



Legemiddelanmeldelse:

Januar 2010

ONGLYZA (saksagliptin) – mot diabetes type 2**Legemiddelverkets sammenfatning**

Onglyza (saksagliptin) er et nytt legemiddel til behandling av voksne ved diabetes type 2, i kombinasjon med metformin, sulfonylurea eller tiazolidindion. Saksagliptin er en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer tilsvarende sitagliptin (Januvia) og vildagliptin (Galvus).

DPP-4-hemmere virker slik at bukspyttkjertelen stimuleres til produksjon av mer insulin og mindre glukagon, noe som bidrar til at blodsukkeret synker. Saksagliptin reduserer blodsukker som er høyt, men påvirker ikke blodsukker som er lavt.

I kombinasjon med metformin, sulfonylurea eller tiazolidindion, gir saksagliptin en moderat tilleggsreduksjon i blodsukkermarkøren HbA_{1c} på 0,6-0,8 % poeng. Indirekte sammenligninger av monoterapibehandling viser tilsvarende effekt som for de andre godkjente DPP-4-hemmerne. Preliminære data indikerer også at når saksagliptin legges til metformin, er reduksjon i HbA_{1c} ikke vesentlig dårligere enn når sitagliptin blir lagt til metformin.

Saksagliptin ga ingen klinisk relevante endringer i vekt eller i lipidverdier.

En svakhet med dokumentasjonen er at tilleggsbehandling med saksagliptin pluss metformin ikke er sammenlignet med den mest vanlig brukte kombinasjonen, metformin pluss sulfonylurea, men en slik studie pågår.

Infeksjoner, oppkast og hodepine er de mest vanlige bivirkningene. Da det er sett hudlesjoner hos aper, bør leger være oppmerksom på mulighet for hudreaksjoner også hos mennesker.

I kombinasjon med tiazolidindion (TZD) er økt forekomst av perifere ødemer vanlig. Ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea er det sett økt forekomst av hypoglykemi, og en reduksjon av sulfonylureadosen bør vurderes før start av kombinasjonsbehandling med saksagliptin.

Saksagliptin anbefales ikke brukt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon og ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det er begrenset erfaring ved hjertesvikt og hos eldre over 75 år og preparatet bør brukes med forsiktighet hos disse gruppene.

I henhold til nasjonale, faglige retningslinjer for diabetes, Helsedirektoratet 2009, vil tilleggsbehandling med saksagliptin plasseres på samme nivå i behandlingsrekkefølgen som sitagliptin og vildagliptin (DPP-4-hemmere) (1).

Særlig overvåking: Saksagliptin settes på [overvåkningslista](#) pga. ufullstendig klarlagt bivirkningsprofil. Fokus er særlig på hudreaksjoner og mulig påvirkning av immunsystemet, som synes å være en klasseeffekt for DPP-4-hemmer.

Godkjente indikasjoner (1):**Tilleggsbehandling**

Onglyza er indisert til voksne pasienter med diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll:

- i kombinasjon med metformin når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- i kombinasjon med et sulfonylureapreparat når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er vurdert som uhensiktsmessig behandling.
- i kombinasjon med et tiazolidindion når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med et tiazolidindion alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når et tiazolidindion er vurdert som hensiktsmessig behandling.

Dosering

Anbefalt dose Onglyza er 5 mg én gang daglig som tilleggsbehandling med metformin, et tiazolindion eller et sulfonylureapreparat. Detaljer finnes i preparatomtalen (1).

Klinisk effekt

Saksagliptin er sammenlignet med placebo som tilleggsbehandling til metformin, sulfonylurea (SU) eller tiazolindion (TZD). I tillegg foreligger preliminare data fra en aktiv kontrollert studie hvor metformin pluss saksagliptin er sammenlignet med metformin pluss sitagliptin (Januvia). Saksagliptin monoterapi er også studert i to placebokontrollerte studier og i en studie hvor initial kombinasjonsbehandling med metformin pluss saksagliptin ble sammenlignet med metformin- og saksagliptin monoterapi. Monoterapibehandling med saksagliptin er ikke søkt. Disse studiene inkluderte rundt 4939 pasienter hvorav 3420 fikk saksagliptin (ITT populasjon). **Primært endepunkt** i alle studiene var endring i glykosylert hemoglobin (HbA_{1c}) etter 24 ukers behandling (18 uker for den aktivt kontrollerte studien). **Sekundære endepunkter** var bl.a. fastende plasma glukose, postprandial glukose, andel pasienter som oppnådde HbA_{1c} < 7 %, lipidverdier og vektendringer. **Inkluderte pasienter** med type 2 diabetes var i alderen 18 – 77 år og av begge kjønn. HbA_{1c} ved inklusjon varierte mellom 7,0 og 10,5 % for de placebokontrollerte, mellom 8,0 og 12 % for initial kombinasjonsstudien, og mellom 6,5 og 10 % for den aktivt kontrollerte. Pasientenes kroppsmasseindeks (KMI) var i snitt mellom 29 og 32 kg/m².

Både 2,5, 5 og 10 mg saksagliptin daglig har vært studert. Nærmere detaljer om studiene finnes i den offentlige utredningsrapporten (2,3). Som tilleggsbehandling hadde 5 og 10 mg tilsvarende effekt, og begge dosene bedre effekt enn 2,5 mg. Styrken 5 mg daglig ble vurdert å ha best nytte/risiko-profil og ble brukt i hovedstudiene.

