

Ertugliflozin – inhibitor SGLT2

MUDr. Eva Račická

Diabetologická a interní ambulance Ostrava

Inhibitory sodíko-glukózových kotransportérů (SGLTi) jsou důležitou nejnovější terapeutickou strategií v léčbě diabetes mellitus 2. typu. Ertugliflozin je nový vysoce selektivní a reverzibilní inhibitor sodík-glukózového transportéru 2 (SGLT2). Tento transportér je zodpovědný za renální reabsorpci glukózy. Tímto mechanismem ertugliflozin zvýší exkreci glukózy ledvinami, což vede k poklesu glykemie a zlepšení kompenzace diabetu bez rizika hypoglykemie. Jde o mechanismus účinku nezávislý na působení inzulínu. Ertugliflozin byl schválen Evropskou Medicínskou agenturou (EMA) pro léčbu diabetes mellitus typ 2 v Evropě v březnu 2018. Je schválen pro použití v monoterapii a jako přídatná léčba k dalším antidiabetikům. V článku je shrnutí poznatků o mechanismu působení, klinické účinnosti a bezpečnosti léku.

Klíčová slova: inhibice SGLT2, diabetes mellitus 2. typu, ertugliflozin, kompenzace diabetu.

Ertugliflozin – SGLT2 inhibitor

Sodium-glucose transporter 2 inhibitors (SGLT2i) are the most recent therapeutic strategy in the treatment of type2 diabetes mellitus. Ertugliflozin is the new highly selective and reversible SGLT2inhibitor. This cotransporter is responsible for renal reabsorption of glucose. Due to this mechanism ertugliflozin increases glucose excretion by the kidney, resulting in reduced glycaemia and improved diabetes control with very low risk of hypoglycaemia. This mechanism of action is completely independent of the action of insulin. Ertugliflozin has been approved by EMA for treatment of diabetes mellitus type 2 in March 2018. Ertugliflozin is approved for monotherapy and as add-on therapy to oral antidiabetic agents. In this article there is a summary of knowledge about mechanism of action, efficacy and safety of ertugliflozin.

Key words: SGLT2 inhibition, diabetes mellitus typ 2, ertugliflozin, glycemický kontrol.

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je nejčastější metabolickou chorobou vyznačující se v počátku onemocnění relativním nedostatkem inzulínu, který vede v organismu k nedostatečnému využití glukózy projevujícímu se hyperglykemií. Porucha má progredující charakter. Diabetes mellitus 2. typu vzniká při kombinaci porušené sekrece inzulínu a jeho působení v cílových tkáních, přičemž kvantitativní podíl obou poruch může být rozdílný. Nezbytným předpokladem vzniku diabetu 2. typu je přítomnost obou poruch, na nichž se podílejí jak faktory genetické, tak i faktory zevního prostředí. V léčbě diabetes mellitus 2. typu (DM2T) nastal v posledních letech velký pokrok, do léčby byla zařazena

nová antidiabetika. Účinek farmakologických intervencí je vázán jednak na přítomnost inzulínu, či jeho účinek, ale léky ze skupiny gliflozinů, tedy inhibitory SGLT2, jsou skupinou léků, které snižují glykémii naprosto nezávisle na inzulínu. Etiopatogeneze DM2T vždy zahrnuje kombinaci inzulínové rezistence a poruchy sekrece inzulínu, která v průběhu nemoci se s delším trváním prohlubuje. Proto je potřebné, aby k dosažení dlouhodobé uspokojivé kompenzace byla použita kombinace léků s různým mechanismem působení. Vedle samotné hyperglykemie je také u pacientů s DM2T nutno léčit přidružená onemocnění, která se velmi často u pacientů vyskytují – hypertenze, dyslipidemie, obezita a řada dalších. Požadavky na současná moderní

antidiabetika obsahují nejen požadavek na úpravu hyperglykemie, ale také aby příznivě ovlivňovala přidružená onemocnění, která jsou spojená s rizikem kardiovaskulárních onemocnění (1).

Úloha ledvin v udržování glukózové homeostázy je dobře známá. Glukóza je v glomerulech filtrována, ale v proximálním tubulu se kompletně resorbuje zpět. Je-li glykemie zvýšená a dojde-li k překročení tzv. renálního prahu, pak se glukóza dostává do moči a vzniká glykosurie. V 90. letech bylo zjištěno, jaký mechanismus je zodpovědný za zpětnou resorpci glukózy. V epitelálních buňkách se nalézají dva typy glukózových kotransportérů SGLT. SGLT1 je exprimován primárně v tenkém střevu a v S3 segmentu proximálního renálního tubulu a v myokardu a SGLT2 se zřej-

mě nacházejí pouze v proximálním tubulu v S1 a S2 segmentu ledviny (2). Oba transportní systémy mají definovanou (individuálně) maximální kapacitu, po jejímž vysycení se nestačí veškerá glukóza vstřebat a vyvine se glykosurie. SGLT2 je odpovědný za 80–90 % renální reabsorpci glukózy a SGLT1 za zbývajících 10–20 %. Údaje ze zvířecích modelů diabetu a z preklinických lidských studií svědčí o tom, že hyperglykemie u DM2T je spojená se signifikantně zvýšenou expresí SGLT2 a GLUT 2 proteinů (3). V současné době jsou v klinické praxi používány ze skupiny gliflozinů canagliflozin, dapagliflozin, a empagliflozin. Tyto léky se staly úspěšnými léky pro léčbu DM2T. Nyní po schválení v roce 2018 k nim přibyl ertugliflozin.

Mechanismus účinku

SGLT2 je hlavním transportérem odpovědným za reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu zpět do oběhu. Ertugliflozin je silným, selektivním a reverzibilním inhibitorem SGLT2. Inhibicí SGLT2 ertugliflozin snižuje renální reabsorpci filtrované glukózy a snižuje renální práh glukózy a tím zvyšuje vylučování glukózy

Tab. 1. In vitro účinnost a selektivita různých inhibitorů SGLT2

| Sloučenina | SGLT2IC ₅₀ ^a , nmol/l | SGLT1IC ₅₀ ^a , nmol/l | Selektivita SGLT2/SGLT1 |
|------------------------------|---|---|-------------------------|
| Empagliflozin ^{1,2} | 3,1 | 8,300 | 2,700 |
| Ertugliflozin ^{1,3} | 0,9 | 1,960 | 2,200 |
| Dapagliflozin ^{1,2} | 1,2 | 1,400 | 1,200 |
| Canagliflozin ^{1,4} | 4,2 | 663 | 160 |
| Sotagliflozin ⁵ | 1,8 | 36 | 20 |

Převzato se souhlasem Mudaliar S et al.¹
 SGLT = transportér společný pro sodík a glukózu; IC₅₀ = polovina maximální inhibiční koncentrace.
¹Mudaliar S et al. *Diabetes Care*. 2015; 38: 2344–2353. ²Grempler R et al. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14: 83–90.
³Mascitti V et al. *J Med Chem*. 2011; 54: 2952–2960. ⁴Kuriyama C et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 351: 423–431.
⁵Zambrowicz B et al. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92: 158–169.

do moči. Ertugliflozin (vzorec: C22H25ClO7) je vysoce selektivní in vitro (> 2000x) pro SGLT2 receptory než pro SGLT1 (4) (Graf 1).

