

Tweet tiskové zprávy:

#PRESS: Byly zveřejněny úplné výsledky studie
Boehringer Ingelheim a @LillyPad fáze III
s diabetiky a nediabetiky se #srdečním
selháním bit.ly/XXXXXXX

Tisková zpráva

Empagliflozin snížil kombinované relativní riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace kvůli srdečnímu selhání o 25 % u dospělých diabetiků i nediabetiků se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

- Empagliflozin dále významně snížil relativní riziko první a opakované hospitalizace kvůli srdečnímu selhání o 30 % a významně zpomalil zhoršování funkcí ledvin¹
- Výsledky byly konzistentní pro podskupinu diabetiků 2. typu i nediabetiků¹
- Srdeční selhání je hlavní příčinou hospitalizace v USA a v Evropě²
- Výsledky studie fáze III EMPEROR-Reduced zveřejnil *The New England Journal of Medicine*¹

Ingelheim, Německo a Indianapolis, USA, 29. srpna 2020 – Úplné výsledky studie fáze III EMPEROR-Reduced s dospělými diabetiky i nediabetiky se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí prokázaly, že empagliflozin byl spojen s 25% snížením relativního rizika pro primární cílový parametr doby do kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace kvůli srdečnímu selhání.¹ Studie hodnotila účinek empagliflozinu (10 mg) ve srovnání s placebem přidaných ke standardní léčbě.¹ Společnosti Boehringer Ingelheim a Eli Lilly and Company (zkratka NYSE: LLY) oznámily, že výsledky budou dnes prezentovány na kongresu ESC 2020, výroční konferenci Evropské kardiologické společnosti,³ a zveřejněny v časopise *The New England Journal of Medicine*.¹

Výsledky pro primární cílový parametr byly konzistentní pro podskupinu diabetiků 2. typu i nediabetiků.¹ Analýzy hlavních sekundárních cílových parametrů studie prokázaly, že empagliflozin snižuje relativní riziko první a opakované hospitalizaci kvůli srdečnímu selhání o 30 procent.¹ Empagliflozin zároveň ve srovnání s placebem zpomalil pokles eGFR jako měřítko zhoršování funkcí ledvin.¹

„Srdeční selhání je zničující a vysilující kardiovaskulární onemocnění. Kromě zhoršení kvality života při něm dochází k progresi, která vyžaduje opakované hospitalizace, a zároveň je provází zhoršování funkcí ledvin,“ uvedl MUDr. Milton Packer, předseda výkonného výboru programu EMPEROR a přední odborník na kardiovaskulární onemocnění z lékařského centra Baylor University v Dallasu, Texas, USA. „Výsledky studie EMPEROR-Reduced prokazují, že empagliflozin u dospělých se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí snižuje počet hospitalizací kvůli srdečnímu selhání a zároveň zpomaluje zhoršování funkcí ledvin. Jde o statisticky velmi významné a klinicky důležité výsledky.“

Snížení absolutního rizika pro primární cílový parametr studie EMPEROR-Reduced podle výzkumné analýzy odpovídalo počtu 19 pacientů, které by bylo třeba léčit po dobu 16 měsíců k zabránění jednomu kardiovaskulárnímu úmrtí nebo hospitalizaci kvůli srdečnímu selhání.¹ Dodatečná výzkumná analýza ukázala, že empagliflozin snižuje relativní riziko kompozitního renálního parametru* (zahrnujícího terminální renální selhání a výrazné zhoršení funkcí ledvin) o 50 procent.¹

Studie EMPEROR-Reduced hodnotila účinnost pomocí jednoduchého dávkovacího režimu s podáním jednou denně a bez potřeby titrace.¹ Bezpečnostní profil byl podobný známému bezpečnostnímu profilu empagliflozinu.¹ Ve srovnání s placebem nebyly u empagliflozinu zjištěny žádné klinicky smysluplné rozdíly v nežádoucích účincích včetně hypovolemie (snížený objem krve), hypotenze (nízký krevní tlak), volumové deplece (odvodnění), renální insuficience (nedostatečnost ledvin), hyperkalémie (vysoká hladina draslíku) a hypoglykémie (nízká hladina cukru v krvi).¹

