

Zdravilo *Forxiga* je doseglo vse primarne in sekundarne cilje opazovanja v prelomni študiji DAPA-CKD faze III za zdravljenje bolnikov s kronično ledvično boleznijo

Zdravilo Forxiga je statistično značilno zmanjšalo poslabšanja ledvične funkcije oziroma tveganje za smrt pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in sočasno sladkorno boleznijo tipa 2 ali brez nje

Visoko kakovostni rezultati študije zdravila *Forxiga* (dapagliflozin) faze III (študije DAPA-CKD) dokazujejo statistično značilen in klinično pomemben učinek zdravila glede primarnega cilja opazovanja, ki ga sestavljata poslabšanje ledvične funkcije in tveganje za smrt (opredeljen je kot sestavljen cilj opazovanja, ki vključuje ≥ 50 -odstotno trajno zmanjšanje ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (eGFR), razvoj končne odpovedi ledvic (ESKD – *end-stage kidney disease*) ali nastop kardiovaskularne oziroma ledvične smrti) pri odraslih bolnikih s kronično ledvično boleznijo. Študija je dosegla tudi potrditev sekundarnih ciljev opazovanja pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo s sočasno sladkorno boleznijo tipa 2 ali brez nje, kar pomeni, da je zdravilo *Forxiga* prvo zdravilo, ki pomembno zmanjšuje tveganje za smrt iz kateregakoli vzroka v tej populaciji bolnikov.

Kronična ledvična bolezen je resna progresivna bolezen, opredeljena z zmanjšanjem ledvične funkcije, ima pa jo skoraj 700 milijonov ljudi po svetu,^{1,2} med njimi tudi precej takih s še neodkrito boleznijo.^{3,4} Zaenkrat je za te bolnike na voljo le malo možnosti zdravljenja.⁵ Kronična ledvična bolezen je povezana s precejšnjo obolevnostjo in povečanim tveganjem za kardiovaskularne dogodke,⁶ kot sta srčno popuščanje in prezgodnja smrt.⁷

Sopredsednika študije in njenega izvršnega odbora prof. David Wheeler z Univerzitetnega kolidža v Londonu in prof. Hiddo L. Heerspink z Univerzitetnega medicinskega centra Groningen sta povedala: "Rezultati študije DAPA-CKD kažejo, da je lahko prav dapagliflozin dolgo pričakovana nova možnost zdravljenja za bolnike s kronično ledvično boleznijo. Zbrani podatki lahko za te bolnike pomenijo veliko spremembo."

Mene Pangalos, izvršni podpredsednik Raziskav in razvoja bioloških zdravil (*BioPharmaceuticals R&D*) je povedal: "DAPA-CKD je prva študija, v kateri so dokazali prepričljivo učinkovitost, vključno z izboljšanjem preživetja, pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, tako pri tistih s sočasno sladkorno boleznijo tipa 2 kot pri tistih brez nje. Te navdušujoče rezultate zdravila *Forxiga* bomo z velikim veseljem posredovali strokovni javnosti in zdravstvenim oblastem po svetu."

Varnostni profil in profil prenosljivosti zdravila *Forxiga* se ujemata z že ugotovljenim varnostnim profilom zdravila.

Celotni rezultati študije DAPA-CKD bodo predloženi za predstavitev na prihodnjem strokovnem srečanju.

V marcu 2020 je družba AstraZeneca razglasila, da so študijo DAPA-CKD predčasno prekinili na predlog neodvisnega Odbora za spremljanje podatkov (Data Monitoring Committee) na osnovi ugotovljene izjemne učinkovitosti.

Poleg tega je bilo maja 2020 zdravilo *Forxiga* v ZDA odobreno za zmanjševanje incidence kardiovaskularne smrti in sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja pri odraslih s srčnim popuščanjem (razreda II-IV po klasifikaciji NYHA) z zmanjšanim iztisnim deležem (*heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) s sočasno sladkorno boleznijo tipa 2 ali brez nje. Zdravilo *Forxiga* je v postopku odobritve za zdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem tudi pri Evropski agenciji za zdravila in v drugih regijah.

