

Nowe kliniczne wskazania leku Jardiance.

mgr farm. Agnieszka Przybylska

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik specjalizacji : dr farm. Leszek Spandel

Streszczenie:

Jardiance to lek stosowany w diabetologii w leczeniu cukrzycy typu 2. Został dopuszczony do obrotu w maju 2014 roku. Badanie kliniczne EMPA-REG OUTCOME dowiodło redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nowe kliniczne wskazanie zostało zarejestrowane w maju 2021 roku. Było ono efektem przeprowadzenia międzynarodowego badania fazy III, z zastosowaniem randomizacji i metody podwójnej ślepej próby, o nazwie Emperor-Reduced. W badaniu tym uzyskano również informację na temat wpływu leku na hospitalizacje z powodu niewydolności serca i silnego działania ochronnego na nerki u pacjentów z HFrEF. Substancja czynna Empagliflozyna znalazła już zastosowanie w nefrologii i endokrynologii. Zapobiega albuminurii i procesom zapalnym nerek we wczesnych etapach rozwoju choroby cukrzycowej.

Słowa kluczowe: Jardiance, cukrzyca, ryzyko sercowo-naczyniowe, Emperor- Reduced.

Wykaz skrótów:

HFrEF - niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową;

EMA - Europejska Agencja Leków;

HbA1c – hemoglobina glikowana;

SIRT1 – gen kodujący białka – sirtuiny;

MACE – poważne zdarzenia sercowo – naczyniowe (major adverse cardiac events);

HR – hazard względny;

BMI - Body Mass Index;

CHMP – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi;

PChN - przewlekłej choroby nerek;

SGLT2 - Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2;

eGFR - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate);

Lek Jardiance jest lekiem hipoglikemizującym stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2 z wyłączeniem insuliny u pacjentów z udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową. Może on być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Został dopuszczony do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA) w maju 2014 roku. Ostatnie przedłużenia pozwolenia miało miejsce 14 lutego 2019 roku [1].

W skład leku Jardiance wchodzi substancja lecznicza zwana empagliflozyną. Jest to bardzo silny, selektywny, kompetycyjny inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2. Mechanizm jego działania polega na ograniczeniu zwrotnego wchłaniania glukozy i sodu w kanaliku proksymalnym, co prowadzi do wydalania glukozy w moczu i diurezy osmotycznej. Zwiększa się objętość moczu i obniża wewnątrzkrążkowe ciśnienie krwi. Prowadzi to do zmniejszenia wolemii, obniżenia ciśnienia tętniczego i zmniejszenia obciążenia serca. Ma miejsce znamienne obniżenie poziomu HbA1C. Empagliflozyna obniża tzw. próg nerkowy dla cukru czyli glukoza przenika do moczu już przy stężeniu 140mg/dl. W ciągu doby 400kcal zostaje wydalone z moczem. Lek ten nie powoduje niedocukrzeń [2,4,6,11].

Wśród potencjalnych mechanizmów początkowo wymieniano zmniejszenie insulinooporności i stresu oksydacyjnego, przesunięcia w lipidogramie tzn. wzrost stężenia HDL i spadek stężenia trójglicerydów, obniżenie stężenia kwasu moczowego, albuminurii, ciśnienia tętniczego oraz spadek aktywności współczulnej.

Korzyści sercowo - naczyniowych empagliflozyny nie można do końca wytłumaczyć poprawą ciśnienia, kontrolą glikemii czy lipidów. Sugeruje się, że inne mechanizmy samej grupy leków muszą brać udział w redukcji incydentów niewydolności serca tj.:

- zmniejszenie obciążenia wstępnego serca przez zwiększenie diurezy, co wspomaga przebudowę serca;