Srdeční selhání postihuje přes 60 milionů pacientů na celém světě.⁴ V USA a v Evropě je každoročně příčinou hospitalizace více než jednoho milionu pacientů.² Při srdečním selhávání srdce nedokáže zásobovat organismus dostatečným objemem krve. Jde se o nejčastější a nejtěžší komplikaci infarktu myokardu.^{5,6} Průvodními znaky srdečního selhání je dušnost a únava, které mohou výrazně zhoršit kvalitu života.^{7,8} U pacientů se srdečním selháním dále často dochází ke zhoršení funkcí ledvin s možným významným nežádoucím dopadem na prognózu.⁹

„Srdeční selhání dokáže výrazně zasáhnout do života pacienta a může mít omezující následky pro srdce a ledviny,“ uvedl MUDr. Waheed Jamal, korporátní viceprezident a vedoucí divize kardiometabolické medicíny ve společnosti Boehringer Ingelheim. „Empagliflozin se stal na základě studie EMPA-REG OUTCOME® prvním inhibítozem SGLT2, který prokazatelně omezuje úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizaci kvůli srdečnímu selhání u diabetiků 2. typu s diagnózou kardiovaskulárního onemocnění. Výsledky studie EMPEROR-Reduced přinesly nové poznatky a robustní důkazy toho, že empagliflozin dokáže snížením kardiovaskulárních parametrů a zpomalením progresu poškození ledvin u pacientů se srdečním selháním změnit život milionů lidí. Těšíme se na další rozbor získaných výsledků a ještě v letošním roce plánujeme podání žádosti o registraci.“

Jak dodal MUDr. Jeff Emmick, Ph.D., viceprezident pro vývoj produktů ve společnosti Lilly, „se srdečním selháním a onemocněním ledvin žijí desítky milionů pacientů. Empagliflozin podle výsledků studie EMPEROR-Reduced prokazatelně přispívá ke zlepšení parametrů srdečního selhání a zároveň zpomaluje zhoršování funkcí ledvin. Prezentace těchto výsledků je pro nás potěšením a doufáme, že se nám pomocí probíhajícího programu EMPOWER podaří změnit léčbu pacientů s těmito onemocněními.“

Americký Úřad pro kontrolu potravin a léků (FDA) registroval empagliflozin ve zrychleném řízení jako přípravek ke snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace kvůli srdečnímu

selhání u pacientů se srdečním selháním.¹⁰ Registrace platí pro program EMPEROR, který zahrnuje studii EMPEROR-Reduced a studii EMPEROR-Preserved. Studie EMPEROR-Preserved hodnotí účinek empagliflozinu na kardiovaskulární úmrtí a hospitalizaci kvůli srdečnímu selhání u dospělých pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí,¹¹ kteří nemají k dispozici žádnou registrovanou přípravku. Výsledky studie EMPEROR-Preserved se očekávají v roce 2021.

Další probíhající studie EMPA-KIDNEY hodnotí účinek empagliflozinu na progresi onemocnění ledvin a úmrtí z kardiovaskulárních příčin u dospělých diabetiků i nediabetiků s diagnózou chronického onemocnění ledvin.¹² FDA zároveň registrovala empagliflozin ve zrychleném řízení jako přípravek k léčbě chronického onemocnění ledvin. Je to důkazem toho, nakolik potřebné jsou nové způsoby léčby pacientů s tímto onemocněním na celém světě.¹³ Výsledky studie EMPA-KIDNEY se očekávají v roce 2022.

Studie EMPEROR a EMPA-KIDNEY jsou součástí klinického programu EMPOWER, jednoho z dosud nejrozsáhlejších a nejkomplexnějších programů hodnocení inhibitorů SGLT2, ve kterém se zkoumá účinek empagliflozinu na život pacientů s nejrůznějšími kardio-renálně-metabolickými onemocněními. Program dále zahrnuje studii EMPACT-MI, která bude hodnotit účinek empagliflozinu na celkovou mortalitu a hospitalizaci kvůli srdečnímu selhání u dospělých diabetiků i nediabetiků po infarktu myokardu,¹⁴ a studii EMPULSE hodnotící empagliflozin u dospělých diabetiků i nediabetiků hospitalizovaných kvůli akutnímu srdečnímu selhání ve stabilizovaném stavu.¹⁵