Farmakokinetika, metabolismus, exkrece

V otevřené studii fáze 1 se prokázalo, že ertugliflozin dosahuje vrcholové plazmatické koncentrace asi za 1 hodinu po podání jedné dávky 25 mg per os u zdravých osob, což indikuje rychlou absorpci per os. Systémová expozice byla proporcionální dávce v rozsahu 0,5–300 mg, zatímco poločas eliminace byl kolem 17 hodin, což umožňuje podání

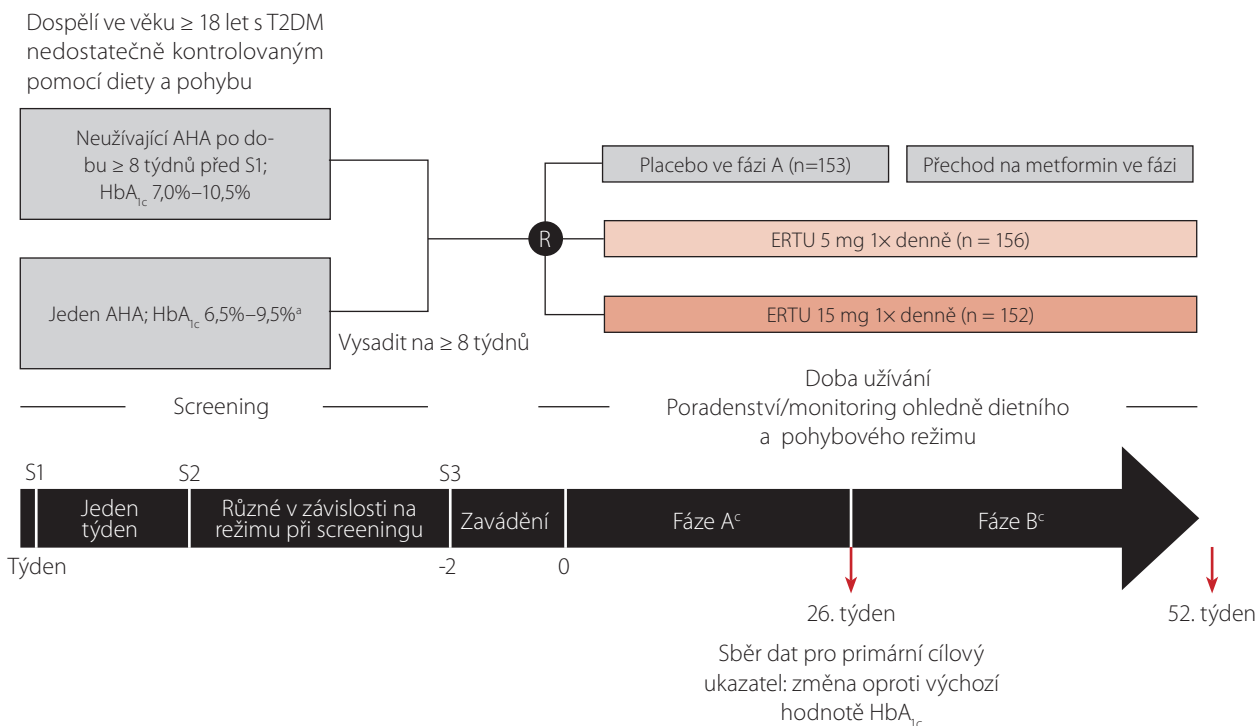
1x denně. Při podávání ertugliflozinu jednou denně se rovnovážného stavu dosáhne po 4 až 6 dnech (5).

Ertugliflozin je vázán na plazmatické proteiny (96 % u krys a psů, 94 % u lidí). Ertugliflozin je z 93,6 % vázán na plazmatické proteiny, a to nezávisle na plazmatických koncentracích ertugliflozinu. Míra vazby na plazmatické proteiny není u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater významně změněna (6).

Biotransformace

Primárním mechanismem odstraňování ertugliflozinu je metabolizace. Hlavní metabolickou ces-

Graf 1. VERTIS MONO: Design studie^{1,2}



^aPacienti v této skupině byli randomizováni, pouze pokud byla při návštěvě S3 zjištěna hodnota HbA_{1c} 7,0 %–10,5 % (včetně).

^bMetformin byl určen pouze pro pacienty, kteří ve fázi A nedostali glykemický záchranný lék.

^cGlykemický záchranný lék (metformin ve fázi A / glimepirid ve fázi B) byl podán pacientům, kteří v průběhu testu dosáhli postupně se zpřisňující glykemické prahové hodnoty.

T2DM = diabetes mellitus 2. typu; AHA = antihyperglykemický přípravek; R = randomizace; ERTU = ertugliflozin.

¹ Terra SG et al. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19: 721–728. ² Aronson R et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018. [Epub ahead of print]

tou ertugliflozinu je O-glukuronidace na dva glukuronidy zprostředkovaná UGT1A9 a UGT2B7. Tyto dva glukuronidy jsou v klinicky relevantních koncentracích farmakologicky inaktivní. Metabolizace ertugliflozinu zprostředkovaná CYP cytochromem P450 (oxidativní) je minimální (12 %).

Eliminace

Střední hodnota systémové plazmatické clearance po intravenózní dávce 100 µg byla 11 l/hod. Střední hodnota eliminačního poločasu u pacientů s diabetes typu 2 s normální funkcí ledvin byla na základě populační farmakokinetické analýzy odhadnuta na 17 hodin. Po perorálním podání roztoku [14C]-ertugliflozinu zdravým subjektům bylo přibližně 41 % radioaktivity související s léčivem eliminováno do stolice a 50 % do moči. Pouze 1,5 % podané dávky bylo vyloučeno jako nezměněný ertugliflozin do moči a 34 % jako nezměněný ertugliflozin do stolice, což je pravděpodobně důsledkem vylučování glukuronidových metabolitů do žluče a následné hydrolyzy na mateřskou látku (7).

Podání ertugliflozinu s vysoce tučným a vysokokalorickým jídlem v porovnání se stavem nalačno snižuje C_{max} ertugliflozinu o 29 % a prodlužuje T_{max} ertugliflozinu o 1 hodinu, nicméně AUC nemění.

Pozorovaný vliv potravy na farmakokinetiku ertugliflozinu se nepovažuje za klinicky relevantní a ertugliflozin lze podávat s jídlem nebo bez jídla. V klinických hodnoceních fáze 3 se ertugliflozin podával bez ohledu na jídlo (8).

