

Jardiance[®] (empagliflozyna)

*w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2
stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny
z brakiem kontroli glikemii
oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego*

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2017

Wykonawca:

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

[Redacted names of authors]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 24 stycznia 2017

Spis treści

Spis treści.....	3
Streszczenie	10
Wykaz skrótów	24
1. Cel opracowania	27
2. Metodyka	27
2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	27
2.1.1. Źródła danych pierwotnych.....	27
2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	28
2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	29
2.1.4. Źródła danych wtórnych.....	31
2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	31
2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych	31
2.1.7. Ocena bezpieczeństwa	32
2.1.8. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	32
2.1.9. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	32
2.1.10. Analiza statystyczna.....	33
2.2. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	34
2.3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	50
3. Badania z randomizacją.....	53
3.1. Opis i ocena jakości metodyki włączonych badań.....	53
3.2. Charakterystyka włączonej populacji	61
3.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	61
3.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	65
3.2.3. Wyjściowa charakterystyka osób badanych pod względem dotychczas stosowanego leczenia	68
3.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	70
3.4. Skuteczność kliniczna	73
3.4.1. Zgon (śmiertelność całkowita).....	84
3.4.1.1. EMPA vs STD+PBO	84
Wyniki w populacji MITT	84
Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.....	84

3.4.1.2.	EMPA-10 vs STD+PBO	85
	Wyniki w populacji mITT	85
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.....	86
3.4.1.3.	EMPA-25 vs STD+PBO	87
	Wyniki w populacji mITT	87
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.....	87
3.4.2.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe	88
3.4.2.1.	EMPA vs STD+PBO	89
	Wyniki w populacji mITT	89
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.....	92
3.4.2.2.	EMPA-10 vs STD+PBO	94
	Wyniki w populacji mITT	94
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.....	96
3.4.2.3.	EMPA-25 vs STD+PBO	98
	Wyniki w populacji mITT	98
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.....	100
3.4.2.4.	Wyniki analizy w wyodrębnionych podgrupach chorych	101
3.4.2.5.	Wyniki analizy wrażliwości	112
3.4.3.	Wyniki związane z niewydolnością serca	114
3.4.3.1.	EMPA vs STD+PBO	114
	Wyniki w populacji mITT	114
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.....	117
3.4.3.2.	EMPA-10 vs STD+PBO	119
	Wyniki w populacji mITT	119
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.....	119
3.4.3.3.	EMPA-25 vs STD+PBO	121
	Wyniki w populacji mITT	121
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.....	121
3.4.4.	Zdarzenia mikronaczyniowe	122
3.4.4.1.	EMPA vs STD+PBO	124
	Wyniki w populacji mITT	124
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.....	126

3.4.4.2.	EMPA-10 vs STD+PBO	127
	Wyniki w subpopulacji mITT	127
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną	127
3.4.4.3.	EMPA-25 vs STD+PBO	128
	Wyniki w populacji mITT	128
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną	129
3.4.5.	Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową	130
3.4.6.	Hospitalizacja	131
3.4.6.1.	EMPA vs STD+PBO	131
3.4.6.2.	EMPA-10 vs STD+PBO	132
3.4.6.3.	EMPA-25 vs STD+PBO	132
3.4.7.	Kontrola glikemii	133
3.4.7.1.	Zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA _{1c})	133
3.4.7.1.1.	EMPA vs STD+PBO	133
3.4.7.1.2.	EMPA-10 vs STD+PBO	134
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną	135
3.4.7.1.3.	EMPA-25 vs STD+PBO	135
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną	137
3.4.7.2.	Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej	137
3.4.7.2.1.	EMPA vs STD+PBO	138
3.4.7.2.2.	EMPA-10 vs STD+PBO	140
3.4.7.2.3.	EMPA-25 vs STD+PBO	141
3.4.7.3.	Zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (FPG)	142
3.4.7.3.1.	EMPA-10 vs STD+PBO	142
3.4.7.3.2.	EMPA-25 vs STD+PBO	142
3.4.8.	Kontrola masy ciała	143
3.4.8.1.	Zmiana masy ciała	143
3.4.8.1.1.	EMPA-10 vs STD+PBO	144
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną	144
3.4.8.1.2.	EMPA-25 vs STD+PBO	145
	Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną	145
3.4.8.2.	Inne mierniki otyłości i otłuszczenia ciała	146

3.4.8.2.1.	EMPA-10 vs STD+PBO.....	146
3.4.8.2.2.	EMPA-25 vs STD+PBO.....	147
3.4.9.	Kontrola ciśnienia tętniczego krwi	147
3.4.9.1.	Zmiana ciśnienia tętniczego krwi.....	148
3.4.9.2.	Dodanie leku hipotensyjnego	148
3.4.9.3.	Zmiana częstości rytmu serca.....	150
3.4.10.	Kontrola stężenia lipidów	150
3.4.10.1.	Dodanie leku hipolipemizującego	150
3.4.10.2.	Zmiana stężenia cholesterolu we krwi	151
3.4.11.	Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej	151
3.4.11.1.	Dodanie leku przeciwzakrzepowego	152
3.4.12.	Utrzymanie czynności nerek.....	152
3.4.12.1.	Zmiana wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR)	153
3.4.12.1.1.	EMPA-10 vs STD+PBO.....	153
3.4.12.1.2.	EMPA-25 vs STD+PBO.....	154
3.4.12.2.	Zmiana stężenia kwasu moczowego	155
3.5.	Bezpieczeństwo	155
3.5.1.	Zdarzenia niepożądane.....	157
3.5.1.1.	EMPA vs STD+PBO	157
Wyniki w populacji ITT.....	157	
Wyniki w populacji chorych nieleczonych insuliną	161	
3.5.1.2.	EMPA-10 vs STD+PBO.....	162
Wyniki w populacji ITT.....	162	
Wyniki w populacji chorych nieleczonych insuliną	165	
3.5.1.3.	EMPA-25 vs STD+PBO.....	166
Wyniki w populacji ITT.....	166	
Wyniki w populacji chorych nieleczonych insuliną	170	
3.5.2.	Parametry laboratoryjne o istotnym znaczeniu klinicznym	171
3.5.2.1.	EMPA-10 vs STD+PBO.....	171
3.5.2.2.	EMPA-25 vs STD+PBO.....	172
4.	Poszerzona porównawcza ocena bezpieczeństwa	174
4.1.	Opis metodyki włączonych badań	174

4.2.	Charakterystyka włączonej populacji	183
4.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	183
4.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	187
4.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	189
4.4.	Bezpieczeństwo	192
4.4.1.	EMPA + MET + SU vs PBO + MET + SU	193
4.4.2.	EMPA + MET (IR) vs PBO + MET (IR)	199
4.4.2.1.	Przynajmniej jedno AE	199
4.4.2.2.	AEs prowadzące do przerwania leczenia	200
4.4.2.3.	Ciężkie (serious) AEs	202
4.4.2.4.	AEs związane z leczeniem	203
4.4.2.5.	Zgony	205
4.4.2.6.	Hipoglikemia	205
4.4.2.7.	Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych	206
4.4.2.8.	Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych	209
4.4.2.9.	Zapalenie śluzówki nosa i gardła	211
4.4.2.10.	Nadciśnienie tętnicze	212
4.4.2.11.	Częstomocz	213
4.4.2.12.	Zakażenia dróg moczowych	215
4.4.2.13.	Zawroty głowy	216
4.4.2.14.	Ból pleców	217
4.4.2.15.	Niestrawność	218
4.4.2.16.	Hiperglikemia	219
4.4.2.17.	Inne AEs	220
4.4.2.18.	Faza wydłużona badania EMPA-REG MET	222
4.4.1.	EMPA + PIO (± MET) vs PBO + PIO (± MET)	224
4.4.2.	EMPA + LIN + MET vs PBO + LIN + MET	230
4.4.3.	EMPA vs PBO (monoterapia)	233
4.4.3.1.	Przynajmniej jedno AE	233
4.4.3.2.	AEs prowadzące do przerwania leczenia	234
4.4.3.3.	Poważne (severe) AEs	236
4.4.3.4.	Ciężkie (serious) AEs	237