** Kompozitní výzkumný cílový parametr zahrnoval chřnociou dialýzu nebo transplantaci ledvin nebo trvalý pokles eGFR (CKD-EPI) ≥ 40 % nebo trvalou eGFR < 15 ml/min/1,73 m² (u pacientů s výchozí eGFR ≥ 30) nebo trvalou eGFR < 10 ml/min/1,73 m² (u pacientů s výchozí eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).*

+++

O studiích EMPEROR s pacienty s chronickým srdečním selháním^{11,16}

Obě studie EMPEROR (EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrONic hearT failure) jsou randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická hodnocení fáze III empagliflozinu jednou denně ve srovnání s placebem u dospělých diabetiků i nediabetiků s chronickým srdečním selháním se zachovanou nebo sníženou ejekční frakcí* užívaným nad rámec současné standardní léčby:

- **EMPEROR-Reduced** [[NCT03057977](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03057977)] hodnotí bezpečnost a účinnost empagliflozinu u pacientů s chronickým srdečním selháním se **sníženou ejekční frakcí** (HFrEF).
 - Primárním cílovým parametrem je doba do první příhody potvrzeného úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo potvrzené hospitalizace kvůli srdečnímu selhání
 - Počet pacientů: 3,730
 - Konec studie: 2020
 - [Odkaz](#)

- **EMPEROR-Preserved** [[NCT03057951](#)] hodnotí bezpečnost a účinnost empagliflozinu u pacientů s chronickým srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF).
 - Primárním cílovým parametrem je doba do první příhody potvrzeného úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo potvrzené hospitalizace kvůli srdečnímu selhání (časový rámec až 38 měsíců)
 - Plánovaný počet pacientů: přibližně 5 990
 - Plánovaný konec studie: 2021

***Ejekční frakce** je ukazatel objemu krve vypuzené při každém tepu z levé komory srdeční do krevního řečiště.¹⁷ Po uvolnění srdečního svalu se komora opět naplní krví.

- **HFrEF** nastává v okamžiku, kdy srdeční sval není schopen dostatečného stahu, a do krevního oběhu se tak ve srovnání se srdcem s normálními funkcemi vypudí menší objem krve.¹⁷
- **HFpEF** nastává v okamžiku, kdy dojde k normálnímu stahu srdečního svalu, ale komora se nenaplní dostatečným objemem krve; srdce tak vypudí menší objem krve než srdce s normálními funkcemi.¹⁷

O programu EMPOWER

Program EMPOWER slouží alianci obou společností ke studiu účinku empagliflozinu na hlavní klinické kardiovaskulární a renální parametry u pacientů s nejrůznějšími kardio-renálně-metabolickými onemocněními. Kardio-renálně-metabolická onemocnění jsou celosvětově hlavní příčinou mortality; každoročně na ně umírá na 20 milionů lidí.¹⁸ Boehringer Ingelheim a Lilly v rámci programu spolupracují na výzkumu vzájemných souvislostí mezi těmito systémy a vývoji léků s komplexními přínosy pro více orgánů. Program zahrnuje devět studií včetně klinických hodnocení a studií reálných dat. Aliance obou společností tak může pracovat na dlouhodobém cíli, kterým je zlepšení života pacientů s kardio-renálně-metabolickými onemocněními. Program EMPOWER s více než 257,000 dospělými pacienty na celém světě je dosud nejrozsáhlejším a nejkompaktnějším klinickým programem hodnotícím inhibitory SGLT2.

Součástí programu vývoje jsou následující studie:

- **EMPEROR-Reduced** ke snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace kvůli srdečnímu selhání u dospělých pacientů s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí¹
- **EMPEROR-Preserved** ke snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace kvůli srdečnímu selhání u dospělých pacientů s chronickým srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí¹¹
- **EMPULSE** ke zlepšení klinických a pacientem hlášených parametrů u dospělých hospitalizovaných kvůli akutnímu srdečnímu selhání¹⁵
- **EMPACT-MI**, která hodnotí celkovou mortalitu a hospitalizaci kvůli srdečnímu selhání u dospělých diabetiků 2. typu i nediabetiků po akutním infarktu myokardu k prevenci srdečního selhání a zlepšení parametrů¹⁴
- **EMPA-KIDNEY** ke zpomalení progresu onemocnění ledvin a snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí u dospělých s diagnózou chronického onemocnění ledvin¹²