Interakce

In vitro hodnocení ertugliflozinu

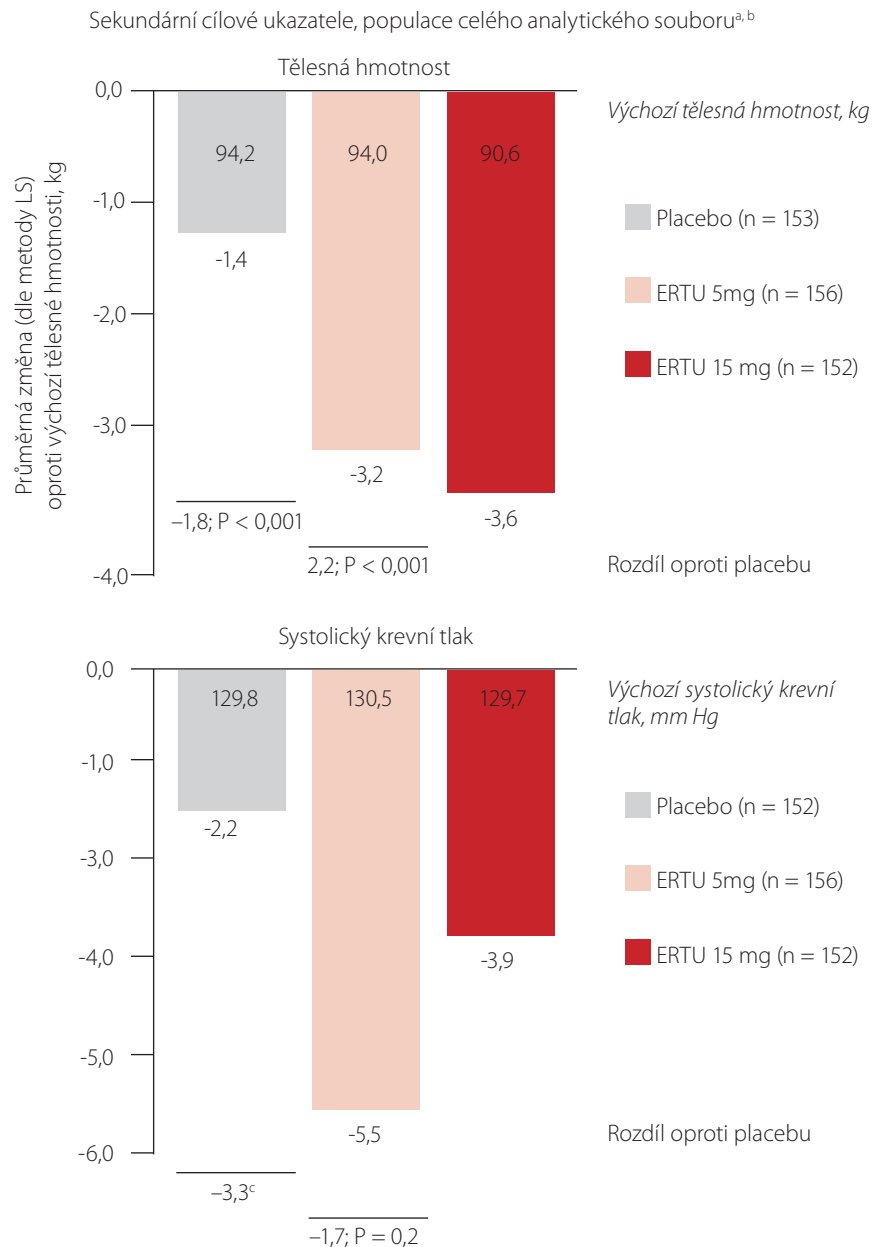
Ertugliflozin a glukuronidy ertugliflozinu in vitro studii neinhibovaly, ani neinaktivovaly CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 nebo 3A4 a neindukovaly CYP 1A2, 2B6 nebo 3A4.

Ertugliflozin a glukuronidy ertugliflozinu in vitro neinhibovaly aktivitu UGT 1A6, 1A9 nebo 2B7.

Ertugliflozin byl in vitro při vyšších koncentracích, které nejsou klinicky relevantní, slabý inhibitor UGT 1A1 a 1A4. Glukuronidy ertugliflozinu na tyto izoformy neměly žádný vliv. Celkově je nepravděpodobné, že by ertugliflozin měl vliv na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků eliminovaných těmito enzymy.

Ertugliflozin nebo glukuronidy ertugliflozinu in vitro ve významné míře neinhibují P-gp,

Graf 2. VERTIS MONO: Snižování tělesné hmotnosti a systolického krevního tlaku ve 26. týdnu^{1,2}



Ertugliflozin není indikován pro snižování tělesné hmotnosti nebo systolického krevního tlaku.

^aSledovaná populace zahrnuje všechny randomizované pacienty, kteří dostali alespoň 1 dávku studovaného léku a podstoupili alespoň 1 měření proměnné veličiny analýzy (výchozí nebo pozdější).

^bStřední hodnoty získané metodou LS, očistěné od vlivu léčby, času, předchozího antihyperglykemického přípravku, výchozí eGFR a interakce čas–léčba.

^cP – hodnota netestována; předem specifikované nařízené testovací pořadí zastaveno.

LS = nejmenší čtvrtce; ERTU = ertugliflozin; eGFR = odhadovaná glomerulární filtrace.

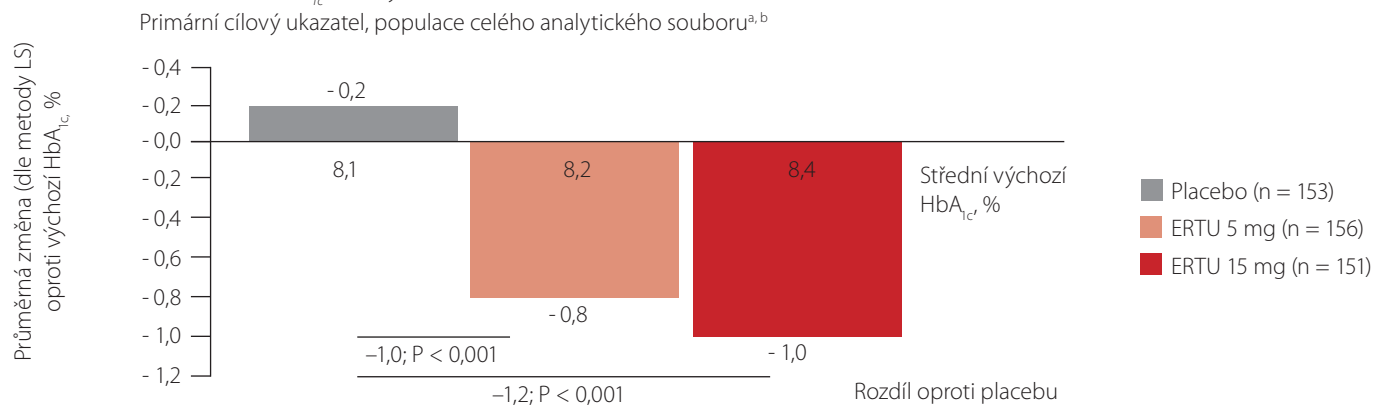
¹Terra SG et al. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 721–728. ²Data on file, MSD.

transportéry OCT2, OAT1 nebo OAT3, transportní polypeptidy OATP1B1 a OATP1B3 při klinicky významných koncentracích. Celkově je nepravděpodobné, že by ertugliflozin měl vliv na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty těchto transportérů (8).

S ohledem na nástup fixních kombinací byla provedena studie s fixní kombinací ertugliflozin-

-sitagliptin. Tato otevřená randomizovaná, s jednou dávkou vedená ve třech periodách cestou cross-over (překřížení) studie u 12 zdravých dospělých byla provedena s podáním 15 mg ertugliflozinu, 100 mg sitagliptinu a ertugliflozin +sitagliptin. Studie prokázala, že současné podání ertugliflozinu a sitagliptinu nemělo žádný efekt ani na ertugliflozin AUC_{inf} nebo C_{max} ; obdobně ertugliflozin neovlivnil u sitagliptinu AUC_{inf} nebo

Graf 3. VERTIS MONO: Snížení HbA_{1c} ve 26. týdnu¹



C_{max}. Obdobné výsledky byly získány s metforminem. Absence farmakokinetických interakcí demonstruje, že ertugliflozin může být současně podán jak se sitagliptinem, tak s metforminem bez úpravy dávky (9).

Protože selhání ledvin je obvyklou komorbiditou u DM2T, bylo také provedeno vyhodnocení farmakokinetiky a farmakodynamiky při renálním poškození. Jedna per os podaná dávka 15 mg ertugliflozinu byla podaná zdravým subjektům a subjektům s různým stupněm renálního poškození. Dle očekávání byla systémová expozice k ertugliflozinu zvýšená asi < 2násobně u osob s renálním poškozením ve srovnání k osobám se zachovanou renální funkcí. 24hodinová močová exkrece glukózy klesala s klesající renální funkcí vzhledem ke snížené filtraci glukózy. Ertugliflozin je proto dobře tolerován u osob s normální renální funkcí a u osob s DM2T s renálním poškozením (10).

