

Facteurs associés à l'effet rénal de l'empagliflozine dans l'essai EMPA-REG OUTCOME

. C. Wanner¹, M. Nangaku², B. J. Kraus^{1,3,4}, B. Zinman⁵, M. Mattheus⁶, Kristin Ohneberg⁷, N. Ben hajmessaoud⁸, P. Zaoui⁹, Claudia Schmoor¹⁰, Silvio E. Inzucchi¹¹

¹Würzburg University Clinic, Germany; ²Division of Nephrology and Endocrinology, Department of Hemodialysis and Apheresis, The University of Tokyo Hospital; ³Medical Affairs, Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany; ⁴Department of Internal Medicine I, Comprehensive Heart Failure Centre, University Hospital Würzburg, Germany; ⁵Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada; ⁶Biostatistics, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Germany; ⁷Institute for Medical Biometry and Statistics and Clinical Trials Unit, Faculty of Medicine, and Medical Center, University of Freiburg, Germany; ⁸Medical Affairs Lilly Diabetes, France; ⁹Service de Néphrologie CHU de Grenoble France; ¹⁰Clinical Trials Unit, Faculty of Medicine and Medical Center, University of Freiburg, Germany; ¹¹Section of Endocrinology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA.

Contexte :

- Des essais récents montrent que **l'empagliflozine**, un inhibiteur du SGLT2, **réduit le risque rénal**, quel que soit le stade de la maladie rénale, chez les patients DT2 atteints de maladie cardiovasculaire (MCV) ou d'insuffisance cardiaque, avec ou sans DT2.
- Cependant, les mécanismes sous-jacents ne sont pas clairs.

Objectifs :

- Étudier les facteurs associés aux bénéfices rénaux d'empagliflozine dans **EMPA-REG OUTCOME**.

Méthode :

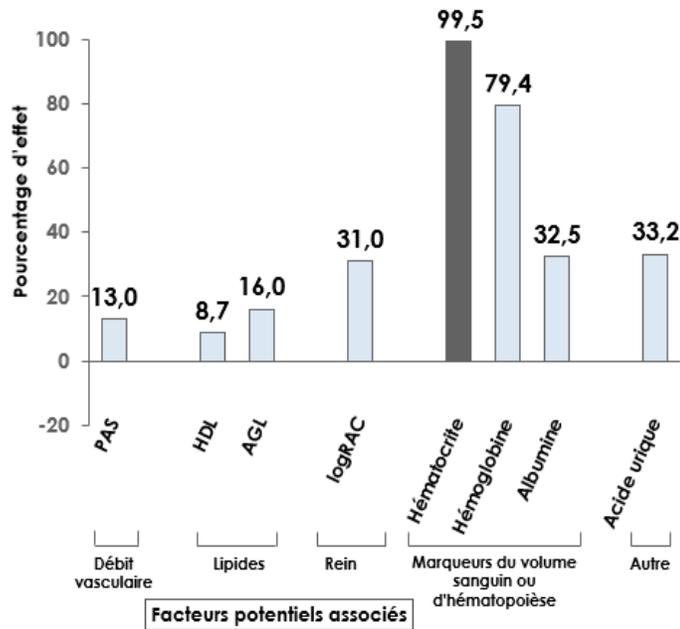
- Cette analyse post-hoc de l'essai **EMPA-REG OUTCOME**, qui inclut des patients atteints de MCV et de DT2, évalue les **facteurs potentiels associés à l'effet thérapeutique de l'empagliflozine 10/25mg (poolés) par rapport au placebo** sur le **critère composite rénal** (diminution maintenue du DFGe $\geq 40\%$ [MDRD] vs inclusion, initiation d'un traitement de suppléance rénale continue ou décès dû à une maladie rénale).
- Dix-sept facteurs** appartenant à différentes catégories physio-pathologiques ont été évalués.
- Nous avons effectué des **analyses par régression de Cox** avec des covariables temps-dépendantes pour la moyenne actualisée des facteurs potentiels et **des analyses par régression de Cox par Landmark** avec des covariables fixes dans le temps à partir de la semaine 12, toutes deux ajustées sur les valeurs variables de base.
- Les HR obtenus pour le traitement ont été comparés à un modèle sans ajustement pour les covariables, le pourcentage d'effet des facteurs potentiels associés étant calculé comme un rapport des HR log-transformés.
- Par la suite, dans un modèle multivarié, les facteurs potentiels ayant l'effet le plus important étaient ajoutés séquentiellement en utilisant une procédure par étapes (une par catégorie physiologique).