- EMPERIAL-Reduced ke zhodnocení fungování a pacientem hlášených parametrů u dospělých s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí¹⁹
- EMPERIAL-Preserved ke zhodnocení fungování a pacientem hlášených parametrů u dospělých s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí²⁰
- EMPA-REG OUTCOME[®] k prevenci velkých nežádoucích kardiovaskulárních příhod včetně kardiovaskulárního úmrtí u dospělých diabetiků 2. typu s diagnózou kardiovaskulárního onemocnění²¹
- EMPRISE, neintervenční studie účinnosti, bezpečnosti, čerpání zdrojů a nákladů na zdravotní péči hodnotící empagliflozin v běžné klinické praxi u dospělých diabetiků 2. typu s celou škálou kardiovaskulárních rizik.^{22,23}

O srdečním selhání

Srdeční selhání je postupně gradující, vysilující a potenciálně fatální stav, ke kterému dochází, když srdce nedokáže zajistit dostatečný oběh krve k uspokojení potřeby těla, případně, když je k jeho zajištění potřeba zvýšený objem krve, který vede k akumulaci tekutiny (ucpání) v plicích a periferních tkáních.⁵ Jde o rozšířené onemocnění zasahující 60 milionů lidí po celém světě a očekává se, že toto číslo bude ještě stoupat kvůli stárnutí populace.⁴ Srdeční selhání postihuje ve vysoké míře lidi s diabetem;²⁴ nicméně přibližně polovina osob, které utrpěly srdeční selhání, diabetes neměla.^{4,25}

Program zkoumající účinky empagliflozinu u pacientů se srdečním selhání byl započat na základě dat z klinické studie EMPA-REG OUTCOME[®], která posuzovala účinek empagliflozinu (10 mg nebo 25 mg jednou denně) přidaného k běžné léčbě oproti placebo přidanému k běžné léčbě.²¹

O kardio-renálně-metabolických onemocněních

Společnosti Boehringer Ingelheim a Lilly si daly za cíl zlepšit péči o pacienty s kardio-renálně-metabolickými onemocněními. Jedná se o vzájemně související poruchy, které se každoročně vyskytnou u více než jedné miliardy osob a které představují jednu z hlavních příčin mortality.¹⁸

Vzájemná souvislost kardiovaskulárního, renálního a metabolického systému znamená, že nejružnější onemocnění těchto systémů mají stejné rizikové faktory a patologické mechanismy. Porucha funkcí jednoho systému může zrychlit rozvoj poruchy funkcí ostatních systémů, a tím i progresi vzájemně souvisejících onemocnění, jako je diabetes 2. typu, kardiovaskulární onemocnění, srdeční selhání a onemocnění ledvin. To vše následně zvyšuje riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Zlepšením stavu jednoho systému lze naopak dosáhnout kladných účinků na ostatní systémy.^{26,27}

Aliance se prostřednictvím výzkumu a vývoje léků snaží pomoci většímu počtu pacientů při ochraně orgánů, dosažení rovnováhy mezi souvisejícími kardio-renálně-metabolickými systémy a snižování rizika závažných potíží. Ve snaze o zlepšení péče o pacienty ohrožené kardio-

renálně-metabolickými onemocnění se obě společnosti zavázaly pokračovat v multidisciplinární spolupráci zaměřené na vývoj dosud neexistujících možností léčby.

O Empagliflozinu

Empagliflozin (prodáváný pod názvem Jardiance®) je jednou denně ústně podávaný vysoce selektivní inhibitor ko-transportéru 2 sodíku a glukózy (SGLT2) a první léčivo pro pacienty s diabetem 2. typu, které na své etiketě v několika zemích^{28,29,30} obsahuje data o snížení rizika kardiovaskulárních příčin úmrtí.