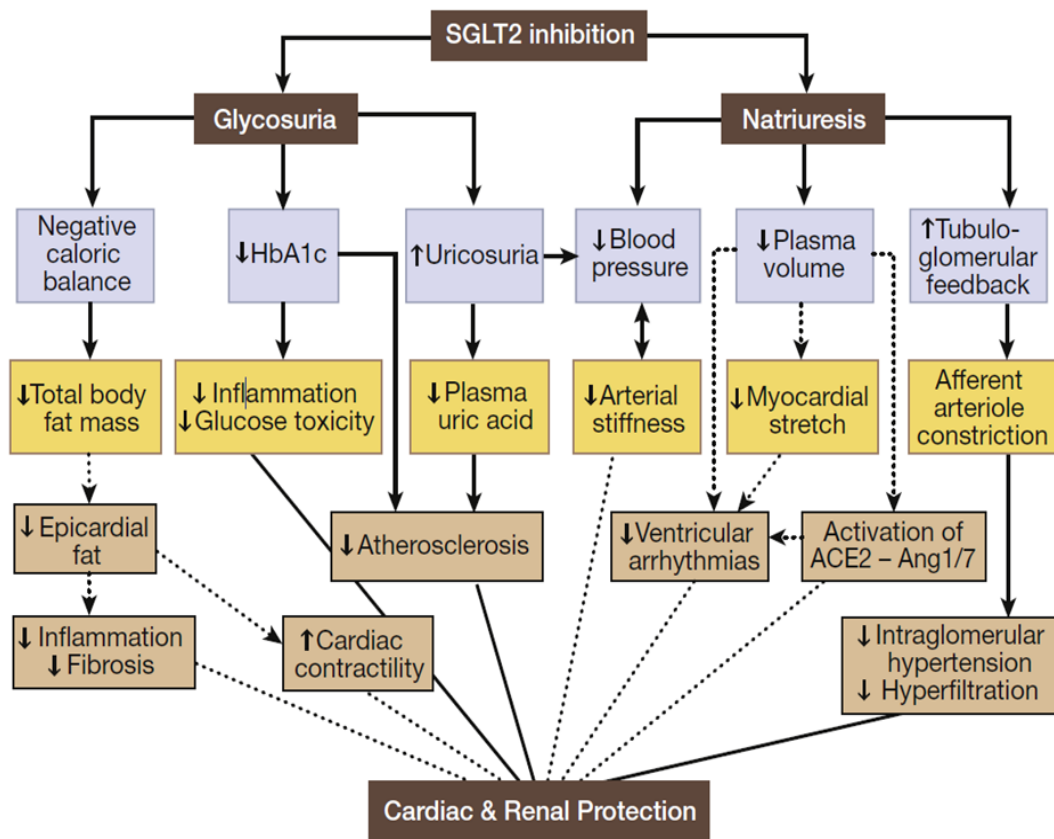
- przesunięcie metabolizmu organizmu w kierunku ketonów, bardziej wydajnego energetycznie substratu niż kwasy tłuszczowe czy glukoza. Dochodzi do poprawy wydajności energetycznej mięśnia sercowego;

- utrata kalorii z moczem przez glukozurię;

- aktywacja enzymów SIRT1 i kinazy białkowej – enzymy te mają działanie przeciwutleniające i przeciwzapalne co poprawia czynność serca;

- zahamowanie wymiennika Na-H w komórkach serca może zmniejszyć przerost, zwłóknienie i przebudowę serca (badania na zwierzętach);
- poprawa funkcji śródbłónka;
- działanie przeciwzwłóknieniowe poprzez hamowanie syntezy kolagenu i różnicowanie miofibroblastów, co może mieć wpływ na przebudowę i włóknienie mięśnia sercowego (badania na szczurach) [7].

Rycina 1. Empagliflozyna - prawdopodobne mechanizmy działania [8]



Badanie EMPA-REG OUTCOME to przełomowe badanie w diabetologii. Po raz pierwszy w historii udowodniono, że dodanie doustnego leku przeciwcukrzycowego do terapii powoduje redukcje śmiertelności całkowitej jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badaniu brało udział 7 tysięcy chorych na cukrzycę typu 2 z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową. Celem badania była ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i wpływ empagliflozyny na redukcje ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego.

