

Update su EMPRISE: ADA e EASD

Raffaele Napoli

*UOSD di Medicina Interna ad Indirizzo Diabetologico,
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,
Università Federico II di Napoli*

Abstract

Lo studio EMPRISE, che utilizza dati amministrativi e clinici (medicare) ricavati da fonti provenienti da diversi paesi del mondo, confronta l'efficacia della terapia con empagliflozin (EMPA) con quella di altri farmaci ipoglicemizzanti, in particolare con gli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4) e GLP1RAs, nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 (T2DM). In questo breve articolo, descriveremo i dati estratti dallo studio EMPRISE presentati al 81° congresso dell'American Diabetes Association, svoltosi a giugno del 2021, e al congresso dell'European Association for the Study of Diabetes, svoltosi a settembre dello stesso anno. I dati presentati all'ADA, ottenuti sia da fonti amministrative statunitensi che europee e asiatiche, mostravano i risultati ottenuti dal trattamento con EMPA rispetto al trattamento con DPP4i per quanto riguarda il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HHF), eventi cardiovascolari maggiori e effetti collaterali, compresi i rischi di danno renale acuto. I dati presentati all'EASD erano invece tratti dai registri del nord-europa e cercavano di chiarire se l'uso di empagliflozin, rispetto a DPP4, si associava ad un vantaggio in termini di durata di ricoveri ospedalieri o numero di visite ambulatoriali.

Lo studio EMPA-REG OUTCOME ha dimostrato che l'uso di EMPA, in pazienti con T2DM e malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), è in grado di ridurre il rischio di mortalità cardiovascolare (CVD) (hazard ratio [HR] 0,62; 95%CI 0,49-0,77), ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HHF) (0,65; 0,50-0,85) o per qualsiasi causa (0,83; 0,76-0,91) e mortalità per qualsiasi causa (0,68; 0,57-0,82) (1). Considerati i dati straordinari dell'EMPA-REG OUTCOME e di studi successivi, le linee guida per il trattamento di T2DM sono state via via modificate per dare il giusto rilievo all'uso degli SGLT2 inibitori (2-4). Tuttavia, erano finora carenti le informazioni riguardanti l'impatto che l'uso di EMPA ha avuto nel mondo della pratica clinica quotidiana. Da questo punto di vista, di notevole importanza sono i dati provenienti dallo studio EMPRISE (EMPagliflozin comparative effectiveness and Safety). Lo scopo dell'EMPRISE, realizzato utilizzando i dati provenienti da fonti amministrative sia statunitensi che di altri paesi del mondo, è stato quello di valutare l'efficacia, la sicurezza e l'utilizzo di

EMPA nella pratica clinica quotidiana, in confronto con altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'iperglicemia nei pazienti con T2DM.

In una comunicazione orale presentata all'ADA (320-OR), Patorno e collaboratori hanno illustrato una valutazione dell'efficacia cardiovascolare di EMPA, nel mondo reale, in pazienti con T2DM, con o senza ASCVD (5). I dati, provenienti dallo studio EMPRISE, si basavano su dati da *MEDICARE* e da due *datasets* di *claims* degli Stati Uniti. Utilizzando i dati raccolti nel periodo 2014-18 (2014-17 per *MEDICARE*) sono stati identificati i pazienti da confrontare utilizzando il *propensity score matching* (PSM). Sono stati valutati pazienti con T2DM maggiorenni, che iniziavano EMPA o un DPP4i, in un rapporto 1:1, con o senza ASCVD (14920 o 40443 coppie di pazienti, rispettivamente). I dati ottenuti dopo un follow-up medio di 6,3 mesi, hanno mostrato che, rispetto all'uso di DPP4i, l'uso di EMPA, in pazienti con o senza ASCVD, determinava una riduzione del rischio di HHF [HR, 0,71 (0,60-0,84)] e 0,55 (0,42-0,73) e mortalità [HR, 0,53 (0,37-0,76)] e 0,46 (0,29-0,74)], con un beneficio maggiore nei pazienti con ASCVD, mentre il rischio di eventi ASCV era sovrapponibile al gruppo trattato con DPP4i. In conclusione, i dati contenuti in questa comunicazione indicano un chiaro effetto positivo di EMPA su HHF e mortalità rispetto a DPP4i.