Blokace SGLT2 pomocí empagliflozinu u lidí trpících diabetem 2. typu s vysokou hladinou cukru v krvi zabraňuje ledvinám cukr znovu absorbovat, což vede k vyloučení přebytečného cukru v moči. Podávání empagliflozinu navíc zabraňuje i opětovnému absorbování soli, což má za následek zesílené vylučování soli z těla a snížení objemu tekutin v krevním oběhu (tj. objem intravaskulární tekutiny). Empagliflozin vyvolává změny ve výměně látek (cukru, soli a vody) v těle, které mohou pomoci ke snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin zaznamenaných ve studii EMPA-REG OUTCOME®.³¹

O společnostech Boehringer Ingelheim a Eli Lilly and Company

V lednu 2011 oznámily společnosti Boehringer Ingelheim a Eli Lilly and Company vznik společné aliance zaměřené na účinné látky cílící na některé z nejrozsáhlejších léčebných diabetických tříd. V závislosti na trhu společnosti buď společně, nebo samostatně prodávají a propagují své vlastní účinné látky, a přispívají tak alianci. Aliance těchto dvou předních světových farmaceutických firem spojila síly k prosazování potřeb pacientů, čímž obě společnosti dostaly svému závazku nejen k léčbě pacientů s diabetem, ale také k výzkumu způsobů, kterými by se mohly uspokojit dosud nenaplněné zdravotní potřeby. Byly zahájeny klinické studie, jejichž cílem je zhodnotit dopad empagliflozinu na lidi žijící s diagnózou srdečního selhání nebo chronického onemocnění ledvin.

O společnosti Boehringer Ingelheim

Výroba a zdokonalování léků pro lidi a zvířata je podstatou naší práce. Vývoj průlomových léčebných metod, které mění životy našich pacientů, považujeme za své poslání. Boehringer Ingelheim je od založení v roce 1885 nezávislou rodinnou firmou. To nám dává volnost na cestě k dosažení dlouhodobé vize a při úvahách o budoucích potřebách ve zdravotnictví se zaměřením na ty oblasti, kde můžeme co nejvíce pomoci.

Patříme k hlavním farmaceutickým společnostem na světě se zaměřením na výzkum. Více než 51 000 zaměstnanců přináší denně hodnotu pacientům skrze inovativní práci ve třech obchodních oblastech: humánní léčivé přípravky, veterinární medicína a biofarmaceutická smluvní výroba. V roce 2019 jsme dosáhli tržeb ve výši 19 miliard eur. Významnou částku 3,5 miliard eur jsme pak investovali do výzkumu a vývoje, abychom podpořili inovace a mohli vyvinout novou generaci léčiv, které zachraňují životy a zlepšují jejich kvalitu.

Pomocí partnerské spolupráce s nejrůznějšími odborníky z oblasti přírodních věd dále rozšiřujeme naše vědecké možnosti. Díky této spolupráci můžeme uvádět nové přelomové léky na trh rychleji a zlepšovat tak životy dnešních i budoucích pacientů.

Více informací o společnosti Boehringer Ingelheim naleznete na www.boehringer-ingelheim.com nebo v naší výroční zprávě: annualreport.boehringer-ingelheim.com.

O společnosti Eli Lilly and Company

Lilly je celosvětový lídr v oblasti zdravotnictví spojující péči s výzkumem ke zlepšení kvality života lidí po celém světě. Naše společnost byla založena před více než stoletím mužem, který se zavázal k výrobě kvalitních léčiv, která naplňují skutečné potřeby. Do dnešního dne jsme tomuto poslání naší práce věrni. Zaměstnanci společnosti Lilly po celém světě pracují, aby objevili a distribuovali léčbu, která mění životy těm, kdo ji potřebují, zlepšili pochopení a zvládnutí nemocí a skrze filantropii a dobrovolnictví pomohli komunitě. Pokud se chcete o společnosti Lilly dozvědět více, navštivte nás prosím na <http://www.lilly.com/> a <https://newsroom.lilly.com/social-channels>.

Cílené publikum

Tato tisková zpráva byla vydána z hlavního sídla společnosti Boehringer Ingelheim v německém Ingelheimu a jejím záměrem je poskytnout informace o naší celosvětové činnosti. Mějte prosím na paměti, že informace o schvalovacím procesu a značkách schválených výrobků se mohou lišit stát od státu a tiskové zprávy na toto téma specifické pro zemi vydání mohly být vydány ve státech, kde společnosti Boehringer Ingelheim a Eli Lilly and Company operují. Tato tisková zpráva obsahuje předběžná stanoviska (podle definice tohoto termínu v Private Securities Litigation Reform Act z roku 1995) o klinických studiích hodnotících empagliflozin jako léčbu akutního infarktu myokardu u dospělých a odráží momentální pohled společnosti Lilly. Nicméně, stejně jako u každého farmaceutického výrobku, i zde existují značná rizika a nejistota během procesu vývoje a uvedení na trh. Mimo jiné neexistuje záruka, že výsledky budoucích studií budou souhlasit s výsledky, které máme teď či zda empagliflozin získá dodatečná povolení kontrolních orgánů. Obsáhlejší diskuzi na toto téma a o dalších rizicích a nejistých bodech si můžete přečíst v nejnovějších předpisech Formulář 10-K a Formulář 10-Q společnosti Lilly a Komise pro kontrolu cenných papírů Spojených států. Společnost Lilly není vázána žádnou povinností, kromě té, kterou ji přisuzuje zákon, aktualizovat předběžná stanoviska na základě aktuálního vývoje po datu vydání této tiskové zprávy.