W badaniu oceniano:

- wystąpienie pierwotnego punktu końcowego – śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem;
- wtórny punkt końcowy – obejmujący hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (MACE);
- analizowano zmiany w stosunku do wartości wyjściowych parametrów takich jak: HbA_{1c}, masa ciała, stosunek obwodu talii do obwodu bioder, ciśnienie tętnicze, tętno, stężenie cholesterolu frakcji HDL i LDL, stężenie kwasu moczowego;

Tabela 1. Badanie EMPA-REG OUTCOME – wyniki [2]

Parametr	HR (CI)	p
Pierwotny punkt końcowy	0,86 (0,74–0,99)	p = 0,04
Drugorzędowy punkt końcowy	0,89 (0,78–1,01)	p = 0,08
Śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych	0,62 (0,49–0,77)	p < 0,001
Śmiertelność ogólna	0,68 (0,57–0,72)	p < 0,001
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	0,65 (0,50–0,85)	p = 0,002

HR(*hazard ratio*) – hazard względny;

CI (*confidence interval*) – przedział ufności

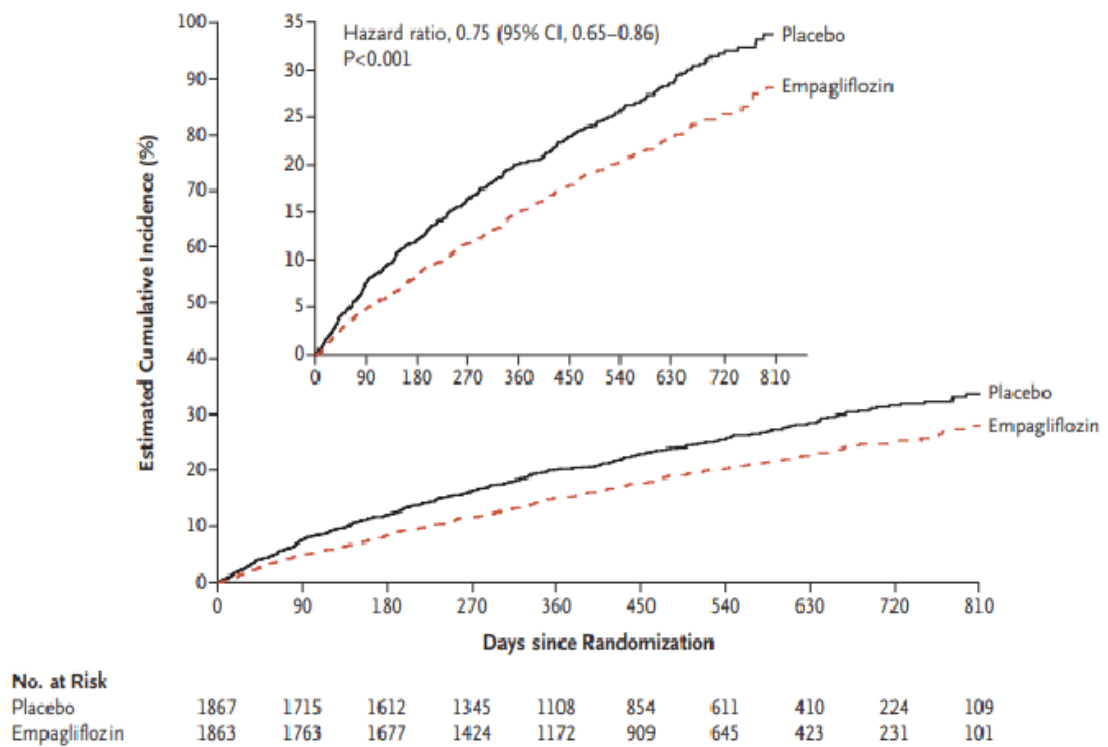
Wyniki badania potwierdzają wyraźną redukcję ryzyka wszystkich punktów końcowych na podobnych poziomach dla obu dawek czyli 10mg i 25mg. Ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2, którzy byli leczeni empagliflozyna, znacznie zmalało. Po 12 tygodniach terapii uzyskano obniżenie HbA_{1c}, masy ciała, urykemii, ciśnienia tętniczego oraz nieznaczny wzrost stężenia LDL I HDL. Stwierdzono również niestety znaczny wzrost działania niepożądanego w postaci infekcji narządów rodnych oby płci [11].