Současné podávání simvastatinu a ertugliflozinu vedlo ke 24% zvýšení AUC a k 19% zvýšení C_{max} simvastatinu a k 30% zvýšení AUC a k 16% zvýšení C_{max} kyseliny simvastatinové. Mechanismus mírných zvýšení hladin simvastatinu a kyseliny simvastatinové není známý, přičemž zvýšení není způsobeno inhibicí OATP ertugliflozinem. Tato zvýšení se nepovažují za klinicky významná (8).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost ertugliflozinu byla hodnocena v 7 multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem nebo aktivním komparátorem kontrolovaných klinických studiích fáze 3 zahrnujících 4863 pacientů s diabetem typu 2, včetně studie u 468 pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin. Rasová distribuce byla 76,8 % běloši, 13,3 % Asiaté, 5,0 % černoši a 4,8 % ostatní. Hispánští

nebo latinskoameričtí pacienti představovali 24,2 % populace. Průměrný věk pacientů byl 57,8 let (rozmezí 21 až 87 let), přičemž 25,8 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a 4,5 % ≥ 75 let (8).

Studie fáze II

Ertugliflozin byl vyhodnocen v dávkách od 1–25 mg (1, 5, 1, 20 mg) 1× denně u pacientů s DM2T při léčbě s metforminem se stabilní dávkou metforminu, byl srovnáván se sitagliptinem 100 mg a placebem. Průměrný pokles HbA_{1c} od počátku do týdne 12 byl u všech skupin léčených ertugliflozinem (od -0,45 % do -0,72 % v závislosti na léčebné skupině ve srovnání s placebem. Konkrétně, dávky více než 5 mg/den měly účinek na HbA_{1c}, který byl numericky podobný těm, které byly získány léčbou se sitagliptinem 100 mg. Větší část pacientů léčených ertugliflozinem dosáhla HbA_{1c} < 7 % v týdnu 12 a došlo k signifikantnímu snížení hladiny glykemie (11).

Studie fáze III

Studie VERTIS MONO fáze III vyhodnocovala celkem 461 pacientů s diabetem typu 2, kteří nebyli dostatečně kontrolováni dietními opatřeními a tělesnou aktivitou a kteří se zúčastnili randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, 26týdenní, placebem kontrolované studie k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti ertugliflozinu v monoterapii. Tito pacienti, kteří nedostávali žádnou základní antihyperglykemickou léčbu, byli randomizováni do skupiny léčené 5 mg ertugliflozinu, 15 mg ertugliflozinu nebo placebem podávanými jednou denně. Změna v HbA_{1c} od počátku do týdne 26 ukázala signifikantně větší pokles u ertugliflozinu 5 mg, (-0,99%; p < 0,001) a 15 mg (-1,16%; p < 0,001) ve srovnání s placebem, což bylo nejvíce evidentní u pacientů s HbA_{1c} > 8 %. V týdnu 26 ertugli-

flozin 5 mg a 15 mg také dosáhly signifikantně větší snížení v sekundárních cílech, jmenovitě v hladině glykemie na lačno (FPG) a 2hodinové postprandiální glykémii (2-hod PPG) ve srovnání s placebem (12) (Graf 2–4).

Ertugliflozin jako přídatná kombinační terapie s metforminem (VERTIS MET)

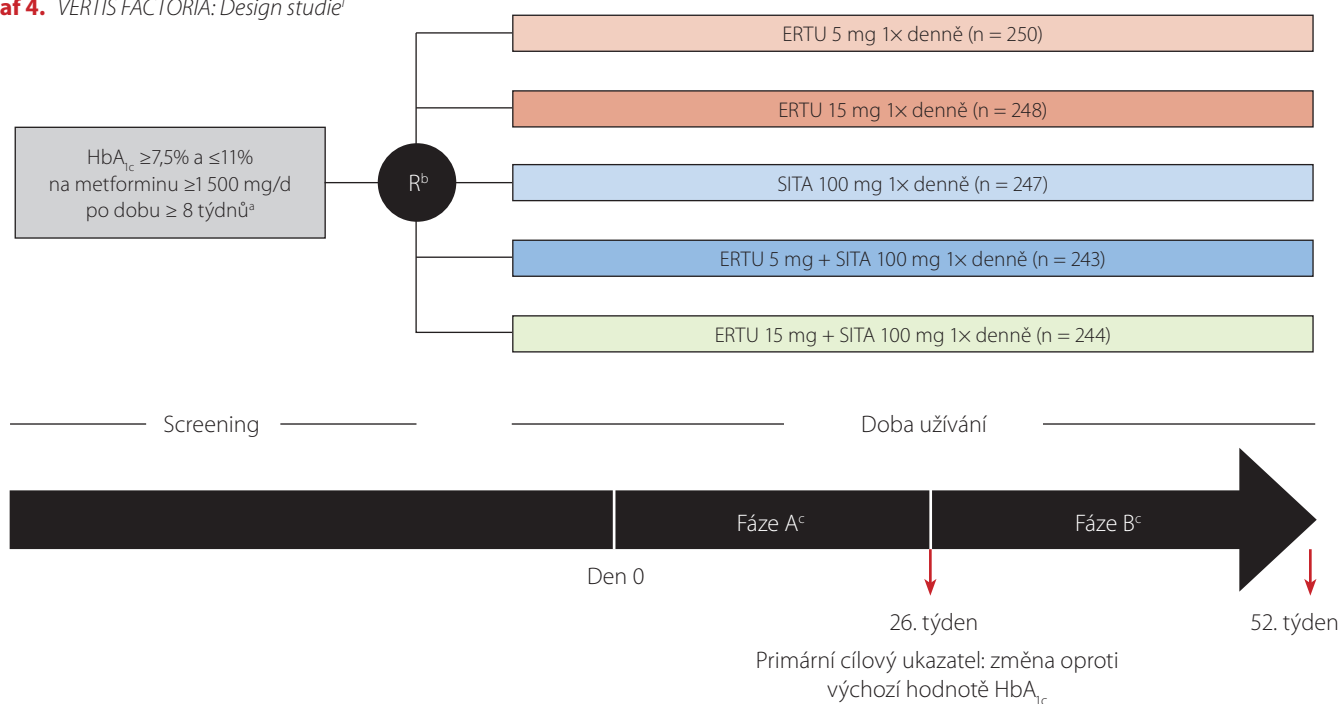
Celkem 621 pacientů s diabetes typu 2 nedostatečně kontrolovaných monoterapií metforminem (≥ 1500 mg/den) se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, 26týdenní, placebem kontrolované studie, hodnotící účinnost a bezpečnost ertugliflozinu v kombinaci s metforminem.

Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené 5 mg ertugliflozinu, 15 mg ertugliflozinu nebo placebem podávanými jednou denně navíc k pokračující základní terapii metforminem (≥ 1500 mg/den ≥ 8 týdnů) při nedostatečné kompenzaci.

V týdnu 26 obě skupiny léčené ertugliflozinem prokázaly signifikantní pokles HbA_{1c} a FBG od počátku studie. Speciálně ertugliflozin 5 mg ve srovnání s placebem snížil HbA_{1c} o 0,7 % (p < 0,001) a FPG o -1,43 mmol/l (p < 0,001), zatímco ertugliflozin 15 mg snížil HbA_{1c} o 0,88 % (p < 0,001) a FBG o -2,05 mmol/l (p < 0,001) (13).

