

Información embargada hasta el sábado 29 de agosto de 2020 a las 14.30h

Empagliflozina permite reducir en un 25% el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida con y sin diabetes

- Los resultados se extraen del ensayo clínico de fase III EMPEROR-Reduced, presentado en el marco del congreso anual de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)³ y publicado en la revista científica *The New England Journal of Medicine*¹
- El ensayo clínico muestra que empagliflozina también redujo significativamente el riesgo relativo de primera hospitalización y de hospitalización recurrente por insuficiencia cardíaca en un 30 % y redujo significativamente el deterioro de la función renal¹
- La insuficiencia cardíaca es la principal causa de hospitalización en EE. UU. y Europa²

Sant Cugat del Vallès, 31 de agosto de 2020 – Boehringer Ingelheim y Eli Lilly and Company (NYSE: LLY) han publicado los resultados completos del ensayo clínico de fase III EMPEROR-Reduced, que muestran que empagliflozina permitió reducir en un 25% el riesgo relativo combinado de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, con y sin diabetes tipo 2.

(*) Empagliflozina no está autorizada para la indicación de insuficiencia cardíaca en ningún país

De este modo, EMPEROR-Reduced ha alcanzado su criterio de valoración principal al demostrar la superioridad de empagliflozina (Jardiance[®]) 10 mg frente a placebo en la reducción del tiempo hasta el primer acontecimiento de muerte de origen cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, añadido al tratamiento de referencia.

Los beneficios clínicos del criterio de valoración principal de EMPEROR-Reduced estuvieron en consonancia en los subgrupos con y sin diabetes tipo 2.¹ Además, los análisis de los criterios de valoración secundarios clave del ensayo demostraron que empagliflozina redujo el riesgo relativo de primera hospitalización y de hospitalización recurrente por insuficiencia cardíaca en un 30 %.¹ Asimismo, la tasa de disminución de la TFGe, una medida de la disminución de la función renal, fue más lenta con empagliflozina que con el placebo.¹

Los datos completos de este ensayo clínico de fase III se han presentado en el marco del congreso anual de la **Sociedad Europea de Cardiología (ESC)**³ y se han publicado en la prestigiosa revista científica **The New England Journal of Medicine**¹.

*“La insuficiencia cardíaca es una enfermedad cardiovascular devastadora y debilitante. No solo limita la calidad de vida, sino que también es una enfermedad progresiva que requiere hospitalizaciones repetidas y viene acompañada de una pérdida de la función renal”, ha afirmado el **Dr. Milton Packer**, presidente del Comité Ejecutivo del Programa EMPEROR y Distinguished Scholar (erudito eminente) en Ciencias cardiovasculares del Baylor University Medical Center de Dallas, Texas, EE. UU. “Los resultados del ensayo clínico EMPEROR-Reduced demuestran que, cuando empagliflozina se administra a adultos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, permite reducir el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, a la par que ralentiza el deterioro de la función renal. Estos resultados son muy significativos estadísticamente y clínicamente importantes”.*

Los datos de un análisis exploratorio también demostraron que la reducción del riesgo absoluto observada en el criterio de valoración principal de EMPEROR-Reduced correspondió a un NNT (*Number Needed to Treat*) de 19 pacientes, representando el número de pacientes que es necesario tratar (durante 16 meses) para prevenir una muerte de origen cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca.¹ Además, un segundo análisis exploratorio adicional mostró que empagliflozina también redujo en un 50 % el riesgo relativo de un criterio de valoración renal combinado*, incluida la enfermedad renal en fase terminal o una pérdida importante de la función renal,¹

En el ensayo clínico EMPEROR-Reduced se lograron los resultados de eficacia con una pauta de administración simple, con una dosis una vez al día y sin necesidad de ajuste posológico.¹ El perfil de seguridad fue similar al perfil de seguridad bien establecido de empagliflozina.¹ No hubo diferencias clínicamente significativas en los acontecimientos adversos, como hipovolemia (disminución del volumen sanguíneo), hipotensión (tensión arterial baja), depleción de volumen (pérdida de líquidos), insuficiencia renal (función renal deficiente), hiperpotasemia (altos niveles de potasio) o acontecimientos hipoglucémicos (bajos niveles de azúcar en sangre) frente al placebo.¹