4.4.3.5.	AEs związane z leczeniem	239
4.4.3.6.	Hipoglikemia	240
4.4.3.7.	Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych	242
4.4.3.8.	Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych.....	244
4.4.3.9.	Zapalenie śluzówki nosa i gardła	246
4.4.3.10.	Częstomocz.....	248
4.4.3.11.	Hiperglikemia.....	249
4.4.3.12.	Nadmierne pragnienie.....	250
4.4.3.13.	Zgony	251
4.4.3.14.	Inne AEs	252
4.4.3.15.	Faza wydłużona badania EMPA-REG MONO	253
5.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	257
6.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	261
7.	Badania w toku	264
8.	Wyniki.....	265
8.1.	Skrócona charakterystyka włączonych badań.....	288
8.2.	Zestawienie głównych wyników badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	297
8.3.	Zestawienie głównych wyników poszerzonej porównawczej oceny bezpieczeństwa	305
9.	Dyskusja.....	313
10.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	320
11.	Wnioski końcowe	324
12.	Piśmiennictwo	325
13.	Załączniki	332
13.1.	Opis skal wykorzystanych w raporcie	333
13.1.1.	Skala Jadad	333
13.1.2.	Skala NICE	333
13.1.3.	Narzędzie „risk of bias”	334
13.1.4.	Skala AMSTAR.....	335
13.2.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	338
13.3.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	339
13.4.	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	342
13.5.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	343

13.6. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	351
13.7. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	352
13.7.1. Badania włączone do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	352
13.7.2. Badania włączone do poszerzonej oceny bezpieczeństwa	355
13.8. Ocena „risk of bias” badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	388
13.9. Metaanalizy RD dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa	390
13.10. Wkład autorów w opracowanie raportu.....	412
13.11. Spis tabel	413
13.12. Spis wykresów	420

Streszczenie

Cel

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej empagliflozyny (Jardiance®) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez *Agencję Oceny Technologii Medycznych* wersja 3.0 (AOTMIT 2016), oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Do analizy skuteczności klinicznej empagliflozyny włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chorzy na cukrzycę typu 2, z brakiem kontroli glikemii, stosujący leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych); wymagano, by badanie uwzględniało chorych nie otrzymujących insuliny, lub prezentowano wyniki w takiej podgrupie.
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – empagliflozyna podawana doustnie w dawkach zarejestrowanych (10 mg lub 25 mg);

- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – placebo i/lub standardowe doustne leczenie przeciwcukrzycowe (OADs);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite, poszczególne zdarzenia sercowo-naczyniowe i złożone punkty końcowe typu MACE, jakość życia, kontrola glikemii (wartości HbA1c i FPG), zmiana parametrów powiązanych z ryzykiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych (np. masy ciała, ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, profilu lipidowego, bilansu płynów ustrojowych), częstość występowania epizodów hipoglikemii, zdarzenia niepożądane (a zwłaszcza zakażenia dróg moczowych, zakażenia w obrębie narządów płciowych, występowanie niewydolności nerek i cukrzycowej kwasicy ketonowej, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, złamań).;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

Dodatkowo, celem poszerzonej analizy bezpieczeństwa empagliflozyny, postanowiono włączyć badania z randomizacją, które oceniały empagliflozynę w populacji pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2, nieleczonych wcześniej insuliną (lub z wynikami w podgrupie takich pacjentów) bez względu na obecność choroby układu sercowo-naczyniowego, pod warunkiem obecności grupy kontrolnej z placebo. Ze względu na obecność badań dotyczących głównie oceny farmakokinetyki/farmakodynamiki, które charakteryzował krótki okres obserwacji, mała liczebność pacjentów oraz

często ocena wielkości dawki, wprowadzono dodatkowe kryterium – okres obserwacji badań uwzględnianych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa musiał wynosić 12 tygodni lub więcej.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 13 przeglądów systematycznych. Wśród nich, 5 (*Monami 2016, Saad 2017, Scheen 2016, Tang 2016a* oraz *Wu 2016*) było ukierunkowanych na ocenę skuteczności empagliflozyny w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pozostałe 8 przeglądów systematycznych (nie mających na celu oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych) zostało włączonych do analizy celem poszerzenia oceny bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny: *Devi 2016, Li 2016, Liakos 2014, Storgaard 2016, Tang 2016, Tang 2016b, Zaccardi 2016, Zhong 2016*. Odnalezione przeglądy systematyczne pozwoliły na weryfikację zastosowanej strategii wyszukiwania i potwierdziły jej czułość, gdyż nie uwzględniono w nich badań które potencjalnie kwalifikowałyby się do niniejszej analizy, a zostałyby pominięte.

Obserwowane wyniki uwzględnianych w niniejszej analizie przeglądów systematycznych potwierdzają efektywność inhibitorów SGLT2 w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz zgonom u pacjentów z cukrzycą typu 2. Z terapią tymi lekami związane jest ryzyko wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych (głównie zakażenia narządów płciowych), jednak korzyści wynikające ze zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych prawdopodobnie przewyższają to ryzyko u większości chorych.

Odnalezione przeglądy wskazują, że obecnie tylko jedno badanie ocenia efektywność empagliflozyny w populacji chorych na cukrzycę oraz współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego – próba *EMPA-REG OUTCOME*. Badanie to potwierdza skuteczność empagliflozyny w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zmniejszaniu ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wyniki tego badania mogą wpływać na korzystny efekt obserwowany w metaanalizach dla całej grupy inhibitorów SGLT2, dlatego konieczne jest prowadzenie dalszych badań

które pozwolą odpowiedź na pytanie, czy efekt ten jest charakterystyczny jedynie dla empagliflozyny.

Empagliflozyna vs standardowe leczenie hipoglikemizujące - badania z randomizacją

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono jedno duże, międzynarodowe, wielośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i podwójną imitacją, w którym oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny (10 lub 25 mg dziennie), stosowanej w monoterapii lub leczeniu skojarzonym w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego, w tym u chorych nieleczonych uprzednio insuliną, w porównaniu do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego bez udziału empagliflozyny (indywidualnie dobrane, standardowe leczenie hipoglikemizujące plus placebo): *EMPA-REG OUTCOME*. Badanie *EMPA-REG OUTCOME* charakteryzowało się bardzo wysoką jakością (5/5 punktów w skali Jadad) i niskim ryzykiem błędów systematycznych ocenionym wg zaleceń *Cochrane Collaboration*.

Głównym celem badania była ocena wpływu stosowania empagliflozyny na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, a dodatkowo ocenie poddano także inne istotne klinicznie punkty końcowe: wyniki dotyczące niewydolności serca, występowanie powikłań mikronaczyniowych (nefropatii i retinopatii cukrzycowej), śmiertelność całkowitą, hospitalizacje i zdarzenia niepożądane. W badaniu oceniano także wpływ empagliflozyny na istotne w leczeniu cukrzycy wyniki surogatowe, pozwalające ocenić stopień kontroli metabolicznej (glikemia, masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, stężenie lipidów) oraz modyfikacje w zakresie ordynacji leków stosowanych w kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W momencie analizy wyników mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 roku, a mediana okresu leczenia – 2,6 lat.

