

# Výsledky studie GetGoal-Duo 2

MUDr. Radomíra Kožnarová, CSc. | Klinika diabetologie, Centrum diabetologie IKEM, Praha

## Souhrn

**Kožnarová R.** Výsledky studie GetGoal-Duo 2. *Farmakoterapie* 2016;12(1):109–112.

Nové doporučené postupy v léčbě diabetu 2. typu (ADA/AESD 2015) zahrnují i možnost přidání agonistů receptorů GLP-1 k bazálnímu inzulinu namísto intenzifikace inzulinové léčby prandiálním inzulinem (režim bazál plus nebo bazál-bolus). Studie GetGoal-Duo 2 zkoumá přidání lixisenatidu 1x denně k inzulinu glargin s metforminem/bez metforminu vs. přidání inzulinu glulisin 1x nebo 3x denně k inzulinu glargin s metforminem/bez metforminu u pacientů s diabetem 2. typu, nedostatečně kontrolovaných jednou denní dávkou bazálního inzulinu s léčbou/bez léčby perorálním antidiabetikem. Studie potvrdila non-inferioritu lixisenatidu ve snížení HbA<sub>1c</sub> vůči inzulinu glulisin, podávanému 1x nebo 3x denně. Ve snížení hmotnosti dosáhl lixisenatid superioritu vůči režimu inzulinu glulisin 3x denně. Pacienti léčení lixisenatidem měli dvakrát větší pravděpodobnost dosažení HbA<sub>1c</sub> pod 7 % bez nárůstu hmotnosti a dokumentované symptomatické hypoglykemie. Přidání lixisenatidu k léčbě bazálním inzulinem je tedy možnou alternativou k režimům bazál plus nebo bazál-bolus s nižším rizikem hypoglykemií či zvýšení hmotnosti.

## Klíčová slova

diabetes mellitus, lixisenatid, glargin, glulisin, režim bazál plus, režim bazál-bolus, studie GetGoal-Duo 2

## Summary

**Kožnarová R.** The results of GetGoal-Duo 2 study. *Farmakoterapie* 2016;12(1):109–112.

Updated guidelines for treatment of Type 2 diabetes (ADA/AESD 2015) include also a possibility of administration GLP-1 agonist receptors on basal insulin instead of intensification of insulin therapy with prandial insulin (regimen Basal Plus or Basal Bolus). GetGoal-Duo 2 study examines the use of lixisenatide administrated once daily to insulin glargine with or without metformin versus the use of insulin glulisine once or three times daily to insulin glargine with or without metformin for patients with type 2 diabetes, who are inadequately controlled by one daily dose of basal insulin with or without oral antidiabetic agent. The study confirmed noninferiority lixisenatide in

reducing HbA<sub>1c</sub> to insulin glulisine, administrated once or three times daily. In weight reduction lixisenatide achieved superiority towards to regimen glulisine three times daily. The patients who are treated with lixisenatide had two times bigger chance to achieve HbA<sub>1c</sub> below 7% without weight gain and documented symptomatic hypoglycaemia. Adding of lixisenatide to basal insulin therapy is an alternative to Basal Plus regimen or Basal Bolus regimen with lower risk of hypoglycaemia and weight gain.

## Key words

diabetes mellitus, lixisenatide, glargine, glulisine, Basal Plus regimen, Basal Bolus regimen, GetGoal-Duo 2 study

## Úvod

Výskyt diabetes mellitus 2. typu celosvětově stoupá. Podle statistických údajů se v České republice v průběhu posledních 18 až 20 let počet registrovaných diabetiků zdvojnásobil. Absolutní počet diabetiků 2. typu narůstá a s ním se zvyšuje i počet pozdních komplikací diabetu. Pro prevenci těchto komplikací je jedním z nejdůležitějších faktorů kompenzace diabetu.<sup>1</sup>