Studie VERTIS FACTORIAL

Jde o studii ertugliflozinu a sitagliptinu jako přídatné kombinační léčby s metforminem. Celkem 1233 pacientů s DM 2T se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, 26týdenní, aktivním komparátorem kontrolované studie hodnotící účinnost a bezpečnost 5 mg nebo 15 mg ertugliflozinu v kombinaci se sitagliptinem 100 mg v porovnání s jednotlivými léčivými látkami. Pacienti s DM2T nedostatečně kontrolovaní

Graf 4. VERTIS FACTORIA: Design studie¹

^aPacienti, kteří v době screeningu užívali metformin po dobu < 8 týdnů nebo užívali dávku < 1 500 mg/d, prošli stabilizačním obdobím, kdy jim byla zvýšena dávka, a po 8 týdnech monoterapie metforminem v dávce ≥ 1500 mg/den byli způsobilí pro účast ve studii.

^bRandomizováno bylo celkem 1 233 pacientů, 1 pacient v rameni užívajícím ERTU 15 mg + SITA 100 mg neužíval studovaný lék, což znamená 1 232 léčených pacientů.

^cGlykemický záchranný lék (otevřeně glimepirid, případně inzulin glargin, pokud výzkumný pracovník považoval glimepirid za přípravek nevhodný pro daného pacienta) byl nasazen pacientům, kteří splnili kritéria pro jeho nasazení.

T2DM = diabetes mellitus 2. typu; ERTU = ertugliflozin; SITA = sitagliptin.

¹Pratley RE et al. Diabetes Obes Metab. 2018; 20: 1111–1120.

léčbou metforminem (≥ 1500 mg/den) byli randomizováni do jednoho z pěti ramen s aktivní léčbou: 5 mg nebo 15 mg ertugliflozinu, sitagliptin 100 mg nebo sitagliptin 100 mg v kombinaci s 5 mg nebo 15 mg ertugliflozinu podávané jednou denně navíc k pokračující základní léčbě metforminem.

Po 26 týdnech současné podávání ertugliflozinu + sitagliptinu bylo signifikantně účinnější než samotná léčba ve snížení HbA_{1c} a FPG a stoupající počet pacientů dosáhl HbA_{1c} < 7 %. Ertugliflozin 5 mg a ertugliflozin 15 mg a sitagliptin 100 mg prokázaly snížení HbA_{1c} od počátku -1,0 %, -1,1 % a -1,1 % v tomto pořadí (p je nesignifikantní mezi těmito 3 skupinami). Navíc sitagliptin v dávce 100 mg dále determinoval další pokles HbA_{1c} (ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg -1,5 %; ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg -1,5 %; $p < 0,004$). Obdobné výsledky byly získány pro hodnoty FPG ve snížení od počátku studie. Také větší části pacientů dosáhne HbA_{1c} < 7 % (ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg: 52,3 %; ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg: 49,2 %; ertugliflozin 5 mg: 26,4 %; ertugliflozin 15 mg: 31,9 %; sitagliptin 100 mg: 32,8 %) (14). Léčba pak pokračovala další extenzí dvojitě zaslepenou studií 26 týdnů

(15), přičemž efekt ertugliflozinu a sitagliptinu (jako jednotlivé léky nebo při současném podání na úpravu kompenzace se udržel po dobu celkem 52 týdnů. Graf 5–7.

Ertugliflozin jako přídatná kombinační léčba s metforminem a sitagliptinem (VERTIS SITA 2)

Celkem 463 pacientů s diabetes typu 2 nedostatečně kontrolovaných metforminem (≥ 1500 mg/den) a sitagliptinem 100 mg jednou denně se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, 26týdenní, placebem kontrolované studie hodnotící účinnost a bezpečnost ertugliflozinu. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených 5 mg ertugliflozinu, 15 mg ertugliflozinu nebo placebem podávanými jednou denně navíc k pokračující základní léčbě metforminem a sitagliptinem (16). Tato studie sledovala přidání ertugliflozinu 5 nebo 15 mg ve srovnání s placebem k duální kombinaci metformin a sitagliptin po 26 týdnech léčby. Úprava glykémie po 26 týdnech léčby byla více účinná s léčbou ertugliflozinem 5 mg a 15 mg ve srovnání s placebem, konkrétně průměrná změna HbA_{1c} byla větší pro ertugliflo-

zin 5 mg (-0,68 %, $p < 0,001$) and 15 mg (-0,76 %, $p < 0,001$) ve srovnání s placebem (-0,1 %). Stejný efekt měla léčba na FPG a větší část subjektů léčených ertugliflozinem 5 mg a 25 mg dosáhla cílové hodnoty HbA_{1c} < 7,0 %. Extenze studie na 52 týdnů prokázala podobné výsledky (17).

Kombinační léčba ertugliflozinem a sitagliptinem (VERTIS SITA)

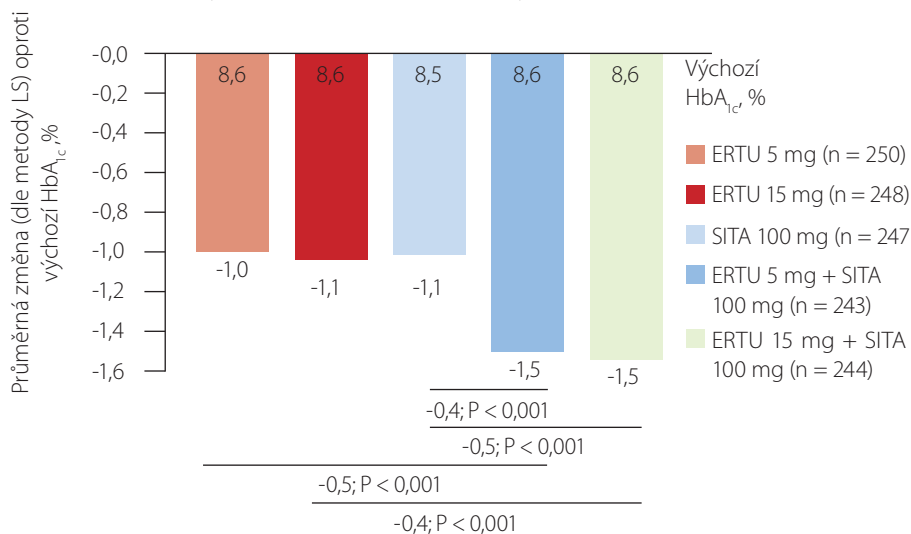
Celkem 291 pacientů s diabetes typu 2 nedostatečně kontrolovaných dietními opatřeními a tělesnou aktivitou se účastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované, 26týdenní studie k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti ertugliflozinu v kombinaci se sitagliptinem.

Tito pacienti, kteří nedostávali žádnou základní antihyperglykemickou léčbu, byli randomizováni do skupin léčených jednou denně 5 mg ertugliflozinu nebo 15 mg ertugliflozinu v kombinaci se sitagliptinem (100 mg) nebo do skupiny léčené placebem.

Účastníci studie byli randomizováni 1 : 1 : 1 k léčbě ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg, ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg nebo

Graf 5. VERTIS FACTORIA: Snížení HbA_{1c} ve 26. týdnu¹

Primární cílový ukazatel, populace celého analytického souboru^{a,b}



^aSledovaná populace zahrnuje všechny randomizované léčené pacienty, kteří podstoupili alespoň 1 měření proměnné veličiny výsledné účinnosti.