Skuteczność kliniczna

Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita):

W populacji mITT śmiertelność całkowita była istotnie statystycznie niższa w grupie chorych le-

czonych empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 5,7 vs 8,3%; HR = 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82), $p < 0,001$. Zbliżone, istotne statystycznie wyniki uzyskano także w odrębnej ocenie skuteczności dawki empagliflozyny 10 mg [5,8 vs 8,3%; HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), $p = 0,001$] oraz 25 mg [5,6 vs 8,3%; HR = 0,67 (95% CI: 0,54; 0,83), $p < 0,001$].

W subpopulacji chorych nieleczonych insuliną uzyskano wynik spójny z wynikiem w populacji mITT – śmiertelność całkowita [redacted] wśród chorych leczonych empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej, [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Zdarzenia sercowo-naczyniowe:

W populacji mITT wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową:

- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru) – pierwszorzędowego punktu końcowego badania, na podstawie planowego testu hipotezy typu *superiority*; 10,5 vs 12,1%, HR = 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), $p < 0,001$; w ocenie skuteczności z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny 10 i 25 mg uzyskano wyniki zbliżone pod względem wielkości różnic [odpowiednio 10,4 vs 12,1%, HR = 0,85 (95% CI: 0,72; 1,01), $p = 0,07$ oraz 10,5 vs 12,1%, HR = 0,86 (95% CI: 0,73; 1,02), $p = 0,09$], ale wyniki nie były istotne statystycznie;
- nie powoduje wzrostu ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE (zdarzenie 3P-MACE lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) – podstawowego drugorzędowego punktu końcowego badania, na podstawie planowego testu hipotezy typu *non-inferiority*; 12,8 vs 14,3%, HR = 0,89 (95% CI: 0,78; 1,01), $p < 0,001$; w ocenie skuteczności z wyodręb-

nieniem dawek empagliflozyny 10 i 25 mg uzyskano zbliżone wyniki, różnice nieistotne statystycznie [odpowiednio 12,8 vs 14,3%, HR = 0,89 (0,76; 1,04), $p = 0,15$ oraz 12,8 vs 14,3%; HR = 0,88 (95% CI: 0,76; 1,03), $p = 0,12$];

- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego; 3,7 vs 5,9%; HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,77), $p < 0,001$; zbliżone, istotne statystycznie wyniki uzyskano także w odrębnej ocenie skuteczności dawki empagliflozyny 10 mg [3,8 vs 5,9%; HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,85), $p = 0,002$] oraz 25 mg [3,5 vs 5,9%; HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,77), $p < 0,001$].

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi empagliflozyną a chorymi poddawanyymi wyłącznie terapii standardowej w ryzyku wystąpienia następujących, odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału serca ogółem, zawału serca niezakończonego zgonem, niemego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych, udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niezakończonego zgonem i przemijającego napadu niedokrwienego. Analogiczne wyniki uzyskano dla wymienionych punktów końcowych w analizie z wyodrębnieniem grup leczonych w dawkach dziennych 10 i 25 mg empagliflozyny.

W subpopulacji chorych nieleczonych insuliną uzyskano wyniki spójne z wynikami w populacji mITT, wskazujące, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową:

- [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi empagliflozyną a chorymi poddawanyymi wyłącznie terapii stan-

dardowej w ryzyku wystąpienia następujących, odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału serca (ogółem) i udaru mózgu (ogółem). Analogiczne wyniki uzyskano dla wymienionych punktów końcowych w analizie z wyodrębnieniem grup leczonych w dawkach dziennych 10 i 25 mg empagliflozyny.

W analizie w podgrupach, przeprowadzonej dla wybranych sercowo-naczyniowych punktów końcowych, stwierdzono:

- spójność kierunku wpływu empagliflozyny na ryzyko poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE w rozpatrywanych subpopulacjach z wynikiem uzyskanym w populacji mITT w zakresie większości badanych charakterystyk wyjściowych, w tym płci, BMI, kontroli ciśnienia tętniczego krwi, wskaźnika albumina/kreatynina, leczenie insuliną, stosowanie statyn lub ezetymibu, stosowania leczenia hipotensyjnego, terapia lekiem z grup ACEi lub ARBs oraz stosowanie leku beta-adrenolitycznego; odwrócenie kierunku efektu empagliflozyny wystąpiło w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek < 65 r.ż., rasa czarna, zawartość HbA_{1c} ≥ 8,5%, wartość eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m², obciążenie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wyłącznie ze względu na chorobę naczyń mózgowych, stosowanie leku z grupy antagonistów PPAR-γ oraz stosowanie inhibitora DPP-4, ale zwiększenie ryzyka 3P-MACE w żadnej subpopulacji nie było statystycznie istotne;
- wysoką spójność wpływu empagliflozyny w rozpatrywanych subpopulacjach z wynikiem uzyskanym w populacji mITT na ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego; odwrócenie kierunku efektu empagliflozyny odnotowano w przypadku tylko jednej subpopulacji, wyodrębnionej na podstawie wyjściowego stosowania leku z grupy inhibitorów DPP-4, ale zwiększenie ryzyka ocenianego zdarzenia w tej subpopulacji nie było istotne statystycznie.

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla wybranych sercowo-naczyniowych punktów końcowych z uwzględnieniem alternatywnych zestawów wyni-

ków, zróżnicowanych pod względem zakresu analizowanej populacji i czasu wystąpienia ocenianych zdarzeń, wykazała:

- brak wrażliwości oszacowania względnego hazardu poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE na następujące zmiany definicji zestawu danych do analizy względem definicji przyjętej w analizie głównej (mITT): uwzględnienie wyłącznie zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w badaniu, uwzględnienie wyłącznie zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w populacji pacjentów, którzy byli leczeni w badaniu przez co najmniej 30 dni (*on treatment set*) oraz uwzględnienie wyłącznie pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i w przypadku których nie stwierdzono istotnych odstępstw od protokołu badania (*per-protocol set*); kierunki różnic i wartości HR były bardzo zbliżone do uzyskanych w populacji mITT, jakkolwiek wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej;
- brak wrażliwości oszacowań względnego hazardu zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca ogółem, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu ogółem oraz udaru mózgu niezakończonego zgonem na następujące zmiany definicji zestawu danych do analizy względem definicji przyjętej w analizie głównej (mITT): uwzględnienie wyłącznie zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w badaniu oraz uwzględnienie wyłącznie zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w populacji pacjentów, którzy byli leczeni w badaniu przez co najmniej 30 dni (*on treatment set*).

