

## **Jardiance® (empaglifloosiin) sai Euroopas müügiloa vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse raviks**

- Empaglifloosiini uus näidustus põhineb kliinilise uuringu EMPEROR-Reduced tulemustel, mille kohaselt kahanes kombineeritud kardiovaskulaarse surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise suhteline risk oluliselt (25%) neil täiskasvanud uuritutel, kes põevad vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkust koos diabeediga või ilma selleta ning kelle hinnanguline glomerulaarfiltratsioon kiirus (eGFR) on üle 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Südamepuudulikkus on Euroopas juhtiv hospitaliseerimise põhjus (1), mille levimus eeldatavasti suureneb, sest rahvastik vananeb.
- Jardiance sai kõigepealt müügiloa 2014. aasta mais täiskasvanutel ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi diabeedi raviks.

**Ingelheim, Saksamaa, 21.06.2021** – Firmed Boehringer Ingelheim ja Eli Lilly teatasid, et Euroopa Komisjon on andnud Jardiance®-ile (empaglifloosiinile) müügiloa täiskasvanutel sümptomaatilise kroonilise vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse (süstoolse südamepuudulikkuse) ravimiseks (2). Ravimi näidustusi täiendati pärast seda, kui Euroopa Ravimiameti (EMA) inimravimite komitee (CHMP) oli 2021. aasta 20. mail andnud selleks positiivse soovitus.

Lorraine'i ülikooli emeriitprofessori ja programmi EMPEROR kliinilise uurija Faies Zannadi sõnul pakub antud müügiluba uue olulise ravivõimaluse, mis aitab miljoneid inimesi Euroopas, kellel esineb sümptomaatiline krooniline vähenenud väljutusfraktsiooniga (HFrEF) südamepuudulikkus. Empaglifloosiiniga seotud uued ravivõimalused suudavad päästa elusid ning vähendada haiglas viibimise aega ja pikendada perekonnaga koos veedetud aega.

Müügiluba põhineb kliinilise uuringu EMPEROR-Reduced tulemustel, mille kohaselt kahandas empaglifloosiin platseeboga võrreldes oluliselt (25%) kombineeritud kardiovaskulaarse surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise suhtelist riski (3). Esmase tulemusnäitaja alusel oli empaglifloosiini mõju sarnane 2. tüüpi diabeeti põdevate ning seda haigust mittepõdevate patsientide alarühmades. Uuringu olulisemate teisest tulemusnäitajate saavutamise analüüsi kohaselt vähendas empaglifloosiin 30% südamepuudulikkuse tõttu esmase või korduva hospitaliseerimise suhtelist riski ning aeglustas oluliselt neerufunktsiooni halvenemist (3).

Boehringer Ingelheimi asepresident ja kardiometaboolse meditsiini divisjoni juht Waheed Jamal märkis, et Jardiance oli esimene SGLT2 inhibiitor, millel on tõestatud kardiovaskulaarset süsteemi kaitsev toime ja mis parandab 2. tüüpi diabeediga patsientidel kardiovaskulaarset seisundit. Tema sõnul ollakse rahul, et nüüd saab Jardiance'i pakkuda vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega patsientidele, sõltumata nende diabeedi staatusest. Koostöös Euroopa ning teiste riikide vastavate ametiasutustega loodetakse tagada nendes riikides juurdepääs sellele usaldusväärsele ravimeetodile.

Eli Lilly asepresidendi Jeff Emmicki sõnul paneb südamepuudulikkuse ravi uude faasi jõudmine ootama kliinilise uuringu EMPEROR-Preserved tulemusi, milleni jõutakse eeldatavasti käesoleva aasta jooksul. Selles uuringus selgitatakse empaglifloosiini mõju

säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusele diabeediga ja diabeedita patsientidel. Ettevõtte on pühendunud raviviiside leidmisele miljonite inimeste jaoks, kellel esineb südamepuudulikkus ja oluline metaboolne häire.

Südamepuudulikkus on progresseeruva ja potentsiaalselt fataalse kuluga häire, mille puhul süda ei suuda tagada piisavat vereringet, et rahuldada organismi hapnikurikka vere vajadust. Niisugusel juhul hakkab suurenema vere maht ning vedelik hakkab kogunema kopsudesse ja perifeersetesse kudedesse (4). See laialdaselt levinud häire esineb maailmas enam kui 60 miljonil inimesel ning eeldatavasti see näitaja inimkonna vananemisega kasvab.

Südamepuudulikkus on laialdaselt levinud diabeeti põdevate inimeste seas (5), kuigi pooltel südamepuudulikkuse juhtudest diabeeti ei esine (6). Haigus esineb kahes vormis: vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse korral ei suuda südamelihase normaalselt kontraheeruda ning säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse korral ei täitu süda verega piisavalt. Südamepuudulikkuse kaebusteks on hingeldus ja väsimus, mis mõjutab tugevasti haigust põdevate inimeste elukvaliteeti (7, 8). Sageli on südamepuudulikkus müokardiinfarkti raskeks tüsistuseks (4, 9).