Kronična ledvična bolezen

Kronična ledvična bolezen je lahko resna progresivna bolezen, ki jo opredeljuje zmanjšanje ledvične funkcije (na kar kaže zmanjšanje ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (eGFR), vrednosti označevalcev okvare ledvic ali oboje v obdobju najmanj treh mesecev).¹ Najpogostejši vzroki kronične ledvične bolezni so sladkorna bolezen, hipertenzija in glomerulonefritis.⁸ Pri najbolj razviti obliki (za kar uporabljamo izraz končna odpoved ledvic, *end-stage kidney disease*, ESKD) sta okvara ledvic in upad ledvične funkcije napredovala do stopnje, ko bolnik potrebuje dializo ali presaditev ledvice.⁹ Večina bolnikov s kronično ledvično boleznijo še pred razvojem končne odpovedi ledvic umre zaradi kardiovaskularnega vzroka.¹⁰

Študija DAPA-CKD

DAPA-CKD je mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa študija s 4.304 bolniki. Študija je namenjena ovrednotenju učinkovitosti zdravila *Forxiga* 10 mg v primerjavi z uporabo placeba pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo stopnje 2–4 in povečanim izločanjem albumina v urinu ter s sladkorno boleznijo tipa 2 ali brez nje. Zdravilo *Forxiga* jemljejo bolniki enkrat na dan kot dodatek standardnemu zdravljenju. Primarni sestavljeni cilj opazovanja sestavljata poslabšanje ledvične funkcije in tveganje za smrt (opredeljen je kot sestavljen cilj opazovanja, ki vključuje ≥ 50 -odstotno zmanjšanje ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (eGFR), razvoj končne odpovedi ledvic (ESKD – *end-stage kidney disease*) ali nastop kardiovaskularne oziroma ledvične smrti). Med sekundarnimi cilji opazovanja so bili čas do razvoja katerega od ledvičnih dogodkov (trajno 50-odstotno zmanjšanje eGFR, razvoj končne odpovedi ledvic ali nastop ledvične smrti), katerega od kardiovaskularnih dogodkov (kardiovaskularna smrt ali sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja) in smrt iz kateregakoli vzroka. Študijo so izvajali v 21 državah.

Zdravilo *Forxiga*

Zdravilo *Forxiga* (dapagliflozin) je peroralno zdravilo za uporabo enkrat na dan in je prvi predstavnik nove skupine zdravil z imenom zaviralci SGLT2 (zaviralci natrij-glukoznega soprenašalca 2). Zdravilo je pri odraslih indicirano za zdravljenje nezadostno urejene sladkorne bolezni tipa 2, in sicer kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi zdravili kot dodatek dieti in telesni dejavnosti za izboljšanje urejenosti glikemije in izkazuje dva dodatna ugodna učinka: povzroča zmanjšanje telesne mase in znižanje krvnega tlaka. V študiji za oceno kardiovaskularnih izidov DECLARE pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 je zdravilo *Forxiga* kot dodatek standardnemu zdravljenju zmanjšalo tveganje za dogodke sestavljenega

cilja opazovanja, torej za sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali za kardiovaskularno smrt, v primerjavi z uporabo placeba.

Zdravilo *Forxiga* je trenutno v preizkušanju za uporabo pri bolnikih s srčnim popuščanjem v študiji DELIVER (srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF) in študiji DETERMINE (HFrEF in HFpEF). Poleg tega bodo zdravilo *Forxiga* preizkušali za uporabo pri bolnikih brez sladkorne bolezni tipa 2 po akutnem miokardnem infarktu v študiji DAPA-MI – gre za prvo tovrstno študijo (na določeno indikacijo usmerjeno randomizirano kontrolirano študijo na osnovi podatkov v registru bolnikov). Program kliničnih študij z zdravilom *Forxiga* je obsežen in vključuje več kot 35 že zaključenih ali še potekajočih študij faze IIb oziroma III s skupaj več kot 35.000 bolniki in več kot 2,5 milijona bolnikov-let izkušenj.