La insuficiencia cardíaca afecta a más de 60 millones de personas en todo el mundo⁴ y más de un millón de personas son hospitalizadas debido a esta afección cada año en EE. UU. y Europa.² Aparece cuando el corazón no puede bombear suficiente sangre al resto del cuerpo y es la complicación más común y grave de un infarto agudo de miocardio.^{5,6} Las personas con insuficiencia cardíaca a menudo experimentan falta de aire y fatiga, lo que puede afectar gravemente a su calidad de vida.^{7,8} Además, los pacientes presentan habitualmente una función renal deteriorada, lo que puede tener un impacto negativo significativo en el pronóstico.⁹

*“La insuficiencia cardíaca puede afectar gravemente a las personas que conviven con esta afección, los pacientes pueden presentar complicaciones cardiovasculares y renales que reduzcan su esperanza de vida”, señala el **Dr. Waheed Jamal**, vicepresidente corporativo y jefe de Medicina Cardiometabólica de Boehringer Ingelheim. “Empagliflozina fue el primer inhibidor del SGLT2 en demostrar una reducción de la muerte de origen cardiovascular o de la hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad*

cardiovascular confirmada, de acuerdo con el ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME®. Los resultados del ensayo clínico EMPEROR-Reduced proporcionan indicios claros de que empagliflozina también puede transformar la vida de millones de personas al reducir los eventos cardiovasculares y ralentizar la progresión del daño renal en personas con insuficiencia cardíaca. Continuaremos profundizando en los datos obtenidos para iniciar las solicitudes de registro a finales de este año", ha añadido.

Por su parte, el **Dr. Jeff Emmick**, Ph.D., vicepresidente de Desarrollo de Productos de Lilly, ha incidido en que *"decenas de millones de personas viven con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal. Los resultados de EMPEROR-Reduced muestran que empagliflozina puede ayudar a mejorar los resultados de la insuficiencia cardíaca y a ralentizar el deterioro de la función renal. Nos entusiasma poder compartir estos datos y esperamos que nuestro programa EMPOWER, actualmente en curso, nos permita redefinir el modo de tratar a las personas que viven con estas afecciones".*

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha concedido la designación de *Fast Track* (procedimiento de urgencia) a empagliflozina para la reducción del riesgo de muerte por causas cardiovasculares o de hospitalización por insuficiencia cardíaca en personas con insuficiencia cardíaca.¹⁰ Esta designación corresponde al programa EMPEROR, que se encuentra en curso del que forman parte los estudios EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved. EMPEROR-Preserved evalúa el efecto de empagliflozina sobre la muerte de origen cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada,¹¹ un área que en la actualidad carece de opciones terapéuticas aprobadas. Se esperan los resultados del ensayo clínico EMPEROR-Preserved para 2021.

Además, el estudio EMPA-KIDNEY, actualmente en curso, investiga los efectos de empagliflozina en la progresión de la enfermedad renal y la incidencia de muerte de origen cardiovascular en personas con enfermedad renal crónica confirmada, con y sin diabetes.¹² La FDA también otorgó la designación de *Fast Track* a empagliflozina para el tratamiento de la enfermedad renal crónica, lo que demuestra la urgente necesidad de nuevas opciones de tratamiento para las personas que viven con esta afección en todo el mundo.¹³ Se esperan los resultados del EMPA-KIDNEY para 2022.

Los ensayos clínicos EMPEROR y EMPA-KIDNEY forman parte del programa clínico EMPOWER, el programa más amplio y completo de entre todos los dedicados a los inhibidores del SGLT2, que evalúa el efecto de empagliflozina en la vida de las personas en todo el espectro de afecciones cardiorrenales y metabólicas. El programa también incluye el estudio EMPACT-MI, que investigará el efecto de empagliflozina en la mortalidad por todas las causas y en la hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos, con y sin diabetes, que han sufrido un infarto agudo de miocardio¹⁴, y el estudio EMPULSE, que evalúa empagliflozina en adultos, con y sin diabetes, que están hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda y a los que se ha estabilizado.¹⁵

* El criterio de valoración exploratorio compuesto incluyó diálisis crónica o trasplante renal o reducción sostenida de ≥ 40 % en la TFG_e (CKD-EPI) o una TFG_e mantenida < 15 ml/min/1,73 m² (para pacientes con TFG_e inicial ≥ 30) o TFG_e mantenida < 10 ml/min/1,73 m² (para pacientes con TFG_e inicial < 30 ml/min/1,73 m²).