Südame-neeru-ainevahetushäired on omavahel seotud haiguste rühm, neid haigusi esineb rohkem kui ühel miljardil inimesel ning need on juhtiv surmapõhjus (12). Kardiovaskulaarse süsteemi, neerude ja ainevahetuse talitus on üksteisega seotud ning nende häirumisest tingitud haigustel on mitmeid ühiseid riskitegureid ning patogeneesi radasid. Ühe elundisüsteemi düsfunktsioon võib soodustada funktsioonihäireid teistes ning selle tulemusena võivad progresseeruda üksteisega seotud 2. tüüpi diabeet, kardiovaskulaarne haigus, südamepuudulikkus või neeruhaigus, mis kokkuvõttes suurendavad kardiovaskulaarse surma riski. Teisalt avaldab ühe süsteemi olukorra parandamine positiivset mõju teistele (13, 14).

Firmade Boehringer Ingelheim ja Lilly tegevuse üks eesmärke on muuta südame-neeru-ainevahetushäirete ravi. Sellega seotud teadus- ja arendustöö siht on toetada patsientide tervist. Selleks taastatakse tasakaal kardiovaskulaarse süsteemi, neerude ja ainevahetuse talitluses ning vähendatakse raskete tüsistuste tekkimise riski. Uuringutes keskendutakse seniste raviviiside lüünklikkusele ning rakendatakse multidistsiplinaarset lähenemist.

### **Kliiniliste uuringute programm EMPOWER**

Boehringer Ingelheimi ja Lilly arendatava uuringute programmi EMPOWER eesmärk on uurida empaglifloosiini mõju südame-vereringe ja neerude talitluse peamistele kliinilistele näitajatele südame-neeru-ainevahetushäirete korral. Teema aktuaalsusele viitab asjaolu, et üleilmselt põhjustavad südame-neeru-ainevahetushäired aastas kuni 20 miljoni inimese surma (12). Programm EMPOWER sisaldab kaheksat kliinilist uuringut ning kaht igapäevasel kliinilisel praktilal põhinevat uuringut, millesse on kaasatud üle 400 000 uuritava üle maailma ning mis on sellega maailmas kõige laialdasem ja põhjalikum SGLT2 inhibiitorite kliinilise uurimise programm.

Programmis on südamepuudulikkusega seotud kaks EMPEROR (*EMPagliflozin outcome tRial in patients with chrOnic heaRt failure*) kliinilist uuringust. Need on juhuslikustamise ja topeltpimendamisega III faasi uuringud, milles uuritakse võrdluses platseeboga üks kord päevas manustatud empagliflosiini mõju standardravi saavatele säilinud või vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse patsientidele. Uuritavate hulka kuuluvad nii diabeeti põdevad kui ka mittepõdevad isikud.

Kliinilises uuringus EMPEROR-Reduced [[NCT03057977](#)] uuriti empagliflosiini ohutust ja tõhusust vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse (HFrEF) patsientidel. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg kardiovaskulaarsest haigusest tingitud surmani või esimese hospitaliseerimiseni südamepuudulikkuse tõttu, uuritavate arv 3730 ja lõpetamise aeg 2020. aasta. Kliinilises uuringus EMPEROR-Preserved [[NCT03057951](#)] uuriti empagliflosiini ohutust ja tõhusust säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse patsientidel. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg kardiovaskulaarsest haigusest tingitud surmani või esimese hospitaliseerimiseni südamepuudulikkuse tõttu, uuritavate arv 5989 ja planeeritud lõpetamise aeg 2021. aasta.

### Kirjandus

1. Cowie M, Anker S, Cleland J, *et al.* Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Fail* 2014;1(2):110–45.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Jardiance summary of opinion (post authorisation). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-jardiance-ii-55\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-jardiance-ii-55_en.pdf). Accessed: June 2021.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, *et al.* Cardiac and Renal Outcomes With Empagliflozin in Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;383:1413–24.
4. American Heart Association. What is Heart Failure? Available at: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure>. Accessed: June 2021.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;128(16):e240–e327.
6. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, *et al.* Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1368–75.
7. American Heart Association. Warning Signs of Heart Failure. Available at: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/warning-signs-of-heart-failure>. Accessed June 2021.
8. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JGF. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail* 2005;7(2):243–51.
9. Anderson JL and Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*

2017;376:2053–64.

10. ClinicalTrials.gov. EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951>. Accessed June 2021.

11. ClinicalTrials.gov. EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977>. Accessed June 2021.

12. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016;388(10053):1459–544.

13. Ronco C, McCullough P, Anker SD, *et al*. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31(6):703–11.

14. Lazzeri C, Valente S, Tarquini R, *et al*. Cardiorenal syndrome caused by heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Nephrol* 2011;2011:634903.

PC-EE-100594