Wyniki związane z niewydolnością serca:

W populacji mITT wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia wszystkich ocenianych

punktów końcowych związanych z niewydolnością serca, tj.:

- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu [5,7 vs 8,5%, HR = 0,66 (95% CI: 0,55; 0,79), $p < 0,001$]; także w analizie z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny – 10 mg [5,7 vs 8,5%; HR = 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83), $p < 0,001$] i 25 mg [5,6 vs 8,5; HR = 0,65 (95% CI: 0,52; 0,81), $p < 0,001$];
- hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca [2,8 vs 4,5%, HR = 0,61 (95% CI: 0,47; 0,79), $p < 0,001$]; także w analizie z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny – 10 mg [2,6 vs 4,5; HR = 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81), $p = 0,001$] i 25 mg [2,9 vs 4,5; HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,86), $p = 0,003$];
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca [2,7 vs 4,1%, HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,85), $p = 0,002$]; także w analizie z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny – 10 mg [2,6 vs 4,1; HR = 0,62 (95% CI: 0,45; 0,86), $p = 0,004$] i 25 mg [2,8 vs 4,1; HR = 0,68 (95% CI: 0,50; 0,93), $p = 0,017$];
- niewydolności serca [4,4 vs 6,1%, HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), $p = 0,001$]; także w analizie z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny – 10 mg [4,5 vs 6,1; HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,94), $p = 0,014$] i 25 mg [4,2 vs 6,1; HR = 0,67 (95% CI: 0,52; 0,86), $p = 0,002$];
- ciężkiej niewydolności serca [4,1 vs 5,8%, HR = 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86) $p = 0,001$]; także w analizie z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny – 10 mg [4,2 vs 5,8; HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,93), $p = 0,012$] i 25 mg [4,0 vs 5,8; HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,87), $p = 0,003$];
- rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [8,6 vs 13,3%, HR = 0,62 (95% CI: 0,53; 0,73), $p < 0,001$];
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [10,2 vs 15,5%, HR = 0,63 (95% CI: 0,54; 0,73), $p < 0,001$];

- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowego lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [13,1 vs 19,5%, HR = 0,64 (95% CI: 0,56; 0,73), p < 0,001].

W subpopulacji chorych nieleczonych insuliną uzyskano wyniki spójne z wynikami w populacji mITT, wskazujące, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zdarzenia mikronaczyniowe:

W populacji mITT wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową:

- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzenia mikronaczyniowego (rozpoczęcia laserowej terapii retinopatii, krwotoku do ciała szklistego, ślepoty związanej z cukrzycą lub nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii); 14,0 vs 20,5%, HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,70), p < 0,001;
- nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii lub zgonu sercowo-naczyniowego; 16,2 vs 23,6%; HR = 0,61 (95% CI: 0,55; 0,69), p < 0,001; podobne, istotne statystycznie wyniki uzyskano w analizie z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny – 10 mg [HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,72), p < 0,001] i 25 mg [HR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,70), p < 0,001];
- nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii; 12,7 vs 18,8, HR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,70), p < 0,001; podobne, istotne statystycznie wyniki uzyskano w analizie z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny – 10 mg [HR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,72), p < 0,001] i 25 mg [HR = 0,61 (95% CI: 0,52; 0,71), p < 0,001];
- podwojenia stężenia kreatyniny w osoczu przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m², rozpoczęcia terapii nerkozastępczej lub zgonu z powodu choroby nerek; 1,7 vs 3,1%, HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,75), p < 0,001;
- progresji do makroalbuminurii; 11,2 vs 16,2%, HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,72), p < 0,001;
- podwojenia stężenia kreatyniny w osoczu przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m²; 1,5 vs 2,6%, HR = 0,56 (95% CI: 0,39; 0,79), p < 0,001;

- rozpoczęcia terapii nerkozastępczej; 0,3 vs 0,6%, HR = 0,45 (95% CI: 0,21; 0,97), p = 0,04.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi empagliflozyną a chorymi poddawaniymi wyłącznie terapii standardowej w ryzyku wystąpienia następujących punktów końcowych związanych z rozwojem mikroangiopatii: wystąpienie albuminurii, zgon z powodu choroby nerek, rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii, krwotok do ciała szklanego, ślepotą związaną z cukrzycą.

W subpopulacji chorych nieleczonych insuliną uzyskano wyniki spójne z wynikami w populacji mITT, wskazujące, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową

[redacted]

Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową. W grupie chorych leczonych empagliflozyną odnotowano niższy odsetek zgonów z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową niż w grupie pacjentów leczonych standardowo ale obserwowana różnica nie była istotna statystycznie; 2,1 vs 2,4%, HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,16), p = 0,285 [analiza w populacji mITT].

Hospitalizacja. Leczenie empagliflozyną związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem hospitalizacji (hospitalizacja z powodu dowolnego zdarzenia niepożądanego), niż stosowanie wyłącznie terapii standardowej; 36,8 vs 39,6%, HR = 0,89 (0,82; 0,96), p = 0,003 [analiza w populacji mITT]. Zbliżony, istotny statystycznie wynik uzyskano także w odrębnej ocenie skuteczności dawki empagliflozyny 10 mg [35,3 vs 39,6%; HR = 0,84 (95% CI: 0,77; 0,92), p < 0,001], natomiast zmniejszenie ryzyka hospitalizacji związane ze stosowaniem dawki 25 mg nie osiągnęło istotności statystycznej [38,3 vs 39,6%; HR = 0,93 (95% CI: 0,85; 1,02), p = 0,149].

Kontrola glikemii. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z:

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego; 19,5 vs 31,5%, RR = 0,62 (95% CI: 0,57; 0,67), NNT = 9 (95% CI: 8; 11), p < 0,0001 - w analizie uwzględniającej pełny okres obserwacji;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacji (zwiększenia dawki) dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 32,5 vs 54,2%, RR = 0,60 (95% CI: 0,57; 0,63), NNT = 5 (95% CI: 5; 6), p < 0,0001; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg [33,2 vs 54,2%; RR = 0,61 (95% CI: 0,57; 0,66), NNT = 5 (95% CI: 5; 6), p < 0,0001] i 25 mg [31,8 vs 54,2%; RR = 0,59 (95% CI: 0,55; 0,63), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), p < 0,0001];
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka intensyfikacji dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 23,3 vs 39,9%, RR = 0,58 (95% CI: 0,54; 0,63), NNT = 7 (95% CI: 6; 8), p < 0,0001; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg [23,7 vs 39,9%; RR = 0,59 (95% CI: 0,54; 0,65), NNT = 7 (95% CI: 6; 8), p < 0,0001] i 25 mg [22,9 vs 39,9%; RR = 0,57 (95% CI: 0,52; 0,63), NNT = 6 (95% CI: 6; 7), p < 0,0001];
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 14,7 vs 27,0%, RR = 0,55 (95% CI: 0,50; 0,60), NNT = 9 (95% CI: 7; 10), p < 0,0001; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg [15,5 vs 27,0%, RR = 0,57 (95% CI: 0,51; 0,64), NNT = 9 (95% CI: 8; 11), p < 0,0001] i 25 mg [14,0 vs 27,0%; RR = 0,52 (95% CI: 0,46; 0,59), NNT = 8 (95% CI: 7; 10), p < 0,0001];

- istotnie statystycznie niższą średnią zawartością hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) po 206 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg [MD = -0,24 (-0,40; -0,08) p.p.] lub empagliflozyną w dawce 25 mg [MD = -0,36 (-0,51; -0,20) p.p.];
- istotnie statystycznie silniejszą średnią redukcją zawartości HbA_{1c} po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg [MD = -0,31 (95% CI: -0,40; -0,23) p.p., p < 0,001] lub empagliflozyną w dawce 25 mg [MD = -0,60 (95% CI: -0,64; -0,55) p.p., p < 0,001]; również w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych insuliną, odpowiednio MD = -0,38 (95% CI: -0,50; -0,26), p < 0,0001 oraz MD = -0,48 (95% CI: -0,60; -0,36), p < 0,0001;
- istotnie statystycznie silniejszą średnią redukcją stężenia glukozy na czczo (FPG) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg [MD = -20,4 (95% CI: -22,6; -18,2) mg/dl, p < 0,001] lub empagliflozyną w dawce 25 mg [MD = -13,9 (95% CI: -17,7; -10,2) mg/dl, p < 0,001].