W maju 2021 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną rekomendację w związku z rozszerzeniem wskazań

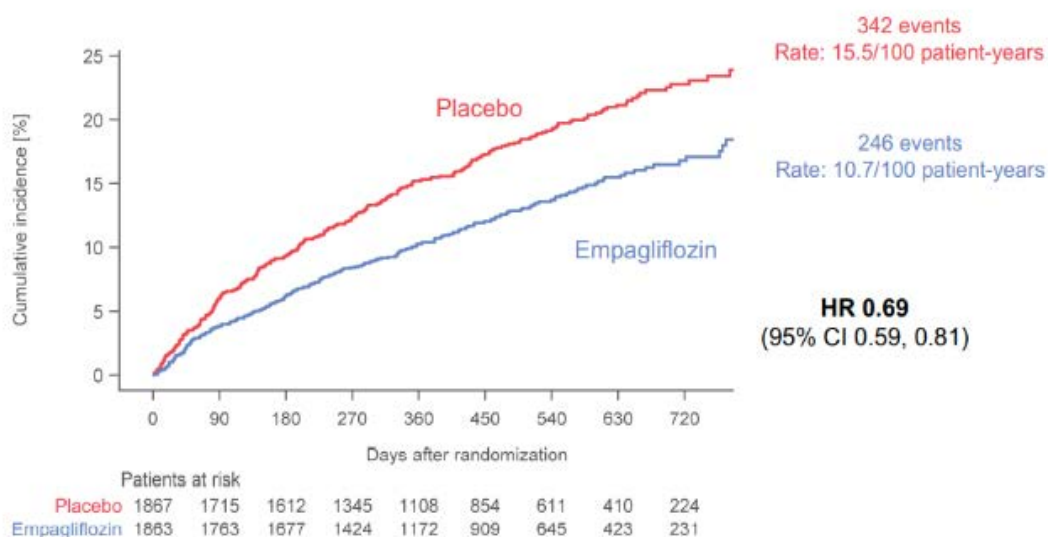
do stosowania empagliflozyny. W konsekwencji czego Komisja Europejska wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu owego leku w leczeniu osób dorosłych z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF). Dawkowanie leku Jardiance w przypadku niewydolności serca to 10mg na dobę.

Rejestracja nowego wskazania jest oparta na wynikach badania EMPEROR-Reduced. Empagliflozyna doprowadziła do zmniejszenia o 25% ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo. Lek obniża ryzyko pierwszej i kolejnej hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 30%. Dochodzi do poprawy parametrów sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 [3,8].

Rycina 2. Skumulowana częstość wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego [9]



Rycina 3. Skumulowany czas do wystąpienia pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca [9]