Effekten på HbA_{1c} av Onglyza 5 mg daglig som tilleggsbehandling

Saksagliptin som tilleggsbehandling:	Gjennomsnittlig baseline HbA _{1c} (%)	Gjennomsnittlig endring ² fra baseline HbA _{1c} (%) ved uke 24	Placebokorrigert gjennomsnittlig endring i HbA _{1c} (%) ved uke 24 (95 % KI)
til metformin (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ³
til SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) ³
til TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) ³

n=Randomiserte pasienter (primær effekt; "intention-to-treat" analyse).

1) Placebogruppen ble opptitrert med glibenklamid fra 7,5 til 15 mg total daglig dose.

2) Gjennomsnittlig endring fra baseline justert for baseline verdi (ANCOVA).

3) p<0,0001 sammenlignet med placebo.

Sammenlignet med placebo ga saksagliptin en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i både fastende- og postprandial plasmaglukose. Prosentandel pasienter som oppnådde et behandlingsmål på HbA_{1c} < 7 % var også signifikant høyere.

I studiene ga saksagliptin ingen klinisk relevante endringer i vekt eller i lipidverdier

Når det gjelder initial kombinasjonsbehandling med metformin og saksagliptin vurderte EUs vitenskapelige komité for humane legemidler (CHMP) at oppstart av medikamentell behandling med kun ett legemiddel, for så å legge til et nytt ved behov er et bedre alternativ enn å begynne behandling med to orale antidiabetika samtidig. Dette er også i tråd med gjeldende europeiske og nasjonale retningslinjer. I den aktuelle studien oppnådde mer enn 40 % behandlingsmålet på HbA_{1c} < 7 % med kun metformin. Søker valgte å trekke søknaden om godkjenning for denne indikasjonen i løpet av prosedyren.

Monoterapibehandling med saksagliptin ga bedring i HbA_{1c} tilsvarende tidligere godkjente DPP-4-hemmerne.

Preliminære data indikerer at når saksagliptin legges til metformin, er reduksjon i HbA_{1c} ikke dårligere enn når sitagliptin blir lagt til metformin.

Det er begrensede langtidsdata, men studier pågår og vil gi mer informasjon om varigheten av saksagliptins effekt.

Sikkerhet og bivirkninger

I sikkerhetsvurdering av preparatet er det blitt lagt spesielt vekt på bivirkninger assosiert med andre DPP4-hemmere. Disse omfatter økt forekomst av infeksjoner, gastrointestinal toksisitet, hypersensitivitetsreaksjoner, nedgang i lymfocytall, lokalisert ødem (særlig i kombinasjon med TZD). Nedgang i lymfocyt-tall kunne ikke relateres til økt forekomst av infeksjoner.

Infeksjoner var den hyppigste observerte bivirkningen for saksagliptin. Oppkast og hodepine var også vanlige bivirkninger. I kombinasjon med tiazolidinedion (TZD) er økt forekomst av perifere ødemer vanlig. Ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea er det sett økt forekomst av hypoglykemi, og en reduksjon av sulfonylureadosen bør vurderes før start av kombinasjonsbehandling med saksagliptin.

Tilsvarende som for andre DPP-4-hemmere er det sett hudlesjoner hos aper som fikk saksagliptin. Dette er ikke sett i kliniske studier og betydningen for mennesker er ukjent. Tatt i betraktning erfaringen fra andre DPP-4-hemmere og den begrensede erfaringen med saksagliptin, anbefales nøye oppfølging av diabetespasienter som får blemmer, sår eller hudutslett. Bivirkninger som er vurdert som potensielt medikamentrelaterte, inkluderes i en risikohåndteringsplan etter markedsføring.

En Cochrane-oppsummering fra 2008 antyder at påvirkning av immunsystemet er en klasse-effekt for DPP-4-hemmer (5). Dette vil bli undersøkt i flere oppfølgingsstudier for saksagliptin.

Saksagliptin skal brukes med forsiktighet hos pasienter over 75 år og anbefales ikke brukt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, på grunn av begrenset erfaring i disse pasientgruppene. En klinisk studie hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon pågår, og vil gi mer informasjon om nytte/risiko hos disse.

Når det gjelder kardiovaskulær sikkerhet, er det begrenset erfaring hos pasienter i NYHA-klasse I-II, og ingen klinisk erfaring i NYHA-klasse III-IV. Det er derfor anbefalt å utvise forsiktighet ved behandling av pasienter med ulik grad av hjertesvikt.

Det er ikke gjort studier hos gravide og ammende, og bruk hos slike pasienter må nøye vurderes. For detaljer, se preparatomtale (1).

Legemiddelfakta

ATC-kode: Dipeptidylpeptidase-4- (DPP-4-) hemmer *A10B H03*

Virkestoff: Saksagliptin

Legemiddelformer og styrker: Filmdrasjert tablett, 5 mg.

Legemiddelfirma: "Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG"

Pris:

Pristabell: 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	3998 - 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	5548 - 5821
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

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

Litteratur

- 1 Diabetes: Forebygging, diagnostikk og behandling. Nasjonale faglige retningslinjer. IS-1674. Helsedirektoratet 2009
- 2 [Onglyza, norsk preparatomtale, SPC](#)
- 3 [Offentlig utredningsrapport \(European Public Assessment Report \(EPAR\)\) for Onglyza, 2009](#)
- 4 [Offentlig sammendrag for allmennheten, engelsk](#)
- 5 Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.

Kontaktpersoner:

Torny Kaasbøll
 Seniorrådgiver, cand.pharm.
torny.kaasboll@egemiddelverket.no
 Avdeling for legemiddelutredning

Aina Øvrebust
 Forsker, cand.pharm.
aina.ovrebust@legemiddelverket.no
 Avdeling for legemiddelutredning.