Kontrola masy ciała. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z:

- istotnie statystycznie silniejszym spadkiem wagi ciała po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg [MD = -1,60 (95% CI: -1,97; -1,23) kg, p < 0,001] lub empagliflozyną w dawce 25 mg [MD = -2,0 (95% CI: -2,3; -1,6) kg, p < 0,001]; również w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych insuliną, odpowiednio MD = -1,3 (95% CI: -1,8; -0,8), p < 0,0001 oraz MD = -1,8 (95% CI: -2,3; -1,3), p < 0,0001;
- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem obwodu talii (ang. *waist circumference*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg [MD = -1,5 (95% CI: -1,9; -1,0) cm, p < 0,001] lub empagliflozyną w dawce 25 mg [MD = -1,6 (95% CI: -2,0; -1,1) cm, p < 0,001];
- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem wskaźnika otyłości centralnej

(ang. *index of central obesity*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg [MD = -0,008 (95% CI: -0,011; -0,006) jednostki, p < 0,001] lub empagliflozyną w dawce 25 mg [MD = -0,009 (95% CI: -0,012; 0,007) jednostki, p < 0,001];

- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem odsetkowego wskaźnika zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie (ang. *estimated total body fat*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg [MD = -0,45 (95% CI: -0,83; -0,07) p.p., p < 0,05] lub empagliflozyną w dawce 25 mg [MD = -0,49 (95% CI: -0,87; -0,12) p.p., p < 0,05].

Kontrola ciśnienia tętniczego krwi. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z:

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipotensyjnego; 40,6 vs 47,4%, RR = 0,86 (95% CI: 0,81; 0,90), NNT = 15 (95% CI: 11; 24), p < 0,0001;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem skurczowego ciśnienia tętniczego krwi: odpowiednio MD = -3,02 (95% CI: -3,84; -2,20) oraz MD = -3,51 (95% CI: -4,33; -2,69) dla grup EMPA-10 oraz EMPA-25 vs kontrola (p < 0,0001 dla obu porównań);
- istotnym statystycznie zmniejszeniem rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi MD = -1,40 (95% CI: -1,81; -1,00) oraz MD = -1,73 (95% CI: -2,14; -1,33) dla grup EMPA-10 oraz EMPA-25 vs kontrola (p < 0,0001 dla obu porównań);
- niewielkim wzrostem (o 1,01 uderzeń na minutę; 0,40 w grupie EMPA-10 oraz 1,53 w grupie EMPA-25), w porównaniu z niewielkim spadkiem (-1,01 uderzeń na minutę) w grupie kontrolnej.

Kontrola stężenia lipidów. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z:

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipolipemizującego z grupy fibratów: 4,0 vs 5,1%, RR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99), NNT = 96 (95% CI: 48; 19938), p = 0,0432; niemniej ocena ryzyka konieczności dodania dowolnego leku hipolipemizującego nie wykazała istotnego statystycznie wpływu empagliflozyny;
- zwiększeniu od wartości wyjściowej stężenia całkowitego cholesterolu, jak i frakcji HDL oraz LDL, przy czym istotne różnice stwierdzono jedynie dla porównania EMPA-10 mg z kontrolą: w grupie z empagliflozyną frakcja HDL wzrosła o 0,98 (95% CI: 0,35; 1,161) mg/dl.

Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku przeciwzakrzepowego z grupy antagonistów witaminy K; 2,9 vs 3,8%, RR = 0,76 (95% CI: 0,58; 0,99), NNT = 110 (95% CI: 55; 154381), p = 0,0411; niemniej ocena ryzyka dodania dowolnego antykoagulantu nie wykazała istotnego statystycznie wpływu empagliflozyny.

Utrzymanie czynności nerek. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z:

- istotnie statystycznie mniejszym średnim spadkiem wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) w czasie trwania badania, w przypadku stosowania empagliflozyny w dawce 10 mg [MD = 4,7 (95% CI: 4,0; 5,5) ml/min/1,73 m², p < 0,001] lub stosowania empagliflozyny w dawce 25 mg [MD = 4,7 (95% CI: 4,0; 5,5) ml/min/1,73 m², p < 0,001];

Bezpieczeństwo

W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* długotrwałe leczenie empagliflozyną w dawce 10 lub 25 mg, w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie standardowego leczenia hipoglikemizującego (+ placebo) nie było związane ze wzrostem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (90,2 vs 91,7%), poważnych zdarzeń niepożądanych (23,5

vs 25,4%), ciężkich zdarzeń niepożądanych (38,2 vs 42,3%), zgonu raportowanego jako zdarzenie niepożądane (3,8 vs 5,1%) ani zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia (17,3 vs 19,4%). Analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem grup leczonych empagliflozyną wiennej dawce 10 i 25 mg również wykazała niższe częstości zdarzeń niepożądanych w grupach empagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej, we wszystkich wymienionych kategoriach.

Zgodnie ze znanym profilem bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2, leczenie empagliflozyną w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* związane było z istotnie zwiększonym, w porównaniu z terapią standardową, narażeniem na zakażenia narządów płciowych (6,4% vs 1,8%); RR = 3,57 (95% CI: 2,59; 4,91), NNH = 22 (95% CI: 19; 27). W obu badanych grupach zakażenia narządów płciowych występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn. Bezwzględne zwiększenie ryzyka zakażenia związane z zastosowaniem empagliflozyny także było wyższe w przypadku kobiet [10,0 vs 2,6%; RR = 3,84 (95% CI: 2,34; 6,30); NNH = 14 (95% CI: 11; 19)] niż mężczyzn [5,0 vs 1,5%; RR = 3,34 (95% CI: 2,21; 5,07); NNH = 29 (95% CI: 23; 40)], ale istotne statystycznie u obu płci. W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawki dzienne empagliflozyny, odrębnie 10 i 25 mg, uzyskano wyniki zbliżone do przytoczonych wyników oceny w populacji mITT, przy czym stosowanie dawki 25 mg związane było z silniejszym niż dawka 10 mg zwiększeniem ryzyka zakażenia narządów płciowych u kobiet; odpowiednio: 10,8 vs 2,6%, RR = 4,14 (95% CI: 2,47; 6,95), NNH = 13 (95% CI: 10; 19) oraz 9,2 vs 2,6%, RR = 3,55 (95% CI: 2,10; 6,00), NNH = 16 (95% CI: 11; 25).

W grupie empagliflozyny odnotowano wyższy odsetek chorych, u których doszło do rozwoju posocznicy moczowej, w porównaniu z grupą kontrolną (0,4% vs 0,1%); obliczone w analizie własnej bezwzględne zwiększenie ryzyka było istotne statystycznie (p = 0,04), ale bardzo niewielkie [NNH = 428 (95% CI: 218; 11360)]. W analizie uwzględniającej dawki dzienne empagliflozyny leczenie empagliflozyną 25 mg związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka posocznicy moczowej, bardziej nasilonym niż w analizie głównej [0,5 vs 0,1%; RR = 3,65 (95% CI: 1,02;

