

Empaglifloosiini kohta saadud murrangulise tähtsusega tulemused kinnitavad, et EMPEROR-Preserved on esimene ja ainus edukas kliiniline uuring säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse (HFpEF) ravi kohta

- *III faasi kliinilise uuringu EMPEROR-Preserved esmane tulemusnäitaja on saavutatud ja selle kohaselt vähendas empaglifloosiin oluliselt säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse (HFpEF) patsientidel kardiovaskulaarse surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise kombineeritud riski.*
- *HFpEF-i on peetud levimuse, halva prognoosi ja senini kliiniliselt tõendatud ravi puudumise tõttu kardiovaskulaarmeditsiini suurimaks lahenduseta probleemiks (1, 2).*
- *Müügiloa saamisega osutuks empaglifloosiin esimeseks ja ainsaks haiguse kulgu leevendavaks kliiniliselt tõendatud raviviisiks kõikide südamepuudulikkuse vormide puhul, sõltumata südame väljutusfraktsiooni suurusest.*

Ingelheim (Saksamaa) ja Indianapolis (USA), 6. juuli 2021 – Firmad Boehringer Ingelheim ja Eli Lilly and Company teatavad, et III faasi kliinilise uuringu EMPEROR-Preserved esmane tulemusnäitaja on saavutatud. Uuringus leidis kinnitust, et empaglifloosiin on esimene ja ainuke SGLT2 inhibiitor, mis vähendab täiskasvanud HFpEF-patsientidel (sõltumata diabeedi esinemisest või puudumisest) oluliselt kardiovaskulaarse surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise riski. Kui saadud tulemused lisada kliinilise uuringu EMPEROR-Reduced tulemustele, siis ilmneb empaglifloosiini tõhusus kõikide südamepuudulikkuse vormide korral, sõltumata südame väljutusfraktsiooni suurusest. Empaglifloosiini ohutusprofiil oli uuringus üldjoontes sarnane ravimi juba varasemast teada ohutusprofiiliga.

Berliini Charité kliiniku kardioloogiaprofessori ja kliinilise uuringu EMPEROR-Preserved juhtiva uurija Stefan Ankeri sõnul oodatakse kannatamatult võimalust esitada EMPEROR-Preserved uuringu tulemusi Euroopa Kardioloogide Seltsi käesoleva aasta kongressil, sest need peaks olema läbimurdeks kardiovaskulaarmeditsiinis ja uus lootus haigetele, kellel esineb HFpEF, mis on kasvava tähtsusega rahvatervishoiuprobleem. HFpEF on ravi mõttes olnud pikka aega kõige keerulisem südamepuudulikkuse vorm. EMPEROR-Preserved tulemuste lisamine varasemate uuringute EMPA-REG-OUTCOME ja EMPEROR-Reduced (käsitles vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkust ehk HFrEF-i) tulemustele näitab, et empaglifloosiin vähendab kardiovaskulaarseid surmasid ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimisi südamepuudulikkusega patsientidel ning sel on potentsiaali muuta ravi.

Südamepuudulikkus põhjustab suurt haiguskoormust: maailmas põeb südamepuudulikkust üle 60 miljoni inimese, kellest pooltel esineb HFpEF (3, 4). Südamepuudulikkus on läänemaades üks peamine hospitaliseerimise põhjus ning seda iseloomustavad näitajad suurenevad rahvastiku vananemise tõttu (3). Südamepuudulikkusega patsientide surmarisk kasvab iga hospitaliseerimisega (5). Säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse korral ei täitu vasak vatsake piisavalt ning süda pumpab vereringesse vähem verd (6).

Boehringer Ingelheimi asepresident ja kardiometaboolse meditsiini divisjoni juht Waheed Jamal märkis, et uuringust saadud tõendus tervikuna osutab empaglifloosiini potentsiaalile muuta oluliselt säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkuse ravi ja see puudutab maailmas ligikaudu 30 miljonit inimest. Seni puudusid kliinilised uuringud, millega oleks näidatud südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise ja kardiovaskulaarse surma riski vähenemist kõikidel täiskasvanud patsientidel, kellel esineb see levinud ja elu lühendav haigus. Nii kõnealuse kui ka varem tehtud uuringu EMPEROR-Reduced tulemuste alusel ollakse veendunud empaglifloosiini potentsiaalis mõjutada positiivselt elu nendel täiskasvanud haigetel, kellel esineb mis tahes vormis südamepuudulikkus.

