

Dziesiąta rocznica ogłoszenia wyników przełomowego badania RE-LY® stanowi okazję do podsumowania dekady innowacji w profilaktyce udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków

- Opublikowane w 2009 roku wyniki randomizowanego badania RE-LY®, po raz pierwszy wykazały, że doustny lek przeciwzakrzepowy niebędący antagonistą witaminy K (NOAC) jest bezpieczniejszy i co najmniej tak samo skuteczny jak warfaryna w profilaktyce udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków^{1,2-3}.
- Był to pierwszy od ponad pięćdziesięciu lat, tak istotny postęp naukowy w leczeniu przeciwzakrzepowym.
- Do programu badań RE-VOLUTION włączono ponad 100 000 chorych na całym świecie⁴, a badania dotyczące eteksyłanu dabigatranu nadal trwają.

Ingelheim, Niemcy, 30 sierpnia 2019 r. — Boehringer Ingelheim ogłosił dziesiątą rocznicę publikacji wyników badania RE-LY®¹⁻³, podkreślając jednocześnie ogromny wkład, jaki w ciągu tej dekady wnieśli chorzy, członkowie fachowego personelu medycznego jak również badacze.

Wcześniej, przez pięćdziesiąt lat, standardem leczenia w profilaktyce udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków (ang. *stroke prevention in atrial fibrillation*, SPAF) była warfaryna. Pomimo swojej skuteczności klinicznej warfaryna wchodzi w interakcje z wieloma lekami, co oznacza, że konieczna jest ścisła obserwacja kliniczna chorych, a także odpowiednia modyfikacja dawki w trakcie leczenia. W badaniu rejestracyjnym RE-LY®, na podstawie którego lek został wprowadzony do obrotu, analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabigatranu w porównaniu z warfaryną w profilaktyce udaru mózgu u 18 113 chorych z migotaniem przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF). Wykazano w nim po raz pierwszy, że doustny lek przeciwzakrzepowy niebędący antagonistą witaminy K (NOAC) jest co najmniej tak samo skuteczny, ale bezpieczniejszy niż warfaryna w profilaktyce udaru mózgu w warunkach randomizowanych¹⁻³. Był to pierwszy kamień milowy na drodze do poszerzania wiedzy na temat



Kontakt:
Boehringer Ingelheim
Dział Komunikacji
Korporacyjnej
Media + PR

Meike Bausinger
55216 Ingelheim/Niemcy Tel.:
+49 6132 77 182085 Tel. kom.:
+49 151 44061760
Faks: +49 6132 77 6601
E-mail: [press@boehringer-
ingelheim.com](mailto:press@boehringer-ingelheim.com)

Dodatkowe informacje
www.boehringer-ingelheim.com



NOAC jako opcji terapeutycznej będącej alternatywą dla antagonistów witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*, VKA) w przypadku SPAF.

„Wyniki badania RE-LY® były pierwszym, kluczowym sygnałem wskazującym, że wkrótce pojawi się nowa, bardziej bezpieczna opcja terapeutyczna do stosowania w przypadku SPAF” — powiedział lek. med. Stuart J. Connolly, emerytowany profesor z Katedry Kardiologii na Uniwersytecie McMaster w Hamilton, Ontario. „Pozytywne wyniki badania wzbudziły prawdziwe emocje nie tylko w środowisku badaczy, lecz także wśród członków fachowego personelu medycznego oraz wśród samych chorych. Rejestracja dabigatranu w 2010 r. do stosowania w profilaktyce udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków zapewniła bardziej bezpieczną, skuteczniejszą i lepiej kontrolowaną opcję terapeutyczną. Chorzy z AF zyskali dzięki temu lepszą ochronę przed udarem mózgu, bez konieczności rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego i modyfikacji dawki”.

Badanie RE-LY® było zaledwie początkiem pewnego procesu. Opracowanie, ocena i późniejsze dopuszczenie do obrotu idarucyzumabu - pierwszego i jedyne powszechnie dostępnego swoistego czynnika odwracającego działanie dabigatranu, które miało miejsce w 2015 r., pozwoliło lepiej zrozumieć potrzeby chorych. Dawało pacjentom pewność, że działanie dabigatranu można szybko i skutecznie odwrócić w przypadku, gdy konieczne jest przeprowadzenie operacji/zabiegu w trybie pilnym bądź w razie wystąpienia zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia^{5,6}.

„Firma Boehringer Ingelheim nieustannie angażuje się w działania na rzecz chorych, których potrzeby zdrowotne nie są jeszcze odpowiednio zabezpieczone, zarówno w obszarze sercowo-naczyniowym, jak również w innych obszarach” — powiedział dr Waheed Jamal, Wiceprezes, Dyrektor Działu ds. Chorób Kardiometabolicznych w firmie Boehringer Ingelheim. „Dziękujemy chorym, członkom fachowego personelu medycznego i badaczom, którzy pomogli i nadal pomagają opracowywać i rozszerzać dostęp do bezpieczniejszych i innowacyjnych terapii służących poprawie opieki nad chorymi cierpiącymi na różne schorzenia kardiometaboliczne”.