13,08); NNH = 294 (95% CI: 153; 3531)], podczas gdy stosowanie dawki 10 mg związane było z mniejszym, nieistotnym statystycznie zwiększeniem częstości rozpatrywanego zdarzenia (0,3 vs 0,1%).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą kontrolną w częstości występowania potwierdzonych epizodów hipoglikemii (27,8 vs 27,9%), hipoglikemii wymagającej pomocy medycznej (1,3 vs 1,5%). Brak istotnego zwiększenia ryzyka hipoglikemii w związku ze stosowaniem empagliflozyny zamiast wyłącznie leczenia standardowego potwierdzono także w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio insuliną – w odniesieniu do potwierzonego epizodu hipoglikemii (14,2 vs 13,9%), objawowego epizodu hipoglikemii przy stężeniu glukozy we krwi < 54 mg/dl (██████████) oraz epizodu hipoglikemii wymagającego udzielenia pacjentowi pomocy medycznej (██████████). W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawki codzienne empagliflozyny, odrębnie 10 i 25 mg, uzyskano wyniki zbliżone do przytoczonych wyników analizy głównej (bez podziału na dawki), zarówno w populacji mITT, jak i w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą kontrolną w częstości występowania zakażeń dróg moczowych ogółem (18,0 vs 18,1%), powikłanych zakażeń dróg moczowych ogółem (1,7 vs 1,8%), zmniejszenia objętości płynów (5,1 vs 4,9%), cukrzycowej kwasicy ketonowej (0,1 vs 0,0%), incydentów zakrzepowo-zatorowych (0,6 vs 0,9%), ani złamań kości (3,8 vs 3,9%). Brak istotnych różnic w częstości wymienionych zdarzeń potwierdzono także w analizie z wyodrębnieniem dziennych dawek empagliflozyny, z wyjątkiem incydentów zakrzepowo-zatorowych, których ryzyko zostało istotnie statystycznie zmniejszone u chorych leczonych empagliflozyną 10 mg w porównaniu z grupą kontrolną; 0,4 vs 0,9%, RR = 0,45 (95% CI: 0,20; 0,98), NNT = 212 (95% CI: 109; 4276).

Ponadto, odpowiednio do wykazanych korzyści klinicznych związanych z ograniczeniem rozwoju nefropatii cukrzycowej i niewydolności serca, w grupie empagliflozyny odnotowano istotnie staty-

stycznie niższe ryzyko występowania ostrej niewydolności nerek [5,2 vs 6,6%; RR = 0,79 (95% CI: 0,65; 0,96); NNT = 72 (95% CI: 39; 501)], ostrego uszkodzenia nerek [1,0 vs 1,6%; RR = 0,61 (0,39; 0,93); NNT = 160 (84; 2123)], obrzęków [4,5 vs 9,3%; RR = 0,49 (95% CI: 0,41; 0,59); NNT = 22 (95% CI: 17; 30)] i hiperkaliemii [2,0 vs 3,3%; RR = 0,59 (95% CI: 0,44; 0,80); NNT = 74 (95% CI: 46; 190)], w porównaniu z grupą podawaną standardowej terapii hipoglikemizującej. Wyniki oceny częstości ostrej niewydolności nerek i ostrego uszkodzenia nerek w analizie z podziałem na codzienne dawki empagliflozyny były zbliżone do wyników oceny głównej co do kierunku i wartości względnego ryzyka związanego ze stosowaniem ocenianego leku, ale w przypadku wpływu empagliflozyny 10 mg na ryzyko ostrego uszkodzenia nerek oraz wpływu empagliflozyny 25 mg na ryzyko ostrej niewydolności nerek wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 9 badań, które prezentowały porównanie empagliflozyny w dawce 10 lub 25 mg z placebo. Próby te różniły się terapią, do której dodano EMPA i PBO: *EMPA-REG METSU* (metformina o natychmiastowym uwalnianiu + pochodne sulfonilomocznika), *EMPA-REG MET*, *Rosenstock 2013* i *Ross 2015* (metformina, w pierwszym i trzecim badaniu o natychmiastowym uwalnianiu), *EMPA-REG PIO* (pioglitazon lub pioglitazon + metformina), *Softeland 2016* (linagliptyna i metformina) oraz *EMPA-REG MONO*, *EMPA-REG DOSEJAPAN* i *Ferrannini 2013* (oceniane interwencje stosowane jako monoterapie).

Łącznie analizowane próby przedstawiają informacje o 1415 pacjentach leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg, 1406 chorych stosujących empagliflozynę w dawce 25 mg i 1302 chorych, którzy otrzymali placebo.

Fazy podstawowe analizowanych badań wynosiły od 12 do 24 tygodni. Dodatkowo z prób *EMPA-REG METSU*, *EMPA-REG MET*, *EMPA-REG PIO* i *EMPA-REG MONO* przedstawiono wyniki z faz wydłużonych (≥ 52 tygodnie).

EMPA + MET + SU vs PBO + MET + SU (EMPA-REG METSU)

Empagliflozyna w dawce 10 mg w analizowanym schemacie charakteryzowała się:

- brakiem znamienych różnic w częstości AEs ogółem i AEs prowadzących do przerwania terapii;
- istotnie mniejszą częstością poważnych AEs po 76 tygodniach terapii, RR = 0,48 (95% CI: 0,26; 0,89), NNT = 16 (95% CI: 9; 82); p = 0,0201;
- znamienne mniejszą częstością hiperglikemii, zarówno po 24 tygodniach (RR = 0,21 [95% CI: 0,09; 0,51], NNT = 11 [95% CI: 7; 21], p = 0,0005), jak i 76 tygodniach obserwacji (RR = 0,41 [95% CI: 0,26; 0,63], NNT = 7 [95% CI: 5; 12], p < 0,0001);
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic wobec placebo, z wyjątkiem:
 - o istotnie wyższej częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zarówno po 24, jak 76 tygodniach terapii, odpowiednio RR = 1,59 (95% CI: 1,08; 2,34), NNH = 12 (95% CI: 7; 63), p = 0,0192 i RR = 1,36 (95% CI: 1,03; 1,80), NNH = 11 (95% CI: 6; 102) p = 0,0311;
 - o znamienne wyższego ryzyka potwierdzonej hipoglikemii zarówno w fazie podstawowej, jak i wydłużonej próby, odpowiednio RR = 1,89 (95% CI: 1,12; 3,20), NNH = 14 (95% CI: 8; 65), p = 0,0169 i RR = 1,52 (95% CI: 1,04; 2,23), NNH = 13 (95% CI: 7; 126), p = 0,0326;
 - o istotnie wyższej częstości: kaszlu (RR = 4,35 [95% CI: 1,26; 15,07], NNH = 23 [95% CI: 13; 95], p = 0,0203) oraz zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych ogółem (RR = 5,02 [95% CI: 1,11; 22,66], NNH = 28 [95% CI: 16; 166], p = 0,0358) – w okresie 76 tygodni obserwacji.

W przypadku empagliflozyny w dawce 25 mg w porównaniu do placebo:

- nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie AEs ogółem i AEs prowadzących do przerwania terapii, a także potwierdzonej hipoglikemii w obu analizowanych okresach obserwacji;
- stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko ciężkich zdarzeń w okresie 24 tygodni leczenia, RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,56), NNT = 18 (95% CI: 12; 41), p = 0,0117;
- stwierdzono znamienne mniejszą częstość hiperglikemii: RR = 0,19 (95% CI: 0,07; 0,47), NNT = 10 (95% CI: 7; 19), p = 0,0004 dla 24 tygodni i RR = 0,46 (95% CI: 0,30; 0,70), NNT = 8 (95% CI: 5; 15) p = 0,0003 dla 76 tygodni;
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano znamienych statystycznie różnic względem placebo, z wyjątkiem istotnie większego ryzyka zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych w dłuższym okresie obserwacji, zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie kobiet, odpowiednio RR = 6,74 (95% CI: 1,54; 29,52), NNH = 20 (95% CI: 12; 59), p = 0,0113 i RR = 11,08 (95% CI: 1,44; 85,04), NNH = 12 (95% CI: 7; 35), p = 0,0207.