Sobre los estudios en insuficiencia cardíaca **EMPEROR** Error! Bookmark not defined.,16

Los estudios EMPEROR (ensayo de resultados de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica) son dos ensayos clínicos de fase III, aleatorizados y doble ciego, que investigan empagliflozina administrada una vez al día en comparación con placebo en adultos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o reducida*, con y sin diabetes, que están recibiendo el tratamiento de referencia actual:

- **EMPEROR-Reduced** [[NCT03057977](#)] evaluó la seguridad y la eficacia de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con **fracción de eyección reducida** (ICFE_r).
 - Criterio principal de valoración: tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento de muerte de origen cardiovascular confirmada o de hospitalización por insuficiencia cardíaca confirmada
 - Número de pacientes: 3730
 - Finalizado
 - [Enlace al resumen para público general](#)
- **EMPEROR-Preserved** [[NCT03057951](#)] estudia la seguridad y la eficacia de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con **fracción de eyección preservada** (ICFE_p).
 - Criterio principal de valoración: tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento de muerte de origen cardiovascular validada o de hospitalización por insuficiencia cardíaca validada [Periodo de tiempo: máximo 38 meses]
 - Número de pacientes previsto: aprox. 5990
 - Finalización prevista: 2021

* La **fracción de eyección** es una medición del porcentaje de sangre del ventrículo izquierdo que se bombea con cada contracción.¹⁷ Cuando el corazón se relaja, el ventrículo vuelve a llenarse de sangre.

- **La ICFE_r** se produce cuando el músculo cardíaco no se contrae de manera eficaz y se bombea menos sangre hacia el organismo en comparación con un corazón que funciona normalmente. Error! Bookmark not defined.

- **La ICfEp** se produce cuando el músculo cardíaco se contrae normalmente pero el ventrículo no se llena con suficiente sangre, por lo que puede entrar menos sangre al corazón que en un corazón que funciona normalmente. Error! Bookmark not defined.

Sobre el programa EMPOWER

La alianza Boehringer Ingelheim y Eli Lilly and Company ha desarrollado el programa EMPOWER para estudiar el efecto de empagliflozina en los principales desenlaces clínicos cardiovasculares y renales dentro de un espectro de afecciones cardiorrenales y metabólicas. Las afecciones cardio-renales-metabólicas son la principal causa de mortalidad en todo el mundo y causan hasta 20 millones de muertes al año.¹⁸ A través del programa EMPOWER, Boehringer Ingelheim y Lilly están trabajando para avanzar en el conocimiento de estos sistemas interconectados y crear tratamientos que ofrezcan beneficios multiorgánicos integrados. Compuesto por ocho ensayos clínicos y dos estudios de datos en condiciones reales, EMPOWER refuerza el compromiso a largo plazo de la alianza de mejorar los desenlaces para las personas que viven con enfermedades cardio-renales-metabólicas. Con más de 257.000 adultos estudiados en todo el mundo en estudios clínicos, es uno de los programas clínicos más amplios y completos realizados hasta la fecha para un inhibidor del SGLT2.

El programa de desarrollo comprende:

- **EMPEROR-Reduced**, en adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida para reducir el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca¹
- **EMPEROR-Preserved**, en adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada para reducir el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca¹¹
- **EMPULSE**, en adultos hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda para mejorar los resultados clínicos y notificados por el paciente¹⁵
- **EMPACT-MI**, para evaluar la mortalidad por todas las causas y la hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con y sin diabetes tipo 2 que han tenido un infarto agudo de miocardio, con el objetivo de prevenir la insuficiencia cardíaca y mejorar los resultados Error!
Bookmark not defined.
- **EMPA-KIDNEY**, en adultos con enfermedad renal crónica establecida para reducir la progresión de la enfermedad renal y la aparición de muerte cardiovascular Error! Bookmark not defined. (*)
- **EMPERIAL-Reduced**, en adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida para evaluar la capacidad funcional y los resultados informados por el paciente¹⁹
- **EMPERIAL-Preserved**, en adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada para evaluar la capacidad funcional y los resultados informados por el paciente²⁰
- **EMPA-REG OUTCOME®**, en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida para prevenir eventos cardiovasculares adversos importantes, incluida la muerte cardiovascular²¹
- **EMPRISE**, un estudio no intervencionista para valorar la efectividad, la seguridad, la utilización y los costes de la atención médica de la empagliflozina frente a otros antidiabéticos en la práctica

clínica habitual en adultos con diabetes tipo 2 a lo largo de todo el espectro de riesgo cardiovascular^{22,23}