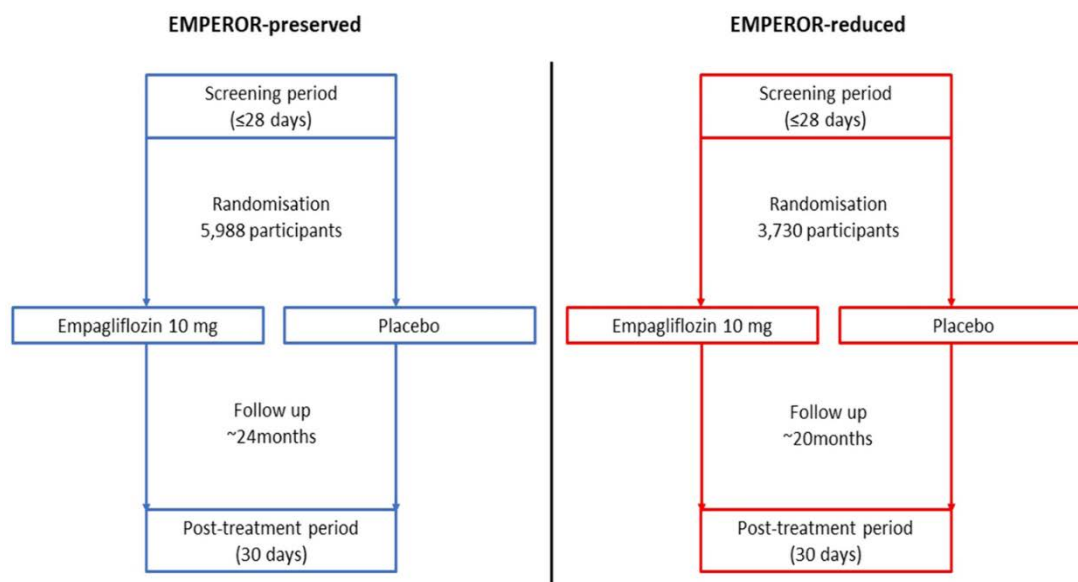


Program badań klinicznych EMPEROR obejmuje zbadanie wpływu empagliflozyny na kliniczne parametry sercowo-naczyniowe oraz nerek. Obejmuje dwa randomizowane badania III fazy. Celem jest ocena stosowania empagliflozyny w porównaniu z placebo u osób dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub obniżoną frakcją wyrzutową, ze współistniejącą cukrzycą lub bez. Pierwszorzędownym punktem końcowym dla obu badań jest czas do wystąpienia potwierdzonego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub potwierdzona hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

- EMPEROR-Reduced - to badanie obejmujące grupę 3730 pacjentów. Ocenia bezpieczeństwo i skuteczność stosowania empagliflozyny u osób z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF).

-EMPEROR-Preserved - to badanie obejmuje grupę 5988 pacjentów. Ocenia bezpieczeństwo i skuteczność stosowania empagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFrEF) [3].

Rycina 4. Projekt badań Emperor-reduced i Emperor-preserved [7]



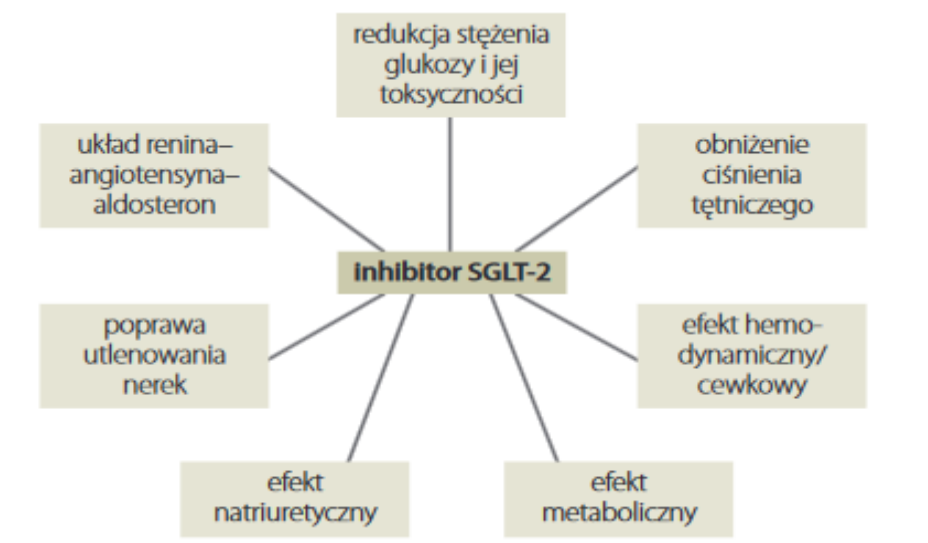
Badanie Emperor-Reduced to międzynarodowe badanie fazy III z zastosowaniem randomizacji i metody podwójnej ślepej próby. Jest to badanie rejestracyjne. W badaniu tym uzyskano informacje na temat wpływu leku na hospitalizacje z powodu niewydolności serca i silnego działania ochronnego na nerki u pacjentów z HFrEF.

Badanie to potwierdza, że empagliflozyna jest już opcją terapeutyczną, z której korzystają różne dziedziny medycyny np. endokrynologia, kardiologia czy nefrologia. Rola SGLT2 jest już wyraźnie zaznaczona w wytycznych leczenia cukrzycy. Stają się kluczowe w niewydolności serca i przewlekłej chorobie nerek (PChN)[10].