EMPA + PIO (± MET) vs PBO + PIO (± MET) (EMPA-REG PIO)

Dla empagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu do placebo stwierdzono:

- brak istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, AEs związanych z prowadzoną terapią, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia, a także ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych – zarówno po 24, jak i 76 tygodniach terapii;
- znamienne mniejsze ryzyko hiperglikemii w obu analizowanych okresach obserwacji, odpowiednio RR = 0,31 (95% CI: 0,14; 0,66), NNT = 10 (95% CI: 6; 23), p = 0,0024 i RR = 0,55 (95% CI: 0,36; 0,84), NNT = 8 (95% CI: 5; 23), p = 0,0051;

- istotnie mniejszą częstość nadciśnienia tętniczego po 76 tygodniach leczenia, RR = 0,38 (95% CI: 0,15; 0,93), NNT = 17 (95% CI: 9; 140), p = 0,0353;
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic wobec grupy placebo, z wyjątkiem znamiennej większego ryzyka zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych (RR = 3,50 [95% CI: 1,18; 10,41], NNH = 17 [95% CI: 10; 84], p = 0,0243, dla 24 tygodni i RR = 3,40 [95% CI: 1,28; 9,00], NNH = 14 (95% CI: 8; 52), p = 0,0137, dla 76 tygodni) oraz zaburzeń smaku (RR = 5,00 [95% CI: 1,11; 22,47], NNH = 21 [95% CI: 12; 119], p = 0,0358, dla 76 tygodni).

Z kolei większa dawka empagliflozyny (25 mg) w analizowanym zestawieniu charakteryzowała się:

- brakiem znamienych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, AEs związanych z prowadzoną terapią, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia, a także ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych – zarówno po 24, jak i 76 tygodniach terapii;
- istotnie mniejszym ryzykiem hiperglikemii w obu okresach obserwacji, odpowiednio RR = 0,15 (95% CI: 0,05; 0,42), NNT = 8 (95% CI: 6; 14), p = 0,0003 i RR = 0,46 (95% CI: 0,30; 0,72), NNT = 7 (95% CI: 5; 14), p = 0,0007 (24 i 76 tygodni)
- istotnie mniejszym ryzykiem nadciśnienia tętniczego w obu okresach obserwacji, odpowiednio RR = 0,22 (95% CI: 0,05; 0,99), NNT = 24 (95% CI: 13; 233), p = 0,0492 i RR = 0,18 (95% CI: 0,05; 0,62), NNT = 13 (95% CI: 8; 34), p = 0,0063 (24 i 76 tygodni).

EMPA + MET (IR) vs PBO + MET (IR) (EMPA-REG MET, Rosenstock 2013 i Ross 2015)

Empagliflozyna w dawce 10 mg w porównaniu do placebo charakteryzowała się (dane dla dłuższego okresu obserwacji pochodzący z fazy wydłużonej próby EMPA-REG MET):

- brakiem różnic w częstości AEs ogółem, AEs prowadzących do przerwania leczenia, AEs związanych z leczeniem i ciężkich AEs, a także hipoglikemii (zarówno w krótszym, jak i 76-tygodniowym okresie obserwacji);
- znamiennej mniejszą częstością hiperglikemii: RR = 0,22 (95% CI: 0,09; 0,53), NNT = 14 (95% CI: 10; 29), p = 0,0007 (metaanaliza) w fazie podstawowej badań i RR = 0,42 (95% CI: 0,28; 0,65), NNT = 7 (95% CI: 5; 13), p < 0,0001 po 76 tygodniach terapii;
- znamiennej niższą częstością zakażeń górnych dróg oddechowych w dłuższym okresie leczenia, RR = 0,39 (95% CI: 0,17; 0,92), NNT = 20 (95% CI: 11; 169), p = 0,0332;
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano znamienych różnic wobec grupy placebo, z wyjątkiem istotnie większego ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych ogółem i w podgrupie kobiet po 76 tygodniach leczenia, odpowiednio RR = 17,09 (95% CI: 2,30; 126,85), NNH = 13 (95% CI: 9; 25), p = 0,0055 i RR = 13,85 (95% CI: 1,86; 103,14); NNH = 8 (95% CI: 5; 16), p = 0,0103.

Dla większej dawki analizowanej interwencji (25 mg) w porównaniu do placebo odnotowano (dane dla dłuższego okresu obserwacji pochodzący z fazy wydłużonej próby EMPA-REG MET):

- brak znamienych różnic w ryzyku wystąpienia jakichkolwiek AEs, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, ciężkich AEs i AEs związanych z prowadzoną terapią oraz hipoglikemii (w krótszym i dłuższym okresie obserwacji);
- znamiennej mniejsze ryzyko hiperglikemii zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji, odpowiednio RR = 0,09 (95% CI: 0,03; 0,33), NNT = 12 (95% CI: 9; 20); p = 0,0003 (metaanaliza) i RR = 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001;
- znamiennej mniejsze ryzyko nadciśnienia tętniczego w krótszym okresie obserwacji: RR = 0,20

(95% CI: 0,05; 0,84), NNT = 30 (95% CI: 16; 431), $p = 0,0276$ (metaanaliza);

- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic wobec grupy placebo, z wyjątkiem istotnie większej częstości zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych ogółem i w podgrupie kobiet: odpowiednio $RR = 19,25$ (95% CI: 2,61; 142,15), $NNH = 12$ (95% CI: 8; 21), $p = 0,0037$ i $RR = 15,66$ (95% CI: 2,12; 115,63), $NNH = 7$ (95% CI: 5; 13), $p = 0,0070$ po 76 tygodniach terapii.

EMPA + LIN + MET vs PBO + LIN + MET (Søfteland 2016)

Nie stwierdzono istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w mniejszej dawce (10 mg) w porównaniu do placebo, obu dodanych do terapii linagliptyną i metforminą.

W przypadku empagliflozyny w dawce 25 mg znamienne mniejsze w odniesieniu do placebo było ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, $RR = 0,76$ (95% CI: 0,61; 0,95), $NNT = 7$ (95% CI: 4; 28), $p = 0,0149$.

EMPA vs PBO (monoterapia) (EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013)

U chorych stosujących empagliflozynę w dawce 10 mg w porównaniu do pacjentów z grupy placebo (dane dla dłuższego okresu obserwacji pochodzący z fazy wydłużonej próby EMPA-REG MONO):

- nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania AEs ogółem, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych oraz AEs związanych z terapią, a także hipoglikemii (zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie terapii);
- istotnie mniejsza była częstość przerwania terapii z powodu AEs w krótszym okresie obserwacji, $RR = 0,17$ (95% CI: 0,05; 0,66), $NNT = 29$ (95% CI: 17; 84), $p = 0,0103$ (metaanaliza);
- ryzyko wystąpienia hiperglikemii było istotnie niższe po 76 tygodniach terapii ($RR = 0,32$ [95% CI: 0,20; 0,52], $NNT = 6$ (95% CI: 4; 9), $p < 0,0001$);

- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych różnic wobec grupy placebo, z wyjątkiem większej częstości zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych: $RR = 8,44$ (95% CI: 1,56; 45,51), $NNH = 38$ (95% CI: 23; 109), $p = 0,0131$ (metaanaliza) w fazie podstawowej badań i $RR = 3,32$ (95% CI: 1,10; 10,04), $NNH = 25$ (95% CI: 14; 180), $p = 0,0333$ po 76 tygodniach terapii; w dłuższym okresie obserwacji różnice te były istotne także w analizie w podgrupie kobiet $RR = 5,76$ (95% CI: 1,28; 25,95), $NNH = 12$ (95% CI: 7; 56), $p = 0,0225$.