(*) Empagliflozina no está autorizada para la indicación de enfermedad renal crónica en ningún país

Sobre la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es una afección progresiva, debilitante y potencialmente mortal que ocurre cuando el corazón no puede suministrar una circulación adecuada para satisfacer la demanda de sangre oxigenada del organismo, o cuando, para hacerlo, requiere un aumento del volumen de sangre que da lugar a la acumulación de líquido (congestión) en los pulmones y tejidos periféricos.^{Error! Bookmark not defined.} Es una afección muy común que afecta a más de 60 millones de personas en todo el mundo y de la que se espera que aumente a medida que la población envejece.^{Error! Bookmark not defined.} La insuficiencia cardíaca es muy frecuente en personas con diabetes;²⁴ sin embargo, aproximadamente la mitad de las personas con insuficiencia cardíaca no tienen diabetes.^{Error! Bookmark not defined.,25}

El programa dedicado al uso de empagliflozina en la insuficiencia cardíaca se inició partiendo de los datos del ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME®, que evaluó el efecto de la empagliflozina (10 mg o 25 mg una vez al día) en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida al añadirse al tratamiento de referencia, en comparación con el placebo.²¹

Sobre las afecciones cardiorrenales y metabólicas

Boehringer Ingelheim y Lilly están tratando de transformar el tratamiento de las personas con afecciones cardiorrenales y metabólicas, un grupo de trastornos interconectados que afectan a más de mil millones de personas en todo el mundo y son una de las principales causas de muerte.^{Error! Bookmark not defined.}

Los sistemas cardiovascular, renal y metabólico están interconectados y comparten muchos de los mismos factores de riesgo y vías patológicas en todo el proceso de la enfermedad. La disfunción en un sistema puede acelerar la aparición de otras disfunciones, lo que da lugar a la progresión de enfermedades interconectadas como la diabetes de tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, la insuficiencia cardíaca y las enfermedades renales, lo que a su vez aumenta el riesgo de muerte de origen cardiovascular. Por el contrario, mejorar la salud de un sistema puede generar efectos positivos en todos los demás.^{26,27}

A través de nuestra investigación y tratamientos, queremos apoyar la salud de las personas restableciendo el equilibrio entre los sistemas cardio-renales-metabólicos interconectados y reduciendo el riesgo de sufrir complicaciones graves. Como parte de nuestro compromiso con aquellas personas cuya salud está amenazada por afecciones cardiorrenales y metabólicas, continuaremos desarrollando un enfoque multidisciplinar para el abordaje y para la investigación de forma que se ofrezcan alternativas de tratamiento.

Sobre empagliflozina

Empagliflozina (comercializada como Jardiance®) es un inhibidor altamente selectivo del cotransportador 2 de glucosa y sodio (SGLT2), de administración oral una vez al día, y el primer medicamento contra la diabetes de tipo 2 que incluye datos de reducción de las muertes por causas cardiovasculares en su ficha técnica en varios países.^{28,29,30}

La inhibición del SGLT2 con empagliflozina en personas con diabetes de tipo 2 y niveles elevados de glucosa en sangre evita la reabsorción de la glucosa por los riñones, lo que da lugar a la eliminación del exceso de azúcar en la orina. Además, la instauración del tratamiento con empagliflozina también impide la reabsorción de sal, lo que aumenta la eliminación de sal del organismo y reduce la volemia del sistema circulatorio del organismo (es decir, el volumen intravascular). Empagliflozina induce unos cambios en el metabolismo de la glucosa, la sal y el agua en el organismo que pueden contribuir a las reducciones de las muertes por causas cardiovasculares observadas en el ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME®.³¹