Na základě konsensu Americké diabetologické asociace a Evropské společnosti pro studium diabetu i doporučení České diabetologické společnosti ([www.diab.cz](http://www.diab.cz)) byl vypracován nový algoritmus léčby diabetu 2. typu, v němž jsou zapracovány poslední poznatky v léčbě tohoto onemocnění.<sup>2</sup> V tomto algoritmu se do postavení léku druhé volby dostávají všechna nová antidiabetika včetně bazální dávky inzulinu.<sup>3,4</sup> Algoritmus zdůrazňuje nutnost volby cílů léčby podle individuálních potřeb každého pacienta. Využíváme nové možnosti rozšíření terapie, které by dopomohly k dosažení normoglykemie a měly by co nejmenší množství nežádoucích účinků.<sup>4</sup> Vzhledem k tomu, že se často jedná o starší pacienty, je důležité, aby nové léky byly bezpečné zejména z hlediska hypoglykemie.<sup>5</sup> Velmi výhodné se z tohoto pohledu jeví léky založené na inkretinovém účinku, kdy perorální podání glukózy vede k vyšší sekreci inzulinu v pankreatu než podání parenterální.<sup>7</sup> Příčinou jsou inkretinové hormony, produkované ve střevě jako odpověď na perorální příjem glukózy. Významnými inkretiny jsou glukagon-like peptid-1 (GLP-1) a glukózo-dependntní in-

zulinotropní polypeptid (GIP). Tyto hormony mají řadu účinků, např. snižují glykemii, zvyšují sekreci inzulínu, zvyšují citlivost a přežívání B-buněk, inhibují vychytávání inzulínu játry. GLP-1 navíc potlačuje sekreci glukagonu, zpomaluje vyprazdňování žaludku, podporuje pocit sytosti, a tímto mechanismem pomáhá snížit hmotnost.

## Lixisenatid

Lixisenatid je agonista receptoru pro GLP-1 s významným prandiálním účinkem, podávaný 1x denně, který nejen příznivě ovlivňuje glukózový metabolismus, ale podílí se i na regulaci tělesné hmotnosti.<sup>7</sup> Účinnost a bezpečnostní profil lixisenatidu byly systematicky hodnoceny v sérii studií III. fáze (program GetGoal – lixisenatid v monoterapii, v kombinaci s perorálními antidiabetiky nebo s bazálním inzulínem).<sup>8,9</sup> V nich byla potvrzena účinnost lixisenatidu v léčbě diabetu snížením hodnot  $HbA_{1c}$ , glykemie nalačno, a zejména postprandiální glykemie. Navíc byla léčba spojena s poklesem hmotnosti nebo omezením jejího nárůstu.

Farmakokinetika lixisenatidu, směřující maximum účinku do omezení vzestupu postprandiální glykemie, se jeví jako velmi výhodná pro léčbu v kombinaci s dalšími farmaky, která ovlivňují především glykemii nalačno – například s dlouhodobě působícími bazálními analogy inzulínu. Právě při použití této kombinace byl zaznamenán významný pokles hodnot  $HbA_{1c}$  a postprandiální glykemie bez současného vzestupu hmotnosti. Pokud diabetes není dobře kontrolován jednou denní dávkou inzulínu, přistupuje se obvykle k intenzifikaci režimu přidáním jedné nebo tří dávek prandiálního inzulínu. Přidání krátkodobě působícího inzulínu je vždy více rizikové z hlediska hypoglykemií. Dosud nebyla publikována klinická studie, jež by porovnávala použití prandiálního agonisty receptoru pro GLP-1 s prandiálním podáním krátkodobého inzulínu v režimu bazál plus nebo bazál-bolus.