KONTAKTY:

Stefanie Molkenthin

Product Communication Manager

Boehringer Ingelheim

Email: press@boehringer-ingelheim.com

Phone: +49 (6132) 77 172209

Stephan Thalen

Global Business Communications

Lilly Diabetes

Email: stephan.thalen@lilly.com

Phone: +1 (317) 276 8304

Literatura

- ¹ 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;10.1056/NEJMoa2022190
- ² Ambrosy A, Fonarow G, Butler J, *et al.* The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. Lessons Learned From Hospitalized Heart Failure Registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123–33.
- ³ Packer M. EMPEROR-Reduced: Empagliflozin in Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction, With and Without Diabetes. Presented on 29 August 2020 at the European Society of Cardiology (ESC) Congress 2020 – The Digital Experience.
- 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):1789–1858.
- ⁵ American Heart Association. What is Heart Failure? Available at: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure>. Accessed: August 2020.
- ⁶ Anderson JL and Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2017;376:2053–64.
- 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 August 2020.
- 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 Sarnak MJ. A patient with heart failure and worsening kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(10):1790–98.
- ¹⁰ Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Press release. 2019. <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/fda-fast-track-designation-chronic-heart-failure>. Accessed August 2020.
- ¹¹ 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 August 2020.
- ¹² ClinicalTrials.gov. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>. Accessed August 2020.
- ¹³ Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Press release. 2020. Available at: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/fda-fast-track-chronic-kidney-disease>. Accessed August 2020.
- ¹⁴ Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Press release. 2020. Available at: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/dcri-collaboration-empact-mi>. Accessed August 2020.
- ¹⁵ ClinicalTrials.gov. EMPagliflozin initiated in patients hospitalised for acUte heart failUre (de novo or decompensated chronic HF) who have been StabilisEd (EMPULSE) Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157751>. Accessed August 2020.
- ¹⁶ 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 August 2020.
- ¹⁷ American Heart Association. Ejection Fraction Heart Failure Measurement. Available at: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/diagnosing-heart-failure/ejection-fraction-heart-failure-measurement>. Accessed: August 2020.

-
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ ClinicalTrials.gov. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, in patients with chronic HeArt FaiLure with reduced Ejection Fraction (HF_rEF) (EMPERIAL – reduced). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448419>. Accessed August 2020.
- ²⁰ ClinicalTrials.gov. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, in patients with chronic HeArt FaiLure with preserved Ejection Fraction (HF_pEF) (EMPERIAL – preserved). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448406>. Accessed August 2020.
- ²¹ Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al*. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
- ²² Kim DJ, Sheu WH-H, Seino Y, *et al*. Cardiovascular Effectiveness and Safety of Empagliflozin in Routine Care in East Asia: Results from the EMPRISE study. Presented at IDF Congress 2019. 2-6 December 2019, Busan, Korea.
- ²³ Patorno E, Pawar A, Franklin J, *et al*. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the EMPagliflozin compaRative effectlveness and SafEty (EMPRISE) Trial. *Circulation*. 2019;139:2822-30.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Lazzeri C, Valente S, Tarquini R, *et al*. Cardiorenal syndrome caused by heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Nephrol*. 2011;2011:634903.
- ²⁸ Jardiance® (empagliflozin) tablets, U.S. Prescribing Information. Available at: <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Jardiance/jardiance.pdf>. Accessed: August 2020.
- ²⁹ 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 August 2020.
- ³⁰ Jardiance® (Full Prescribing Information). Mexico; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.
- ³¹ Vallon V and Thompson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60(2):215–25.