| Catégorie physiologique | Facteurs potentiels associés | HR (95% IC) | |
|---|------------------------------|--|---|
| | | Régression de cox temps-dépendantes (moyenne actualisée) | Landmark Semaine 12 (variation par rapport à l'inclusion) |
| Glycémie | HbA1c | 1.220 (0.992, 1.501) | 1.415 (1.132, 1.768) |
| | GAJ | 0.999 (0.994, 1.005) | 1.004 (1.000, 1.009) |
| Débit vasculaire | PAS | 1.018 (1.004, 1.033) | 1.023 (1.012, 1.035) |
| | PAD | 0.995 (0.969, 1.021) | 1.023 (1.001, 1.045) |
| | Fréquence cardiaque | 1.021 (0.996, 1.046) | 1.035 (0.994, 1.078) |
| Lipides | LDL | 1.001 (0.995, 1.008) | 1.003 (0.996, 1.010) |
| | HDL | 0.961 (0.935, 0.987) | 0.972 (0.945, 0.999) |
| | Triglycéride | 1.001 (1.000, 1.003) | 1.002 (1.000, 1.003)[†] |
| Rein | AGL | 0.909 (0.873, 0.946) | 0.917 (0.885, 0.950) |
| | logRAC | 2.085 (1.722, 2.524) | 1.693 (1.397, 2.052) |
| Adiposité | Poids | 0.989 (0.938, 1.042) | 0.979 (0.911, 1.052) |
| | IMC | 0.991 (0.857, 1.146) | 0.958 (0.788, 1.164) |
| | Taille | 1.024 (0.989, 1.061) | 1.009 (0.966, 1.055) |
| Marqueurs de volume sanguin ou d'hématopoïèse | Hématocrite | 0.741 (0.701, 0.783) | 0.881 (0.824, 0.942) |
| | Hémoglobine | 0.424 (0.355, 0.507) | 0.767 (0.623, 0.945) |
| | Albumine | 0.075 (0.033, 0.171) | 0.233 (0.109, 0.498) |
| Autres | Acide urique | 1.898 (1.623, 2.219) | 1.159 (1.001, 1.343) |

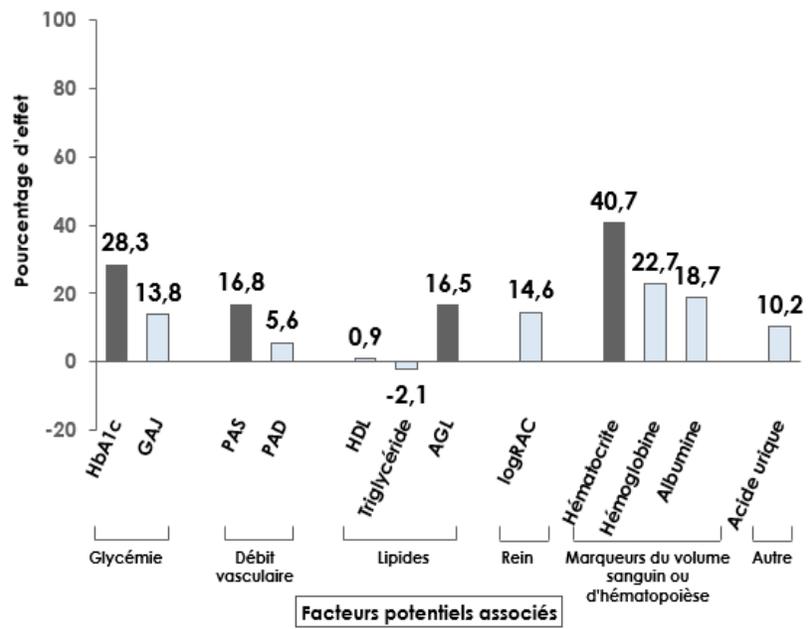
IC, Intervalle de Confiance; MCV, Maladie cardiovasculaire; DFGe, Débit de Filtration Glomérulaire estimé; HR, Hazard Ratio; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; DT2, Diabète de Type 2; AGL, Acides Gras Libres; RAC, Rapport Albuminurie Créatininurie