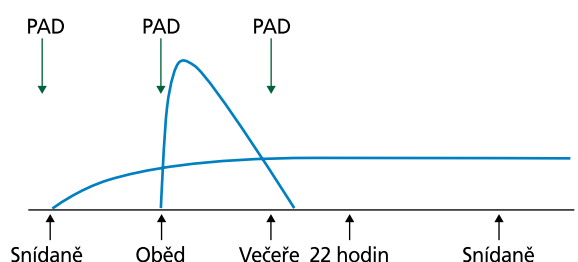
Studie GetGoal-Duo 2 zkoumá přidání lixisenatidu 1x denně k inzulínu glargin s metforminem/bez metforminu vs. přidání inzulínu glulisin 1x nebo 3x denně k inzulínu glargin s metforminem/bez metforminu u pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kontrolovaných jednou denní dávkou bazálního inzulínu s léčbou/bez léčby perorálním antidiabetikem.<sup>10,11</sup>

## Výsledky studie GetGoal-Duo 2

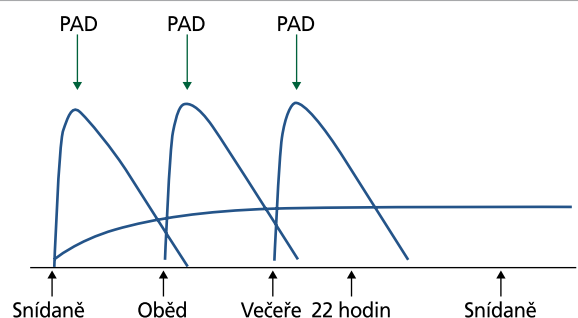
Studie GetGoal-Duo 2 je 26týdenní randomizovaná otevřená klinická studie s aktivním komparátorem. Srovnává se v ní užití lixisenatidu 20 µg 1x denně s inzulínem glulisin 1x denně nebo 3x denně přidaných k inzulínu glargin s metforminem nebo bez metforminu u obézních pacientů s diabetem mellitus 2. typu, kteří jsou nedostatečně kontrolováni bazálním inzulínem se současnou léčbou perorálním antidiabetikem nebo bez ní.

Studie se zúčastnilo 18 zemí z Evropy, Severní Ameriky a Jižní Ameriky. Zařazeno bylo 894 pacientů s diabetem 2. typu. Po 12týdenní úvodní periodě léčby inzulínem glargin ± metformin (terapie ostatními perorálními antidiabetiky byla přerušena a inzulín glargin byl titrován tak, aby bylo dodrženo rozmezí glykemií 4,4–5,6 mmol/l) byli pacienti randomizováni do tří stejně velkých skupin (každá 298 pacientů, **tabulka 1**), v nichž byly ke stávající terapii přidány glulisin v režimu bazál plus (**obrázek 1**), nebo glulisin v režimu bazál-bolus (**obrázek 2**), nebo lixisenatid.

**obrázek 1** Režim bazál plus



**obrázek 2** Režim bazál-bolus



**tabulka 1** Charakteristika souboru pacientů zařazených do studie GetGoal-Duo 2

| Parametry, průměr ± SD          | Inzulín glargin ± metformin +     |                                        |                                        |
|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
|                                 | Lixisenatid 1x denně<br>(n = 298) | Inzulín glulisin 1x denně<br>(n = 298) | Inzulín glulisin 3x denně<br>(n = 298) |
| Věk při screeningu              | 60 ± 9 roků                       | 60 ± 9 roků                            | 59 ± 10 roků                           |
| Počet žen (podíl)               | 138 (46 %)                        | 135 (45 %)                             | 132 (44 %)                             |
| Trvání diabetu                  | 12 ± 6 roků                       | 12 ± 7 roků                            | 12 ± 7 roků                            |
| BMI                             | 32 ± 5                            | 32 ± 4                                 | 33 ± 5                                 |
| $HbA_{1c}$                      |                                   |                                        |                                        |
| Screening                       | 8,5 ± 0,7 %                       | 8,5 ± 0,7 %                            | 8,5 ± 0,8 %                            |
| Konec run-in periody            | 7,9 ± 0,5 %                       | 7,8 ± 0,5 %                            | 7,9 ± 0,5 %                            |
| Trvání léčby bazálním inzulínem | 3 ± 3 roky                        | 3 ± 4 roky                             | 3 ± 3 roky                             |

Studie si kladla za cíl zhodnotit tyto primární kompozitní ukazatele:

1. non-inferiorita lixisenatidu vůči režimu bazál plus ve snížení HbA<sub>1c</sub> a nebo;
2. non-inferiorita lixisenatidu vůči režimu bazál-bolus ve snížení HbA<sub>1c</sub> nebo;
3. superiorita lixisenatidu vůči režimu bazál-bolus ve změně hmotnosti.