Empagliflozyna ma również działanie nefroprotekcyjne. Opóźnia rozwój oraz wystąpienie nefropatii cukrzycowej, obniża częstość incydentów nerkowych oraz redukuje konieczność włączenia terapii nerkozastępczych [11]. Tempo spadku eGFR w grupie placebo było o 1,7ml/min/1,73m² rocznie większe niż w grupie empagliflozyny. Jest to bardzo istotna różnica kliniczna. W badaniach na zwierzętach wykazano, że nadmierna reabsorpcja glukozy w komórkach cewek bierze udział w patogenezie rozwoju nefropatii. Dochodzi do nasilenia procesów zwłóknienia w śródmiaższu nerek. W badaniach in vitro przebadano w jaki sposób hiperglikemia wpływa na ludzkie komórki cewek. Udowodniono, że obecność blokerów SGLT2 może

zahamować a nawet odwrócić procesy zapalne w śródmiąszu nerki. Empagliflozyna redukuje stężenie cytokin prozapalnych w nerkach np. inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1, transformującego czynnika wzrostu β oraz czynnika wzrostu tkanki łącznej. Zaobserwowano, że empagliflozyna nie tylko obniża glikemie, ale także zapobiega albuminurii i procesom zapalnym nerek w wczesnych etapach rozwoju cukrzycowej choroby nerek [12,13].

Rycina 5. Potencjalne mechanizmy działania nefroprotekcynego flozyn [13]



Lek Jardiance została objęta refundacją w listopadzie 2019 roku. Refundacja obejmowała wówczas wyłącznie pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 przed włączeniem insuliny oraz takich, którzy byli leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi przez okres min. 6 miesięcy, HbA1c >8%, BMI >35KG/M2 oraz wysokim ryzykiem-sercowo naczyniowym [3,5]. Jednak od 1 maja 2022 roku lek Jardiance został objęty refundacją u osób dorosłych w nowym wskazaniu czyli w przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory i utrzymującymi się objawami choroby pomimo terapii ACEI i lekami z grupy betaadrenolityków. Wprowadzenie flozyn do wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jest określane przez kardiologów „największym osiągnięciem terapii niewydolności serca” ostatnich czasów. Leczenie przedłuża życie chorych nawet o kilka lat [1,15].

BIBLIOGRAFIA.

1. Charakterystyka produktu leczniczego leku Jardiance.
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance.pl>.
(dostęp 04.05.2022).
2. Dadej A, Dadej D, Tomczak S, Jelińska A. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2–nowe leki w leczeniu cukrzycy. *Farmacja Współczesna* 2019; 12: 23-28.
3. Empagliflozyna zatwierdzona w Europie do stosowania w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową!. <https://www.boehringer-ingelheim.pl/>.
(dostęp 04.05.2022).
4. Jardiance- tabletki powlekane <https://www.mp.pl>. (dostęp 04.05.2022).
5. Wotlińska-Pełka K. Empagliflozyna pierwszym lekiem w niewydolności serca niezależnie od występującej cukrzycy? Co powinni wiedzieć farmaceuci? Co z refundacją? 15.11.2021, <https://aptekarski.com> (dostęp 04.05.2022).
6. Ndefo UA. Empagliflozin (Jardiance): a novel SGLT2 inhibitor for the treatment of type-2 diabetes ;*Pharmacy and Therapeutics* 40.6 (2015): 364.
7. Williams DM, Evans M. Are SGLT-2 inhibitors the future of heart failure treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. *Diabetes Therapy* 11.9 (2020): 1925-1934.
8. Packer M. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. ;*Circulation* 143.4 (2021): 326-336.
9. Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Analiza weryfikacyjna, <https://bipold.aotm.gov.pl/> (dostęp 05.05.2022).
10. Stompór T, Adamczak M, Maziarska K. Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń

Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek; Forum Nefrologiczne 2019, tom 12, nr 1, 51–64.

11. Grzeszczak W, Śnit M, Stepanow B. Efektywność i bezpieczeństwo stosowania blokerów SGLT2 u chorych na cukrzycę typu 2 z prawidłową lub upośledzoną funkcją nerek ; Choroby Serca i Naczyń 2017;14(2):75-82.
12. Cherney D, Perkins B.A, Soleymanlou N. Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. Circulation 129.5 (2014); 587-597.
13. Pawlaczyk K, Czekański S, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Olszewska M. Nowoczesne leczenie cukrzycy. Inne leki niż insulina 2020; 103-114.
14. Rajasekeran H. Kidney International 2016; 89:522.
15. LJ. Przełomowa decyzja w sprawie refundacji flozyn. Zmiany wejdą już 1 maja. <http://www.rynekzdrowia.pl> (dostęp 19.05.2022).