Profilaktyka udaru mózgu w migotaniu przedsionków (SPAF)

Migotanie przedsionków należy do najczęstszych utrzymujących się zaburzeń rytmu serca⁷ i może prowadzić do pięciokrotnego wzrostu ryzyka udaru niedokrwienego. Dotyka ono 33,5 mln osób na całym świecie^{8,9}. Około 15 mln ludzi doświadcza każdego roku udaru mózgu. Jedna trzecia z nich umiera w następstwie tego zdarzenia¹⁰.

Informacje dotyczące badania RE-LY®

W badaniu RE-LY®, którego wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie *New England Journal of Medicine* we wrześniu 2009 r., porównywano stosowanie dabigatranu z warfaryną w profilaktyce udaru mózgu u chorych z AF^{1,2,3}. Uczestniczyło w nim 18 113 chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz ryzykiem udaru mózgu. Badanie RE-LY® było badaniem typu PROBE (badanie prospektywne, randomizowane, otwarte z oceną punktu końcowego metodą ślepej próby — ang. *prospective, randomized, open-label with blinded endpoint evaluation*) oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dabigatranu podawanego w dawce 150 mg lub 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu z dostosowaną dawką warfaryny¹¹.

Wyniki badania wykazały istotną przewagę dabigatranu nad warfaryną, nawet w przypadkach, gdy leczenie warfaryną było dobrze kontrolowane^{1-3,2,33}. W porównaniu z warfaryną:

- Dabigatran w dawce 150 mg dwa razy na dobę był bardziej skuteczny w profilaktyce udaru mózgu / zatorowości układowej i znacząco zmniejszał ryzyko zarówno udaru niedokrwienego, jak i udaru krwotocznego^{1,2-3,11}.
 - częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiła 1,12% rocznie w grupie otrzymującej dabigatran w dawce 150 mg (ryzyko względne: 0,65; 95% CI, od 0,52 do 0,81; P < 0,001);
 - częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiła 1,72% rocznie w grupie otrzymującej warfarynę w porównaniu z 1,54% w grupie otrzymującej dabigatran w dawce 110 mg (ryzyko względne w przypadku dabigatranu: 0,89; 95% CI, od 0,73 do 1,09; P = 0,89)^{1,2-3,12}.
- Dabigatran znacząco zmniejszał ryzyko krwawienia śródczaszkowego (ang. *intracranial haemorrhage*, ICH), a także zapewniał istotną redukcję ryzyka krwawień zagrażających życiu i krwawień ogółem^{1,2-3,12}.
 - częstość występowania dużych krwawień wynosiła 3,61% rocznie w grupie otrzymującej warfarynę w porównaniu z 2,92% w grupie

- otrzymującej dabigatran w dawce 110 mg (P = 0,003)^{1,2,-3,12}.
- częstość występowania dużych krwawień wynosiła 3,40% rocznie w grupie otrzymującej dabigatran w dawce 150 mg (P = 0,41).

Eteksylan dabigatranu

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania eteksylanu dabigatranu wynosi ponad 10 milionów pacjentolat we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na całym świecie. Eteksylan dabigatranu jest dostępny na rynku od ponad ośmiu lat i został zarejestrowany w ponad 100 krajach⁴.

Eteksylan dabigatranu jest obecnie dopuszczony do stosowania w następujących wskazaniach^{5,6}:

- profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków obarczonych ryzykiem wystąpienia udaru mózgu;
- profilaktyka pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów poddawanych planowanym operacjom całkowitej alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.
- leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

Dabigatran — bezpośredni inhibitor trombiny (ang. *direct thrombin inhibitor*, DTI) był pierwszym powszechnie zarejestrowanym lekiem z grupy nowej generacji bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych, który stanowił odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne w zakresie profilaktyki i leczenia ostrych i przewlekłych chorób zakrzepowo-zatorowych¹²⁻¹³¹⁴. Silne działanie przeciwzakrzepowe bezpośrednich inhibitorów trombiny wynika ze swoistego blokowania aktywności trombiny — głównego enzymu biorącego udział w tworzeniu skrzepliny (zakrzepu)¹⁵. W przeciwieństwie do antagonistów witaminy K, które w sposób zmienny wpływają na różne czynniki krzepnięcia, dabigatran zapewnia skuteczne, przewidywalne i powtarzalne działanie przeciwzakrzepowe, przy niskim ryzyku interakcji z innymi lekami

i braku jakichkolwiek interakcji z pokarmem oraz bez konieczności rutynowego monitorowania krzepliwości czy obowiązkowej modyfikacji dawki^{4,12}.