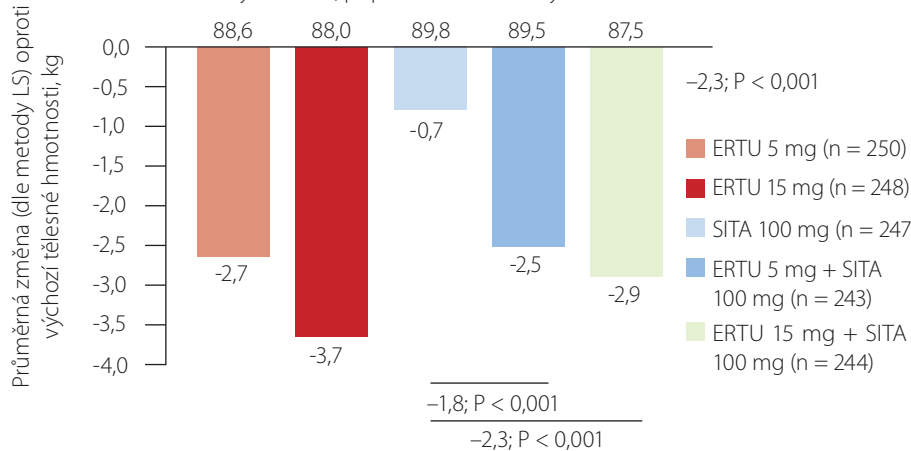
^bData vycházejí z modelu analýzy omezených longitudinálních dat s fixními účinky při léčbě, výchozí eGFR, časem a interakci čas-léčba. Chybějící data byla v modelu řešena implicitně.

LS = nejmenší čtverce; ERTU = ertugliflozin; SITA = sitagliptin; eGFR = odhadovaná glomerulární filtrace.

¹Pratley RE et al. Diabetes Obes Metab. 2018; 20: 1111–1120.

Graf 6. VERTIS FACTORIAL: Snížení tělesné hmotnosti ve 26. týdnu¹

Sekundární cílový ukazatel, populace celého analytického souboru^a



Ertugliflozin není indikován pro redukci tělesné hmotnosti.

^aSledovaná populace zahrnuje všechny randomizované léčené pacienty, kteří podstoupili alespoň 1 měření proměnné veličiny výsledku (výchozí nebo pozdější).

LS = nejmenší čtverce; ERTU = ertugliflozin; SITA = sitagliptin.

¹Pratley RE et al. Diabetes Obes Metab. 2018; 20: 1111–1120.

placebo. Dle očekávání po 26 týdnech obě léčené skupiny prokázaly větší snížení HbA_{1c}, které bylo signifikantní při spárovaném srovnání s placebem (ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg -1,16 %, p < 0,001; ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg -1,24 %, p < 0,001). Došlo také k významné redukci FPG a 2 hodinové PPG. Jednotlivá srovnání s placebem pro FPG a 2hod PPG byla signifikantní pro FPG a 2hod PPG (p < 0,001). Procento osob, které dosáhly HbA_{1c} pod 7 % bylo také vyšší při kombinované

léčbě ve srovnání s placebem (ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg: 35,7 %; ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg: 31,3 %; placebo: 8,3 %) (18) (Tab. 2).

Aktivním komparátorem kontrovaná studie přípravku obsahující ertugliflozin v porovnání s glimepiridem jako přídatná léčba u pacientů nedostatečně kontrovaných

metforminem v 52. týdnu (VERTIS SU)

Studie vyhodnotila účinnost a bezpečnost 1× denně podaného ertugliflozinu 15 nebo 5 mg ve srovnání s glimepiridem (zahájení dávky 1 mg a titrován do maxima 6–8 mg/den) v 52. týdnu u pacientů nedostatečně kompenzovaných metforminem. Primární cíl, byl průkaz non-inferiority ve snížení HbA_{1c}. Ertugliflozin 15 mg byl non-inferiorní ke glimepiridu ve snížení HbA_{1c} (ertugliflozin 15 mg vs. glimepirid 0,1 [-0,0; 0,2] p < 0,001), zatímco non-inferiorita nebyla prokázána pro ertugliflozin 5 mg (0,2 [0,1; 0,3] p=ns) (19).

Středně závažná porucha funkce ledvin studie (VERTIS RENAL)

Účinnost ertugliflozinu byla také hodnocena v samostatné studii u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (468 pacientů s eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m²). Střední změny výchozích hodnot HbA_{1c} (metodou nejmenších čtverců, 95 % CI) byly -0,26(-0,42; -0,11) ve skupině s placebem, -0,29 (-0,44; -0,14) ve skupině s ertugliflozinem 5 mg a -0,41(-0,56; -0,27) ve skupině s ertugliflozinem 15 mg. Snížení HbA_{1c} v ramenech s ertugliflozinem nebylo významně rozdílné od skupiny s placebem. Předem stanovená analýza glykemické účinnosti byla zkrácena současným použitím medikace, jejíž současné použití bylo zakázáno. V následné analýze s vyloučením subjektů, které použily zakázanou medikaci, bylo užívání ertugliflozinu 5 mg a 15 mg spojeno s na placebo korigovaným snížením HbA_{1c} -0,14 (-0,36; 0,08) a -0,33 (-0,55; -0,11) (20).

V současné době probíhá také klinická studie, která je zaměřena na vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti, která by mohla být ukončena koncem října 2019 (Graf 7).

Hmotnost

Stejně jako ostatní glifloziny je ertugliflozin účinný ve snižování hmotnosti, jak bylo prokázáno v randomizovaných studiích vzhledem ke ztrátě kalorií a zvýšené diuréze (21).

Po 26 týdnech léčby ertugliflozinem v monoterapii 5 a 15 mg osoby s DM2, které dosud nebyly farmakologicky léčeny, dosáhly signifikantního poklesu hmotnosti ve srovnání s placebem (ertugliflozin 5 mg -1,76 kg (p < 0,001), ertugliflozin 15 mg -2,16 kg p < 0,001) (12).

Tab. 2. Ertugliflozin: klinické shrnutí

| Výsledky ve 26. týdnu | VERTIS SITA 2 ¹ Ertugliflozin jako doplněk k metforminu a sitagliptinu | VERTIS FACTORIAL 2 Ertugliflozin plus sitagliptin jako doplněk k metforminu | VERTIS MET 3 Ertugliflozin jako doplněk k metforminu |
|--|---|---|---|
| Snížení HbA_{1c}^{a,b}, % | -0,8, -0,9 Výchozí 8,0, 8,1 | -1,5 Výchozí 8,5, 8,6 | -0,7, -0,9 Výchozí 8,1 |
| Snížení FPG^{a,b}, mg/dl | -29,6, -33,0 Výchozí 167,7, 171,7 | -44,0, -48,7 Výchozí 183,8, 177,2 | -27,0, -39,6 Výchozí 167,6 |
| Snížení tělesné hmotnosti^{a,b}, kg | -3,0, -3,4 Výchozí 86,6, 87,6 | -2,5, -2,9 Výchozí 87,5, 89,5 | -2,9, -3,0 Výchozí 84,9, 85,3 |
| Snížení systolického krevního tlaku^{a,b}, mmHg | -3,8, -4,8 Výchozí 131,6, 132,1 | -3,4, -3,7 Výchozí 129,1, 130,2 | -4,4, -5,2 Výchozí 130,2, 130,5 |
| Profil nežádoucích příhod | Podobný mezi skupinami | Podobný mezi skupinami | Podobný mezi skupinami |
| Nežádoucí příhody související s lékem | Vyšší ve skupinách užívajících ertugliflozin, převážně kvůli genitálním mykotickým infekcím | Vyšší ve skupinách užívajících ertugliflozin, převážně kvůli genitálním mykotickým infekcím | Vyšší ve skupinách užívajících ertugliflozin, převážně kvůli genitálním mykotickým infekcím |

^aPrůměrná změna zjištěná metodou LS oproti výchozí hodnotě.

^bVýsledná účinnost ve skupinách užívajících ertugliflozin v dávkách 5 mg a 15 mg.

FPG = glykemie nalačno; LS = nejmenší čtverce.

¹Dagogo-Jack S et al. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 530–540. ²Pratley RE et al. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 1111–1120. ³Rosenstock J et al. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 520–529.