Kromě těchto primárních kompozitních ukazatelů hodnotila studie ještě další parametry:

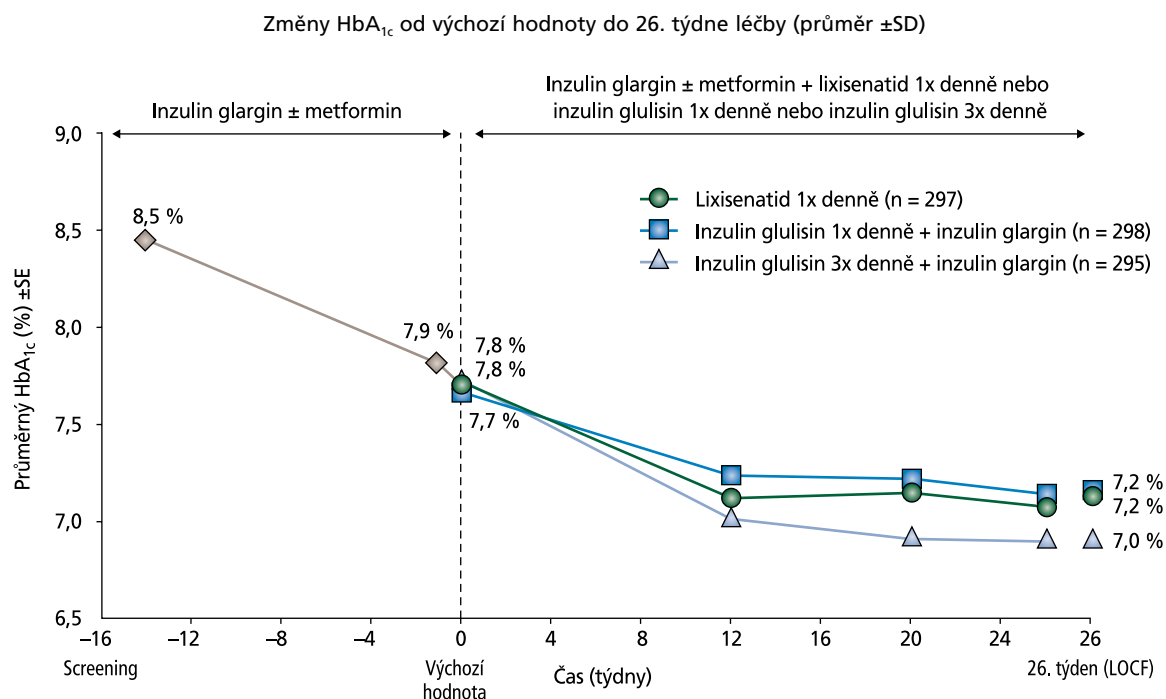
1. procento pacientů, kteří dosáhli cílových hodnot HbA<sub>1c</sub> < 7 % (dle DCCT);
2. změna od základního vyšetření pro hodnoty:
  - glykemie nalačno (FPG),
  - postprandiální glykemie (PPG) během standardizovaného jídla u pacientů, jimž byla podávána léčba před snídaní,
  - tělesná hmotnost,
  - 7bodový profil při domácím selfmonitoringu (SMPG),
  - dávky inzulínů;
3. procento pacientů, u nichž bylo dosaženo cílových hodnot HbA<sub>1c</sub> < 7 % bez nárůstu hmotnosti, bez symptomatické hypoglykemie a bez přírůstku hmotnosti a současně bez symptomatické hypoglykemie;
4. bezpečnostní profil a snášenlivost.