Eteksylan dabigatranu jest jedynym doustnym lekiem przeciwzakrzepowym niebędącym antagonistą witaminy K, w przypadku którego powszechnie dostępny jest czynnik odwracający jego działanie. Idarucyzumab jest zarejestrowany w Unii Europejskiej i w Stanach Zjednoczonych do stosowania u dorosłych pacjentów leczonych eteksylanem dabigatranu, u których konieczne jest szybkie odwrócenie jego działania przeciwzakrzepowego przed pilnymi zabiegami/operacjami lub w razie wystąpienia zagrażającego życiu bądź niekontrolowanego krwawienia^{5,6}.

Boehringer Ingelheim

Poprawa stanu zdrowia i jakości życia chorych jest celem skoncentrowanej na badaniach naukowych firmy farmaceutycznej Boehringer Ingelheim. W działaniach tych istotne jest skupienie się na chorobach, w przypadku których nie istnieją jeszcze zadowalające opcje leczenia. Firma skupia się zatem na opracowywaniu innowacyjnych terapii, które mogą wydłużyć życie chorych. W segmencie zdrowia zwierząt Boehringer Ingelheim stawia na zaawansowaną profilaktykę.

Boehringer Ingelheim — firma rodzinna od momentu jej założenia w 1885 r. — należy do 20 czołowych spółek w branży farmaceutycznej. Każdego dnia około 50 000 pracowników tworzy wartość dzięki innowacjom w zakresie trzech obszarów biznesowych: leków przeznaczonych do stosowania u ludzi, zdrowia zwierząt i leków biologicznych. W 2018 roku firma Boehringer Ingelheim odnotowała sprzedaż netto o wartości około 17,5 mld euro. Nakłady na badania i rozwój, wynoszące prawie 3,2 mld euro, stanowią 18,1% wartości sprzedaży netto.

Jako firma rodzinna Boehringer Ingelheim w swoich planach uwzględnia perspektywę pokoleniową i skupia się na wynikach długofalowych. Celem firmy jest więc organiczny wzrost w oparciu o własne zasoby przy jednoczesnym otwieraniu się na partnerstwo i strategiczne sojusze w badaniach. We wszystkich swoich działaniach firma Boehringer Ingelheim w naturalny sposób bierze odpowiedzialność za ludzkość i środowisko.

Więcej informacji o firmie Boehringer Ingelheim można uzyskać, odwiedzając stronę www.boehringer-ingelheim.com lub zapoznając się z naszym raportem rocznym dostępnym pod adresem: <http://annualreport.boehringer-ingelheim.com>.

Kontakt dla mediów:

Boehringer Ingelheim
Dział Komunikacji Korporacyjnej
Media + PR
Meike Bausinger
55216 Ingelheim/Niemcy
Tel.: +49 6132 77 182085
Tel. kom.: +49 151 44 061 760
Faks: +49 6132 77 6601
E-mail: press@boehringer-ingelheim.com

Inne kanały informacyjne:

www.facebook.com/boehringeringelheim
www.twitter.com/Boehringer
www.youtube.com/user/boehringeringelheim
www.youtube.com/user/CVTV
www.pinterest.com/biglobal
www.instagram.com/boehringer_ingelheim

Piśmiennictwo

¹ Connolly. SJ. *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010; **361**:1139–51.

² Connolly. SJ. *et al.* Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2009; **363**:1875–76.

³ Connolly. SJ. *et al.* Correspondence: Additional Events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med.* 2014.

⁴ Dane z badań własnych. Dostępne na życzenie.

⁵ Idarucyzumab – charakterystyka produktu leczniczego, wersja amerykańska.

⁶ Idarucyzumab – charakterystyka produktu leczniczego, wersja europejska.

⁷ Lloyd Jones. DM. *et al.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004; **110**(9):1042–46.

⁸ Camm. AJ. *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012; **33**(21):2719–47.

⁹ Chugh SS *et al.* Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; **129**:837–847.

¹⁰ World Stroke Organization. Facts and figures about stroke. Dokument dostępny pod adresem: <https://www.world-stroke.org/component/content/article/16-forpatients/84-facts-and-figures-about-stroke>. Data ostatniego dostępu: czerwiec 2019 r.

¹¹ Ezekowitz MD, *et al.* Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009; **157**:805–10.

¹² Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*. 2008; **47**(5):285–95.

¹³ Di Nisio M. *et al.* Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*. 2005; **353**:1028–40.

¹⁴ Stangier J. *et al.* Pharmacokinetic Profile of the Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in Healthy Volunteers and Patients Undergoing Total Hip Replacement. *J Clin Pharmacol*. 2005; **45**:555–63.