Résultats :

Temps-dépendantes (moyenne actualisée)



Landmark Semaine 12 (variation par rapport à l'inclusion)



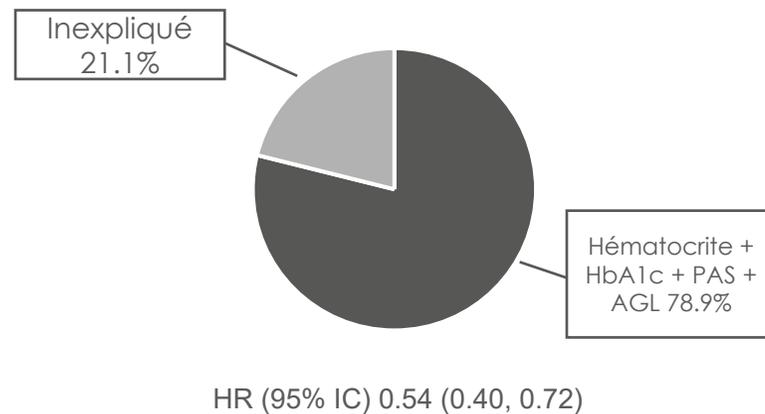
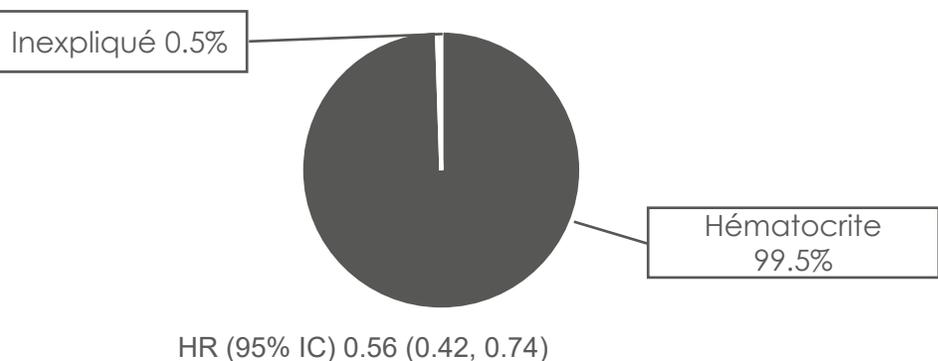
Conclusion :

- Les marqueurs du volume sanguin et de l'hématopoïèse (hématocrite/hémoglobine) étaient de puissants facteurs associés à l'effet bénéfique du traitement par l'empagliflozine sur le critère composite rénal chez les patients de l'étude EMPA-REG OUTCOME atteints de DT2 et de MCV.
- Si l'on considère les variations sur l'ensemble de la période d'observation, l'hématocrite est associée à la quasi-totalité de l'effet du traitement par l'empagliflozine.
- Dans l'approche landmark, la variation de l'hématocrite par rapport à l'inclusion à la semaine 12 a été le facteur ayant l'effet le plus important (40,7 %).
- L'association hématurie, HbA1c, PAS et AGL, a été le cluster ayant l'effet le plus important dans le bénéfice de l'empagliflozine sur le critère composite rénal.

Conflits d'intérêts:

Christoph Wanner a perçu des honoraires pour des services consultatifs auprès de Boehringer Ingelheim et MSD ainsi que des honoraires pour des conférences auprès d'AstraZeneca, Eli Lilly et Sanofi. L'étude EMPA-REG OUTCOME a été financée par l'Alliance Boehringer Ingelheim & Eli Lilly and Company Diabetes. L'assistance rédactionnelle, financée par Boehringer Ingelheim, a été fournie par Sally Neath de Elevate Scientific Solutions.

Pourcentage d'effet des facteurs associés à l'empagliflozine sur le critère composite rénal en analyses univariées



HR (95% IC) pour l'effet du traitement non ajusté. IC, Intervalle de Confiance; AGL, Acides Gras Libres; HbA1c, Hémoglobine Glyquée; HR, Hazard Ratio; PAS, Pression Artérielle Systolique; DT2, Diabète de Type 2

Pourcentage d'effet des facteurs associés à l'empagliflozine sur le critère composite rénal en analyses multivariées