Eli Lilly asepresident Jeff Emmicki sõnas täienduseks, et empaglifloosiin oli esimene SGLT2 inhibiitor, mis vähendas kardiovaskulaarse surma esinemist 2. tüüpi diabeeti ja südamehaigust põdevatel inimestel, aga nüüd on jõutud järgmisse pöördepunkti, mis seekord seostub südamepuudulikkusega. Kliinilise uuringu EMPEROR-Preserved tiptasemel tulemused annavad võimaluse niisuguse südamepuudulikkuse vormi tõhusaks raviks, mis on seni olnud suur probleem. Südamepuudulikkust käsitlevad EMPEROR-uuringud on osa ühisest kliiniliste uuringute programmist EMPOWER, milles hinnatakse empaglifloosiini toimet kogu südame-neeru-ainevahetushäirete spektri ulatuses eesmärgiga oluliselt kergendada nende häirete kulgu ja seeläbi mõjutada paljude neid häireid põdevate inimeste elujärge.

Kliinilises uuringus EMPEROR-Preserved uuriti 10 mg empaglifloosiini toimet võrdluses platseeboga tiptasemel standardravi olukorras (7). Uuringu EMPEROR-Preserved empaglifloosiini tõhusust ja ohutust käsitlevad andmed ning selle ja EMPEROR-Reduced uuringu tulemuste koondanalüüs esitatakse Euroopa Kardioloogide Seltsi kongressil 27. augustil 2021. Boehringer Ingelheim ja Lilly planeerivad esitada käesoleval aastal ka vastavad müügiloa taotlused.

III faasi kliinilise uuringu EMPEROR-Reduced tulemuste kohaselt vähendas empaglifloosiin võrdluses platseeboga täiskasvanud HFrEF-haigetel oluliselt kardiovaskulaarse surma või südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimise kombineeritud suhtelist riski (25%) (8). Seega näitavad EMPEROR-Reduced ja EMPEROR-Preserved uuringute tulemused üheskoos, et empaglifloosiin avaldab positiivset toimet kõikide südamepuudulikkuse (sh HFrEF ja HFpEF) vormide puhul.

Kliinilise uuringu EMPEROR-Reduced tulemuste alusel andis Euroopa Komisjon empaglifloosiinile hiljuti müügiloa uuel näidustusel – täiskasvanud HFrEF-patsientide raviks (9). Samalaadne taotlus on esitatud ka USA Toidu- ja Raviametile, mille otsust oodatakse veel selle aasta jooksul (10). Praegu on empaglifloosiin näidustatud ebapiisavalt ohjatud 2. tüüpi diabeedi raviks, Euroopa Liidus ka täiskasvanutel HReEF raviks (9, 11–13). Käimas on uuringud, millega selgitatakse empaglifloosiini mõju südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimisele ja suremusele südamepuudulikkuse suure riskiga müokardiinfarkti-patsientidel (14), samuti empaglifloosiini mõju kroonilise neeruhaiguse puhul (15).

Kirjandus

1. Butler J, Fonarow G, Zile M, *et al.* Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: Current State and Future Directions. *JACC Heart Fail.* 2014 Apr;2(2):97–112.
2. Shah SJ, Borlaug B, Kitman D, *et al.* Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2020;141:1001–26.
3. Andersen MJ, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges. *Curr Cardiol Rep.* 2014 Jul;16(7):501.
4. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789–858.
5. Solomon S, Dobson J, Pocock S, *et al.* Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2007;116(13):1482–7.
6. American Heart Association. Types of Heart Failure. Available at: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/types-of-heart-failure>. Accessed: July 2021.
7. 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: July 2021.
8. 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.
9. 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. Accessed: July 2021.
10. Boehringer Ingelheim press release. US FDA accepts supplemental New Drug Application for Jardiance® (empagliflozin) for adults with heart failure with reduced ejection fraction. Available at: <https://www.boehringer-ingelheim.us/press-release/us-fda-accepts-supplemental-new-drug-application-jardiance-empagliflozin-adults-heart>. Accessed: July 2021.
11. Jardiance® (empagliflozin) tablets, U.S. Prescribing Information. Available at: <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/Pis/Jardiance/jardiance.pdf>. Accessed: July 2021.
12. Jardiance® (empagliflozin) tablets. European Product Information, approved April 2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 2021.
13. Jardiance® (Full Prescribing Information). Mexico; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.
14. ClinicalTrials.gov. EMPACT-MI: A Study to Test Whether Empagliflozin Can

Lower the Risk of Heart Failure and Death in People Who Had a Heart Attack (Myocardial Infarction). Available at:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509674>. Accessed July 2021.

15. ClinicalTrials.gov. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). Available at:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>. Accessed: July 2021.

PC-EE-100597