Acerca de Boehringer Ingelheim y Eli Lilly and Company

En enero de 2011, Boehringer Ingelheim y Eli Lilly and Company anunciaron una alianza en el campo de la diabetes que se centra en cuatro compuestos en desarrollo que representan a varias clases de tratamientos. La alianza aprovecha los éxitos de ambas empresas, que son dos de las empresas farmacéuticas líderes del mundo, combinando los sólidos antecedentes de Boehringer Ingelheim en cuanto a innovación basada en la investigación y la innovadora investigación de Lilly, además de su experiencia y su historia de pionera en el campo de la diabetes. Al unir fuerzas, las empresas demuestran compromiso con la atención de los pacientes con diabetes y se mantienen unidas para concentrarse en las necesidades de los pacientes. Obtenga más información sobre la alianza en www.boehringer-ingelheim.com o www.lilly.com.

Boehringer Ingelheim “Aportar valor a través de la innovación”

El objetivo de esta empresa farmacéutica impulsada por la investigación es mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes. La compañía se centra en enfermedades para las cuales no existe una opción de tratamiento satisfactoria hasta la fecha, con el objetivo de desarrollar terapias innovadoras que puedan alargar la vida de los pacientes. En salud animal, Boehringer Ingelheim es sinónimo de prevención avanzada.

El grupo Boehringer Ingelheim es una de las 20 compañías farmacéuticas líderes en el mundo. Con sede en Ingelheim, Alemania, cuenta con alrededor de 50.000 colaboradores/as. Desde su fundación en 1885, la compañía de propiedad familiar se ha comprometido con la investigación, el desarrollo, la producción y la comercialización de nuevos productos de alto valor terapéutico para la medicina humana y animal.

Como empresa familiar, Boehringer Ingelheim se centra en el éxito a largo plazo, en lugar de ganancias a corto plazo. Por lo tanto, la compañía apuesta por el crecimiento orgánico a partir de sus propios recursos, abriéndose también a asociaciones y alianzas estratégicas en investigación. En todo lo que hace, Boehringer Ingelheim es responsable con las personas y el medio ambiente.

La compañía se instaló en España en 1952. Con sede en Sant Cugat del Vallès (Barcelona), actualmente cuenta con más de 1.800 colaboradores y dos centros internacionales de producción en Sant Cugat del Vallès y Malgrat de Mar.

Sobre Lilly Diabetes

En su continuo compromiso con el tratamiento de la diabetes, Lilly aporta a los pacientes tratamientos revolucionarios que les permiten vivir más tiempo, más sanos y con mayor calidad. Desde 1923, Lilly ha sido el líder de la industria en terapias pioneras para ayudar a que los profesionales médicos mejoren las vidas de las personas con diabetes, y a continuar con la investigación en medicamentos innovadores que den respuesta a las necesidades no cubiertas de los pacientes. Para obtener más información sobre los productos actuales de Lilly en diabetes visite www.lillydiabetes.es.

Sobre Lilly

Lilly es un líder global de la atención sanitaria que une pasión con descubrimiento para mejorar la vida de las personas en todo el mundo. Nuestra compañía fue fundada hace más de un siglo por un hombre comprometido a fabricar medicinas de gran calidad que atienden necesidades reales. Hoy seguimos siendo fieles a esa misión en nuestro trabajo. En todo el mundo los empleados de Lilly trabajan para descubrir y ofrecer medicinas vitales a aquellos que las necesitan, mejorar la comprensión y el tratamiento de la enfermedad y contribuir a las comunidades a través de la acción social y el voluntariado. Si desea más información sobre Lilly, visite www.lilly.com, <http://newsroom.lilly.com/social-channels> y <http://www.lilly.es>

Referencias bibliográficas

- 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 (HFReF) (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 (HFpEF) (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 Paterno 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 effectiveness 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.
- ²⁸ Lazzeri C, Valente S, Tarquini R, *et al.* Cardiorenal syndrome caused by heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Nephrol*. 2011;2011:634903.
- ²⁹ Jardiance® (empagliflozin) tablets, U.S. Prescribing Information. Available at: <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/Pis/Jardiance/jardiance.pdf>. Accessed: August 2020.
- ³⁰ 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.
- ³¹ Jardiance® (Full Prescribing Information). Mexico; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.
- ³² Vallon V and Thompson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60(2):215–25.
-