Pokles hmotnosti pokračoval i v extenzi do týdne 52, skupina léčená ertugliflozinem 5 mg snížila dále hmotnost -3,23 kg a ertugliflozinem 15 mg pak -3,38 kg ve srovnání s počátkem studie (DOV 45).

Krevní tlak

Ve třech 26týdenních, placebem kontrolovaných studiích ertugliflozin snižoval systolický krevní tlak.

Statisticky významná na placebo korigovaná snížení systolického tlaku se pohybovala od 2,9 mmHg do 3,7 mmHg pro ertugliflozin 5 mg a od 1,7 mmHg do 4,5 mmHg pro ertugliflozin 15 mg. V 52týdenní, s aktivním komparátorem, glimepiridem, kontrolované studii, byla snížení systolického tlaku oproti výchozímu stavu 2,2 mmHg u ertugliflozinu 5 mg a 3,8 mmHg u ertugliflozinu 15 mg, zatímco u subjektů léčených glimepiridem došlo ke zvýšení výchozího systolického tlaku o 1 mmHg (8).

Bezpečnost a snášenlivost

Bezpečnostní profil ertugliflozinu je podobný tomu, jaký mají ostatní SGLT2i. Lze dle výsledků konstatovat, že byl ve studiích dobře tolerován, s většinou vedlejších účinků mírné nebo střední intenzity (22).

Ertugliflozin zvyšuje riziko mykotických infekcí genitálií. V klinických hodnoceních inhibitorů SGLT2 byl rozvoj mykotických infekcí genitálií pravděpodobnější u pacientů s mykotickými infekcemi genitálií v anamnéze a u neobřezaných mužů. Pacienty je nutno sledovat a příslušně léčit (8).

Infekce močového ústrojí

Exkrece glukózy močí může být spojena se zvýšeným rizikem infekcí močového ústrojí. Incidence infekcí močového ústrojí se mezi skupinami s 5 mg a 15 mg ertugliflozinu (4,0 % a 4,1 %) a skupinou s placebem (3,9 %) významně nelišila. Většina případů byla mírná nebo středně závažná, nebyl hlášen žádný závažný případ. Během léčby pyelonefritidy nebo urosepsy se má zvážit dočasné vysazení ertugliflozinu.

Hypotenze/deplece objemu

Ertugliflozin vyvolává osmotickou diurézu, která může vést ke snížení intravaskulárního objemu.

Proto se po zahájení léčby přípravkem obsahujícím ertugliflozin může objevit symptomatická hypotenze, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl nižší než 60 ml/min), starších pacientů (≥ 65 let), pacientů léčených diuretiky nebo u pacientů léčených antihypertenzivy s hypotenzí v anamnéze. Před zahájením léčby přípravkem obsahujícím ertugliflozin má vyhodnotit a, pokud je to indikováno, napravit objemový status. Po zahájení léčby sledujte známky a příznaky.

Starší pacienti mohou být ve vyšší míře ohroženi deplecí objemu. Pacienti ve věku 65 let a starší léčení ertugliflozinem měli ve srovnání s mladšími pacienty vyšší incidenci nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu. Předpokládá se, že ertugliflozin bude mít u starších pacientů s poruchou funkce ledvin sníženou účinnost.

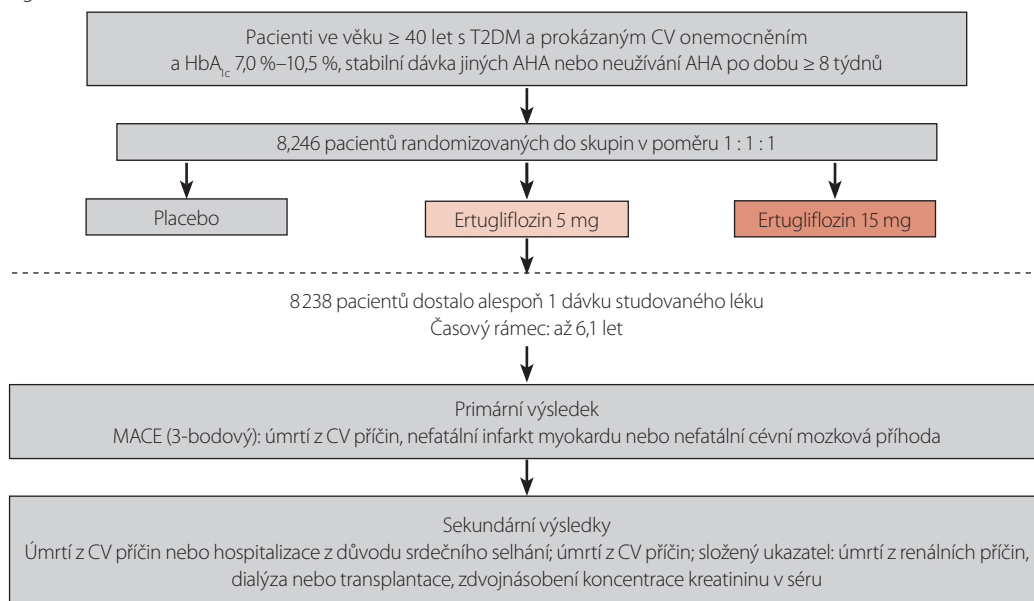
Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) byly v klinických hodnoceních a po registraci hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy, včetně život ohrožujících a smrtelných případů; takové případy byly hlášeny i v klinických hodnoceních ertugliflozinu. V řadě případů byly projevy stavu atypické s pouze středně závažným zvýšením hodnot glukózy v krvi, pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda je výskyt diabetické ketoacidózy při vyšších dávkách ertugliflozinu pravděpodobnější (8).

Amputace na dolních končetinách

V probíhající klinické studii, ve které byl ertugliflozin přidán ke stávající léčbě u pacientů s diabetes mellitus typu 2 s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze, bylo pozorováno přibližně 1,2 až 1,6násobné zvýšení počtu případů amputací na dolních končetinách (především prstů). Zvýšení počtu případů amputací na dolních končetinách (především prstů) bylo též pozorováno v dlouhodobých klinických studiích jiného inhibitoru SGLT2. Protože vlastní mechanismus nebyl stanoven, rizikové faktory pro amputace, kromě obecných rizikových faktorů, nejsou známy. Dle doporučení v SPC před zahájením léčby ertugliflozinem bychom měli zvážit v anamnéze pacienta faktory, které mohou zvýšit riziko amputace. Jako preventivní opatření by měla být věnována pozornost pečlivému sledování pacientů s vyšším rizikem amputace, poradenství

Graf 7. VERTIS CV: Design studie^{1,2}



^aV anamnéze ateroskleróza postihující koronární, cerebrální nebo periferní vaskulární systém.

T2DM = diabetes mellitus 2. typu; CV = kardiovaskulární; AHA = antihyperglykemikum; MACE = závažnější nežádoucí kardiovaskulární příhoda.

¹<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881>. November 9, 2017. ²Cannon CP et al. Design and Baseline Characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial (VERTIS-CV). Poster presented at: ACC 2018; March 10–12, 2018; Orlando, USA. Presentation 406-P.

o důležitosti pravidelné preventivní péče o nohy a dodržování dostatečné hydratace. U pacientů, jimž se na dolních končetinách rozvinuly stavy předcházející amputaci, jako jsou vředy na kůži, infekce, osteomyelitida či gangréna, je třeba zvážit ukončení léčby ertugliflozinem (8).

Zhoršení renálních funkcí

Účinnost ertugliflozinu je závislá na funkci ledvin, přičemž u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin je snížena a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin účinnost pravděpodobně není. Přípravek obsahující ertugliflozin se nemá nasazovat u pacientů s eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl nižší než 60 ml/min. Přípravek se má vysadit kvůli snížené účinnosti, pokud je eGFR setrvale nižší než 45 ml/min/1,73 m² nebo CrCl setrvale nižší než 45 ml/min.

