorav medisinerrelaterte	1	0,2	0	0,0
- antall pasienter som døde	1	0,2	0	0,0
- antall som avbrøt studien pga bivirkninger	9	1,7	19	3,6
- hvorav medisinerrelaterte	3	0,6	12	2,3
- antall som avbrøt studien pga alvorlige bivirkninger	3	0,6	3	0,6
- hvorav medisinerrelaterte	1	0,2	0	0,0

Både insidensen av medisinerrelaterte, uønskede hendelser og antall pasienter som avbrøt studien på grunn av slike, var høyere med metformin enn med sitagliptin. Statistisk signifikant forskjell mht. organspesifikk bivirkningsprofil ble påvist med fordel for sitagliptin i to organklasser: -9,1 % for gastrointestinale plager (95 % KI -13,0, -4,7) og -3,3 % for lunger/thorax (95 % KI -5,7, -1,1). Spesielt lavere insidens for metformin ble observert for diaré ($p < 0,001$) og kvalme ($p = 0,032$). Dødsfallet i sitagliptingruppen var grunnet lungekarsinom, og ikke relatert til behandlingen.

Bivirkninger som var numerisk høyere med sitagliptin enn metformin var hypertensjon, treg mave, smerter i ekstremitetene og svimmelhet. Disse var moderate og av forbigående natur. Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av hypoglykemi mellom de to behandlingene, eller i andre biokjemiske parametre. Vekttapet etter 24 uker var 0,6 kg med sitagliptin og 1,9 kg med metformin (ikke statistisk analysert).

Etter markedsføring er flere tilfeller av pankreatitt ved bruk av sitagliptin blitt rapportert. Denne potensielle bivirkningen vil bli oppført under pkt. 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler) i preparatomtalen.

Farmakodynamikk og farmakokinetikk

Sitagliptin hemmer enzymet dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) og virker ved å blokkere dette enzymets nedbryting av inkretinhormonene glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotrop peptid (GIP). Disse to hormonene frigjøres i tarmveggen etter måltidene og stimulerer bukspyttkjertelen (pankreas) til å produsere mer insulin. I tillegg senker GLP-1 også utskillelsen av glukagon. Resultatet blir at blodsukkeret synker. Ved å kombinere sitagliptin med preparater som har andre virkemekanismer øker den blodsukkersenkende virkningen.

For *farmakokinetikk*: se preparatomtalen (1).

Legemiddelfakta:

ATC-kode: A10B H01

Virkestoff: Sitagliptin

Legemiddelformer og styrker: Film-drasjerte tabletter à 100 mg

Legemiddelfirma: Merck Sharp & Dohme Ltd., UK

Pris: 28 stk. á 100 mg kr 460,50. 98 stk. á 100 mg, kr 1524,30

Prissammenligning over antidiabetiske midler – anslagsvis årskostnader

- basert på gjennomsnittlig dose, største pakning og laveste pris av de preparatene det er flere av –

Gruppe	Virkestoff	Preparatnavn	Årskostnad (kr)
Biguanid	Metformin	Flere	520 - 930
Sulfonylurea	Glimepirid	Flere	265 - 1 000
Tiazolidindion (glitazon)	Rosiglitazon	Avandia	3 998 - 6 238
	Pioglitazon	Actos	3 785 - 5 132
i kombinasjon med metformin	Rosiglitazon + metformin	Avandamet	3 920-6 043
	Pioglitazon+ metformin	Competact	7 773
Dipeptidylpeptidase (DPP) 4-hemmere	Sitagliptin	Januvia	5 677
	Vildagliptin	Galvus	5 134
	Saksagliptin	Onglyza	5 822
i kombinasjon med metformin	Sitagliptin+ metformin	Janumet	5 677
	Vildagliptin+ metformin	Eucreas	5 548 – 5 821
Glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)	Exenatid	Byetta	13 799
	Liraglutid	Victoza	13 198
Human insulin, middels lang virketid	Insulin	Flere	2 000 - 5 000

Dokumentasjonsgrunnlag:

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningprosedyre (CP) i EU.

Litteratur:

1. [Preparatomtale for Januvia](#)
2. Offentlig utredningsrapport ([European Public Assessment Report \(EPAR\)](#)) for Januvia som monoterapi, 2009
3. Offentlig utredningsrapport ([EPAR](#)) for Januvia i kombinasjon med sulfonylurea, 2008
4. Offentlig utredningsrapport ([EPAR](#)) for Januvia i kombinasjon med metformin/PPAR γ , 2008
5. Offentlig utredningsrapport ([EPAR](#)) for Januvia i kombinasjon med insulin, 2009

Kontaktperson:

Even.Sundal@legemiddelverket.no

spes. indremedisin

Seniorrådgiver / Avd. for legemiddelinformasjon