In un'altra comunicazione (792-P), la stessa autrice riporta i dati di sicurezza ottenuti nella stessa popolazione e riguardanti 55580 coppie di pazienti trattati con EMPA o DPP4i (6). I dati ottenuti dopo un follow-up medio di 6,3 mesi, hanno mostrato che l'uso di EMPA, in alternativa ai DPP4i, si associava ad un rischio aumentato di chetoacidosi diabetica [HR, 2,01 (1,37-2,95), RD 1,44 (0,72, 2,17) per 1000 PY] e un rischio ridotto di insufficienza renale acuta (AKI) [HR, 0,66 (0,59-0,74), RD, -8,59 (-10,93, -6,25) per 1000 PY], mentre il rischio di amputazioni agli arti inferiori o fratture era sovrapponibile. I dati dimostrano che anche nell'uso routinario nella pratica clinica quotidiana, EMPA si associa ad un profilo di sicurezza eccellente e simile a quello osservato negli studi clinici randomizzati e controllati.

In un terzo e ultimo abstract riguardante l'EMPRISE presentato all'ADA (127-LB), sono stati valutati i dati provenienti da *datasets*

o registri di Israele, Finlandia, Germania, Spagna, Svezia, Corea del Sud, Taiwan e Giappone (7). In questo studio, sono state analizzate 67140 coppie di pazienti trattati con EMPA o DPP4i, resi comparabili utilizzando più di 100 covariate per il PSM.

L'uso di EMPA in questo studio mostrava una riduzione del 27-47% di HHF, Stroke, mortalità per tutte le cause (ACM), oltre agli outcome composti di HHF o ACM e MI, Stroke o ACM. L'uso di EMPA si associava, inoltre, ad una riduzione del 46% di AKI richiedenti dialisi.

Infine, in un'analisi presentata all'EASD (abstract 444), gli autori si chiedono, utilizzando i dati dello studio EMPRISE, se l'uso di EMPA ha un impatto sull'utilizzo di risorse sanitarie (HCRU) (8). In particolare, gli autori hanno confrontato i dati di pazienti con T2DM che iniziavano EMPA o DPP4i in Svezia e Finlandia. I dati, raccolti fra il 2014 e il 2018, venivano resi comparabili utilizzando un PSM basato su più di 180 covariate. Sono state studiate 15785 coppie di pazienti in Svezia e 5838 in Finlandia. La durata del fol-

low-up era di 6,5-7,7 mesi nel gruppo EMPA e 9,9-10,3 nel gruppo DPP4i. L'ospedalizzazione per tutte le cause (rate ratio [RR]=0,85; 95%CI: 0,80-0,89 in Svezia e RR=0,77; 0,72-0,82 in Finlandia), il rischio di prima ospedalizzazione (HR=0,87; 0,81-0,93 in Svezia and HR=0,87; 0,79-0,95 in Finlandia), e il numero di visite ambulatoriali (RR=0,96; 0,94-0,98 in Svezia and RR=0,87; 0,85-0,89 in Finlandia) erano inferiori nel gruppo EMPA rispetto a DPP-4i. La durata del ricovero ospedaliero era inferiore con EMPA (1.5 vs 2.0 giorni per paziente per anno [PMPY] in Svezia e 1.8 vs 2.9 giorni PMPY in Finlandia), mentre nella sola Finlandia, si osservava anche una riduzione delle visite in pronto soccorso (RR=0,83; 0,76-0,91). In entrambi i paesi, i risultati erano simili nei due sottogruppi di pazienti con o senza ASCVD o HF. Questi dati suggeriscono che l'uso nella pratica clinica di EMPA si associa ad una riduzione del ricorso e della durata dell'assistenza sanitaria in degenza ordinaria e un minor ricorso alle visite ambulatoriali.

BIBLIOGRAFIA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
2. ADA – Standard of Care. *Diabetes Care* 44, supplement 1, 2021
3. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) - 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2019) 00, 1 69 doi:10.1093/eurheartj/ehz486
4. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 26 luglio 2021
5. Patorno E et al. 320-OR - Cardiovascular Effectiveness of Empagliflozin in Patients with and without Cardiovascular Disease. *Diabetes* 2021, June; 70 (Supplement 1)
6. Patorno E et al. 792-P: Comparative Safety of Empagliflozin in Routine Care Patients: Interim Results from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) Study. *Diabetes* 2021, June; 70 (Supplement 1)
7. Karasil A et al. 127-LB: Effectiveness and Safety of Empagliflozin in Routine Care in Europe and East Asia: Results from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) Study. *Diabetes* 2021, June; 70 (Supplement 1)
8. L. Niskanen, M.H. Kyaw, A. Deruaz-Luyet, A. Ustyugova, K. Karlsdotter, M. Tuovinen, P. Casajust, E. Toresson Grip, E. Söreskog, T. Nyström, EMPRISE group. Healthcare resource utilisation after empagliflozin initiation in Europe: real-world evidence from the EMPRISE study. *Diabetologia* (2021) 64 (Suppl 1):S1–S380