Sledování renálních funkcí se doporučuje následovně:

- před nasazením ertugliflozinu a pravidelně během léčby (viz bod 4.2).
- častěji u pacientů s eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl nižší než 60 ml/min(8). Hypoglykemie při současném podávání s inzulinem a inzulínovými sekretagogy:

Ertugliflozin může riziko hypoglykemie zvyšovat, pokud se používá v kombinaci s inzulinem a/nebo inzulínovým sekretagodem, o kterých je známo, že způsobují hypoglykémii. Proto může být k minimalizaci rizika hypoglykemie potřebná nižší

dávka inzulinu nebo inzulínového sekretagoga, pokud se používají v kombinaci s ertugliflozinem.

Praktické aspekty léčby

Přípravky obsahující ertugliflozin 5 a 15 mg jsou indikovány k léčbě dospělých ve věku 18 let a starších s diabetem mellitus typu 2 jako doplňková léčba k dietním opatřením a tělesné aktivitě ke zlepšení kontroly glykemie:

- jako monoterapie u pacientů, u kterých se metformin nepovažuje za vhodný kvůli intoleranci nebo kontraindikacím
- a jako přídatná léčba k dalším antidiabetikům.

Doporučená zahajovací dávka ertugliflozinu je 5 mg jednou denně. U pacientů snázejících 5 mg ertugliflozinu jednou denně lze dávku zvýšit na 15 mg jednou denně, pokud je potřebná další kontrola glykemie.

Pokud se ertugliflozin používá v kombinaci s inzulinem nebo inzulínovým sekretagodem, může být ke snížení rizika hypoglykemie potřebná nižší dávka inzulinu nebo inzulínového sekretagoga.

U pacientů s deplecí objemu se před nasazením ertugliflozinu doporučuje náprava tohoto stavu.

Pokud dojde k vynechání dávky, má ji pacient užít, jakmile si vzpomene. Pacienti nemají užívat dvě dávky přípravku obsahující ertugliflozin ve stejný den.

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava

dávky ertugliflozinu. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyl ertugliflozin hodnocen a jeho použití u těchto pacientů se nedoporučuje.

Přípravky s obsahem ertugliflozinu se nemají používat k léčbě pacientů s diabetem mellitus typu 1.

Bezpečnost a účinnost ertugliflozinu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Kontraindikací je hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SPC.

Závěr

Ertugliflozin prezentuje další účinný, bezpečný a dobře snášený inhibitor SGLT2 pro léčbu diabetes mellitus 2. typu. Jeho na inzulinu nezávislý mechanismus je účinný na snížení HbA_{1c}, krevního tlaku a hmotnosti jak v monoterapii, tak v kombinacích s dalšími antidiabetiky.

Zatím nemáme studie, které by přímo srovnávaly ertugliflozin s dalšími již používanými glifloziny. Zajímavé jsou výsledky klinických studií, kdy byl použit v kombinaci se sitagliptinem s nesporným účinkem na kompenzaci. V současné době probíhá také klinická studie, která je zaměřena na vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti, která je nyní jeden z hlavních požadavků na anti-diabetickou léčbu.

LITERATURA

1. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu, Česká diabetologická společnost J. Škrha, T. Pelikánová, M. Kvapil, dostupná z www.diab.cz
2. Pajor AM, Wright EM. Cloning and functional expression of a mammalian Na⁺/nucleoside cotransporter. A member of the SGLT family. *J Biol Chem.* 1992; 267(6): 3557–3560.
3. Wang XX, Levi J, Luo Y, et al. SGLT2 protein expression is increased in human diabetic nephropathy: SGLT2 protein inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation and the development of nephropathy in diabetic mice. *J Biol Chem.* 2017; 292(13): 5335–5348.
4. Mascitti V, Maurer TS, Robinson RP, et al. Discovery of a clinical candidate from the structurally unique dioxo-bicyclo[3.2.1]octane class of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors. *J Med Chem.* 2011; 54(8): 2952–2960.
5. Dash RP, Babu RJ, Srinivas NR. Comparative pharmacokinetics of three SGLT-2 inhibitors sergliflozin, remogliflozin and ertugliflozin: an overview. *Xenobiotica.* 2016: 1–12.
6. Kalgutkar AS, Tugnait M, Zhu T, et al. Preclinical species and human disposition of PF-04971729, a selective inhibitor of the sodium-dependent glucose cotransporter 2 and clinical candidate for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drug Metab Dispos.* 2011; 39(9): 1609–1619.
7. Miao Z, Nucci G, Amin N, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antidiabetic agent ertugliflozin (PF-04971729) in healthy male subjects. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(2):445–456.
8. SPC Steglatro. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library
9. Kumar V, Sahasrabudhe V, Matschke K, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between ertugliflozin and sitagliptin or metformin in healthy subjects. Poster presented at: ASCPT 2016 Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics; March 12; 2016; San Diego, CA.
10. Sahasrabudhe V, Terra SG, Fountaine RJ, et al. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertugliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus. Poster presented at: EASD 2015 51st European Association for the Study of Diabetes; September 14; 2015; Stockholm, Sweden.
11. Amin NB, Wang X, Jain SM, Lee DS, Nucci G, Rusnak JM. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(6):591–598
12. Terra SG, Focht K, Davies M, et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(5): 721–728.
13. Rosenstock J, Frias J, Pall D, et al. Effect of ertugliflozin on glycemic control, body weight, blood pressure (BP), and bone mineral density (BMD) in T2DM inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS MET Trial. Poster presented at: ADA 2017; June 8; 2017; San Diego, CA.
14. Pratley R, Eldor R, Golm G, et al. Safety and efficacy of ertugliflozin plus sitagliptin versus either treatment alone in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: the VERTIS FACTORIAL trial. Poster presented at: EASD 2016 52nd European Association for the Study of Diabetes; September 15; 2016; Munich, Germany.
15. Pratley R, Raji A, Eldor R, et al. Safety and efficacy of ertugliflozin plus sitagliptin vs. either treatment alone after 52 weeks in subjects with T2DM inadequately controlled on metformin: VERTIS FACTORIAL trial extension. Oral presentation at: ADA 2017; June 9; 2017; San Diego, CA.
16. Lauring B, Eldor R, Liu J, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on the dual combination of metformin and sitagliptin: the VERTIS SITA2 trial. Poster presented at: EASD 2016 52nd European Association for the Study of Diabetes; September 15; 2016; Munich, Germany.
17. Liu J, Eldor R, Dagogo-Jack S, et al. Safety and efficacy of ertugliflozin after 52 weeks in subjects with T2DM inadequately controlled on metformin and sitagliptin: results from the extension phase of the VERTIS SITA2 Trial. Oral presentation at: ADA 2017; June 9; 2017; San Diego, CA.
18. Lauring B, Miller SS, Krumins T, et al. Safety and efficacy of ertugliflozin in combination with sitagliptin in subjects with T2DM inadequately controlled on diet and exercise: the VERTIS SITA Trial. Poster presented at: ADA 2017; June 8; 2017; San Diego, CA.
19. Hollander P, Liu J, Hill J, et al. Safety and efficacy of ertugliflozin compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: the VERTIS SU trial. Poster presentation at: EASD 2017; Lisbon, Portugal.
20. Grunberger G, Camp S, Johnson J, Huyck S, Terra SG, Mancuso JP, et al. Ertugliflozin in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: the VERTIS RENAL randomized study. *Diabetes Ther* 2018.
21. Rajeev SP, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(2): 125–134.
22. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2015; 12(2): 90–100.