Z výsledků studie vyplývá, že všechny **primární kompozitní ukazatele** studie byly dosaženy. Lixisenatid potvrdil non-inferioritu ve snížení HbA<sub>1c</sub> po 26 týdnech léčby vůči inzulínu glulisin podávanému 1x denně v režimu bazál plus a 3x denně v režimu bazál-bolus (hodnota HbA<sub>1c</sub> 7,8 ± 0,6 % vs. 7,7 ± 0,6 % vs. 7,8 ± 0,6 %). Ve snížení hmot-

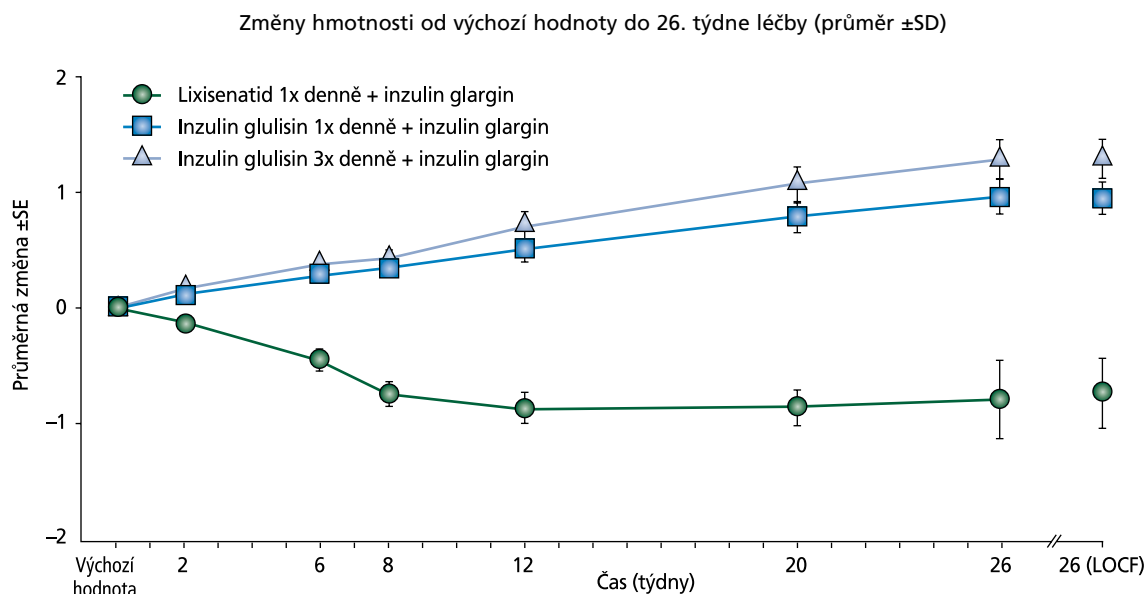
nosti dosáhl lixisenatid superiority ( $p < 0,0001$ ) vůči inzulínu glulisin podávanému 3x denně (změna hmotnosti pacientů ve skupině lixisenatid 1x denně  $-0,6 \pm 0,3$  kg, ve skupině glulisin 3x denně  $+1,4 \pm 0,3$  kg). Změna HbA<sub>1c</sub> v průběhu studie je zaznamenána v grafu na **obrázku 3**, změna hmotnosti v grafu na **obrázku 4**.

Podobně byly naplněny i sekundární ukazatele studie. Změny v glykemiích nalačno vůči výchozímu stavu se po 26 týdnech léčby lišily mezi skupinami minimálně, zřejmě v důsledku předchozí optimalizace dávkování bazálního inzulínu během run-in periody. Postprandiální glykemie byla hodnocena jako glykemie měřená 2 hodiny po standardizované snídani. Snížení postprandiální glykemie bylo větší ve skupině léčené lixisenatidem než v obou skupinách léčených inzulínem glulisin (změna glykemie  $-37,25$  mg/dl vs. glulisin 1x denně,  $-40,15$  mg/dl vs. glulisin 3x denně). Klinicky významná symptomatická hypoglykemie se vyskytla u menšího počtu pacientů léčených lixisenatidem oproti pacientům léčeným režimy bazál plus nebo bazál-bolus (35,9 % vs. 46,5 % vs. 52,4 %, resp.  $p = 0,01$  a  $p = 0,0001$ ). Výskyt symptomatických hypoglykemií byl při léčbě lixisenatidem nižší o 25 % ve srovnání s léčbou glulisinem 1x denně a o 51 % oproti léčbě glulisinem 3x denně. Symptomatická hypoglykemie zde byla definována jako glykemie nižší než 3,3 mmol/l nebo rychlé odeznění příznaků hypoglykemie při orálním příjmu sacharidů, pokud nebyla změřena glykemie. 22 % pacientů léčených lixisenatidem dosáhlo cílových hodnot HbA<sub>1c</sub> < 7 % bez nárůstu hmotnosti a bez symptomatické hypoglykemie (oproti 9 % pacientů ve skupině glulisinu 1x denně a 11 % pacientů ve skupině glulisinu 3x denně).