AstraZeneca in področje CVRM

Področje kardiovaskularnih, ledvičnih in presnovnih bolezni (CVRM, *Cardiovascular, Renal & Metabolism*) predstavlja eno od treh terapevtskih področij družbe AstraZeneca in je hkrati področje, ki je ključno za rast celotne družbe. Na osnovi znanosti in boljšega poznavanja povezav, ki delujejo med srcem, ledvicami in trebušno slinavko, v družbi AstraZeneca vlagamo v ponudbo zdravil, ki upočasnjujejo napredovanje bolezni, zmanjšujejo tveganja in ugodno vplivajo tudi na sočasno prisotne bolezni ter s tem varujejo vpletene organe in izboljšajo izide za bolnike. V naši družbi si želimo spremeniti oziroma ustaviti naravni potek kardiovaskularnih, ledvičnih in presnovnih bolezni in v največji možni meri obnoviti strukturo in funkcijo prizadetih organov, zato si bomo še naprej prizadevali za razvoj in ponudbo znanstvenih dosežkov, ki spreminjajo in izboljšujejo prakso zdravljenja ter kardiovaskularno zdravje milijonov bolnikov po svetu.

Družba AstraZeneca

AstraZeneca (LSE/STO/NYSE: AZN) je globalna, znanstveno usmerjena biofarmacevtska družba, ki deluje na področju odkrivanja, razvoja in trženja zdravil na zdravniški recept, predvsem za zdravljenje bolezni treh terapevtskih področij: onkologije, področja kardiovaskularnih, ledvičnih in presnovnih bolezni (CVRM) ter področja respiratornih bolezni in imunologije. Družba AstraZeneca ima sedež v Cambridgeu v Veliki Britaniji in deluje v več kot 100 državah, inovativna zdravila, ki jih izdeluje, pa uporabljajo milijoni bolnikov po svetu. Več podatkov najdete na spletni strani astrazeneca.com lahko pa nam sledite na Twitterju [@AstraZeneca](https://twitter.com/AstraZeneca).

Literatura

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplement* 2013; (3):1–150.
2. GBD 2017 Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: asystematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 *Lancet* 2018; 392:1789–858.
3. National Kidney Foundation. Kidney Disease: The Basics [cited 07.08.20]. Available from: URL: <https://www.kidney.org/news/newsroom/factsheets/KidneyDiseaseBasics>.
4. Hirst JA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the community using data from OxRen: A UK population-based cohort study. *Br J Gen Pract* 2020; 70(693):e285–e293.

5. Ward F et al. Drug therapies to delay the progression of chronic kidney disease. *Clin Med (Lond)* 2015; 15(6):550–7
6. Bikbov, Boris, et al. "Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990–2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017." *The Lancet*, vol. 395, no. 10225, 13 Feb. 2020, pp. 709–733., doi:10.1016/s0140-6736(20)30045-3.
7. Segall L et al. Heart failure in patients with chronic kidney disease: A systematic integrative review. *Biomed Res Int* 2014; 2014:937398.
8. National Kidney Foundation. *Kidney Disease: Causes*, 2017; [cited 2020 Jun 25]. Available from URL: <https://www.kidney.org/atoz/content/kidneydiscauses>
9. Centers for Disease Control and Prevention. *Chronic Kidney Disease in the United States*, 2019 [cited 01.05.20]. Available from URL: <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/2019-national-facts.html>.
10. Briasoulis A, Bakris GL. Chronic Kidney Disease as a Coronary Artery Disease Risk Equivalent. *Cur Cardiol Rep* 2013; 15(3):340.

Adrian Kemp
sekretar družbe
AstraZeneca PLC

SI-0999, datum priprave: avgust 2020