obrázek 3 Změny HbA<sub>1c</sub> v čase – výrazný pokles HbA<sub>1c</sub> během prvních 12 týdnů v každém ramenu studie



obrázek 4 Změny hmotnosti v čase



Výskyt závažných nežádoucích příhod ve studii GetGoal-Duo 2 byl srovnatelný při všech léčebných režimech. Ve skupině pacientů léčených lixisenatidem se častěji vyskytovaly gastrointestinální nežádoucí příhody (nauzea, průjem, zvracení).

## Závěr

Počet nemocných s diabetem 2. typu prudce narůstá a diabetes 2. typu již dlouho patří k významným zdravotním problémům. Víme, že přes veškerá doporučení dosahuje cílových hodnot kompenzace diabetu jen velmi malé procento pacientů. Nové doporučené postupy v léčbě diabetu 2. typu (ADA/AESD 2015) zahrnují i možnost přidání agonistů receptorů GLP-1 k bazálnímu inzulinu namísto

intenzifikace inzulinové léčby prandiálním inzulinem. Studie GetGoal-Duo 2 prokázala non-inferioritu lixisenatidu ve snížení HbA<sub>1c</sub> vůči inzulinu glulisin, podávanému 1x nebo 3x denně. Ve snížení hmotnosti dosáhl lixisenatid superiority vůči režimu glulisin 3x denně. Pacienti léčení lixisenatidem měli dvakrát větší pravděpodobnost dosažení HbA<sub>1c</sub> pod 7 % bez přírůstků hmotnosti a dokumentované symptomatické hypoglykemie. Přidání lixisenatidu k léčbě bazálním inzulinem je tedy možnou alternativou k režimům bazál plus nebo bazál-bolus s nižším rizikem hypoglykemií a zvýšením hmotnosti.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“)

## Literatura

- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes 2015: A patient-centered approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140–9.
- Pettus J, Cavaia TS, Tamborlane WV, et al. The past, present, and future of basal insulins. *Diabetes Metab Res Rev* 2015 Oct 28. DOI: 10.1002/dmrr.2763. [Epub ahead of print]
- Home P, Riddle M, Cefalu WT, et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? *Diabetes Care* 2014;37: 1499–508.
- Moghissi E, King A. Individualizing insulin therapy in the management of type 2 diabetes. *Am J Med* 2014;127:3–10.
- Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycaemia, diabetes, and cardiovascular event. *Diabetes Care* 2010;33:1389–94.
- Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:728–42.
- Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, et al. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal Mono). *Diabetes Care* 2012;35:1225–31.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *NEJ* 2015;373:2247–57.
- Rosenstock J, Hanefeld M, Gentile S, et al. Advancing basal insulin glargine with prandial lixisenatide QD vs insulin glulisine QD or TID in T2DM: The GetGoal-Duo2 evidence-based trial (NCT01767559). ADA Congress 2015, Boston, USA. Poster No. 107-LB.
- Rosenstock J, Aronson R, Hanefeld M, et al. Composites on HbA<sub>1c</sub>, hypoglycaemia and weight for lixisenatide vs basal-plus or basal-bolus in glargine treated T2DM. IDF World Diabetes Congress, 2015, Vancouver, Canada. Poster No. 0209-PD.