Dla empagliflozyny w dawce 25 mg w porównaniu do placebo w analizowanym schemacie stwierdzono (dane dla dłuższego okresu obserwacji pochodzący z fazy wydłużonej próby EMPA-REG MONO):

- brak istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, przerwania terapii z powodu AEs, ciężkich i poważnych AEs oraz hipoglikemii (w obu okresach obserwacji);
- istotnie mniejsze ryzyko hiperglikemii po 76 tygodniach terapii, $RR = 0,18$ (95% CI: 0,10; 0,33), $NNT = 5$ (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$;
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych różnic wobec placebo, z wyjątkiem:
 - o istotnie większego ryzyka AEs związanych z leczeniem: $RR = 2,08$ (95% CI: 1,32; 3,27), $NNH = 13$ (95% CI: 8; 32), $p = 0,0016$ (metaanaliza) w fazach podstawowych badań i $RR = 1,48$ (95% CI: 1,01; 2,18), $NNH = 14$ (95% CI: 7; 317), $p = 0,0435$ po 76 tygodniach terapii;
 - o istotnie większego ryzyka zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych w fazach podstawowych prób i po 76 tygodniach leczenia, odpowiednio $RR = 12,18$ (95% CI: 1,60; 92,58), $NNH = 28$ (95% CI: 17; 75), $p = 0,0157$ (metaanaliza) i $RR = 3,59$ (95% CI: 1,20; 10,75), $NNH = 23$ (95% CI: 13; 109), $p = 0,0221$, wyniki po 76 tygodniach leczenia były również istotne w podgrupie

kobiet, RR = 6,65 (95% CI: 1,50; 29,48), NNH = 10 (95% CI: 6; 34), p = 0,0127;

- o zamiennie większej liczby przypadków częstomoczu w fazie podstawowej analizowanych prób, RR = 6,33 (95% CI: 1,15; 34,96), NNH = 24 (95% CI: 14; 116), p = 0,0344 (metaanaliza).

Wnioski

Z przeprowadzonej analizy klinicznej wynika, że empagliflozyna, stosowana u chorych na cukrzycę typu 2 z udokumentowaną, współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową, pozwala na skuteczne, istotne ograniczenie śmiertelności całkowitej, ryzyka poważnych powikłań sercowo-naczyniowych – w szczególności zgonu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i nefropatii. Uzyskiwane korzyści są wysoce istotne klinicznie, możliwe do uzyskania w stosunkowo krótkim czasie, a profil bezpieczeństwa - korzystny na tle innych dostępnych leków hipoglikemizujących i spójny ze znanym profilem działań niepożądanych klasy inhibitorów SGLT2. Wysoką efektywność kliniczną wykazano zarówno w populacji ITT, jak również w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną, której dotyczy przedmiotowy wniosek o refundację.

Krytyczna ocena jakości dowodów naukowych wykazała, że uzyskane wnioski charakteryzuje wy-

soka wiarygodność wewnętrzną i zewnętrzną, ze względu na wysoką jakość głównego badania RCT, możliwość bezpośredniego porównania empagliflozyny z właściwym komparatorem, odzwierciedlającym pełne spektrum zróżnicowanych terapii stosowanych w docelowej populacji, uwzględnienie szerokiego spektrum istotnych klinicznie punktów końcowych oraz dostępność dodatkowych badań, które pozwoliły na dokonanie poszerzonej oceny bezpieczeństwa.

Ze względu na znane, wysokie koszty powikłań sercowo-naczyniowych i przedwczesnych zgonów dla płatnika publicznego i całego społeczeństwa, zasadne jest oczekiwanie, że obserwowane rezultaty leczenia empagliflozyną będą miały istotne, korzystne implikacje ekonomiczne – co znajduje potwierdzenie m.in. w wykazanym w analizie, istotnym zmniejszeniu częstości hospitalizacji. Refundacja empagliflozyny w pierwszym rządzie u chorych obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (po zawałach serca, udarach, z istotną chorobą zarostową tętnic), u których nie rozpoczęto jeszcze insulinoterapii, pozwoli na maksymalizację korzyści klinicznych i ekonomicznych uzyskiwanych w ramach ograniczonych środków finansowych wydatkowanych na refundację.

Wykaz skrótów

ABI	wskaźnik kostkowo-ramienny (z ang. <i>Ankle Brachial Index</i>)
ACR	wskaźnik albumina/kreatynina
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALP	fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASA	kwac acetylosalicylowy;
AST	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
bd.	brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChUSN	Choroby układu sercowo-naczyniowego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CTR	nieopublikowane raport prezentujący pełne wyniki badania (ang. <i>Clinical Trials Report</i>)
CV	sercowo-naczyniowe (ang. <i>Cardiovascular</i>)
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (z ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i>)
DMC	niezależna komisja monitorująca badanie (ang. <i>independent data and safety monitoring committee</i>)
DPP-4	inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (z ang. <i>Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMPA	empagliflozyna
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FPG	glukoza na czczo, (z ang. <i>Fasting Plasma Glucose</i>)
GLP	agonista peptydu glukagonopodobnego typu 1 (z ang. <i>Glucagon-like Peptide-1 agonist</i>)
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości (z ang. <i>High Density Lipoprotien</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i>)
IVRS/IWRS	system umożliwiający interaktywną obsługę osoby telefonującej, z obsługą głosową (ang. <i>Interactive Web and Voice Response System</i>);
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości (z ang. <i>Low Density Lipoprotein</i>)
LIN	linagliptyna
MACE	punkty końcowe obejmujące główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Major Adverse Car-</i>

	<i>diovascular Endpoint</i>)
MD	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MDRD	równanie MDRD wykorzystywane w obliczeniu przesączenia kłębuszkowego (Modification of Diet in Renal Disease study equation);
MET	metformina
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>modified Intention to treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
NS	nieistotne statystycznie
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (z ang. <i>Oral Antidiabetic Agents</i>)
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
<i>p.o.</i>	doustnie
<i>p.p.</i>	punkt procentowy
PBO	placebo
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PIO	pioglitazon
PPAR-γ	receptor gamma aktywowany przez proliferatory peroksydomów
PS	przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (z ang. <i>Systolic Blood Pressure</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
STD	terapia standardowa
SU	sulfonylomocznik
SUSAR	podejrzanie niespodziewanego ciężkiego działania niepożądanego (ang. <i>Serious Unexpected Suspected Adverse Reaction</i>)
TC	Całkowity cholesterol (z ang. <i>Total Cholesterol</i>)
TG	Triglicerydy (ang. <i>Triglycerides</i>)

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

1. Cel opracowania

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej empagliflozyny (Jardiance®) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2, stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych).

2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej (rozdział 13.7.).

2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (Ł.K., M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.1.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 20 stycznia 2017 r., konferencje z lat 2013-2016):

- ADAc – *American Diabetes Association archives*
- ADA – *Previous Scientific Sessions Abstracts, Posters, and Webcasts*
- EASD – *European Association for the Study of Diabetes*
- IDF – *International Diabetes Federation World Diabetes Congress - Past IDF Congresses*
- CODHY – *World Congress on Controversies to Consensus, Obesity and Hypertension*
- WCIRDC – *Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease*
- AACE – *American Association of Clinical Endocrinologists Annual Meeting*
- ESC – *European Society of Cardiology Congress*
- AHA – *American Heart Association's Scientific Sessions - Circulation Research Abstract Supplements*
- ACC – *American College of Cardiology*
- ESH – *European Society of Hypertension Annual Meeting*

2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu (13.6.).

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	empagliflozin[all]

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	empagliflozin AND [embase]/lim

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	empagliflozin in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 04 stycznia 2017 r.

2.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo APD 2017*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	
	Dla analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa	Dla poszerzonej analizy bezpieczeństwa
Populacja (P, z ang. <i>population</i>)	<p>Chorzy na cukrzycę typu 2, z brakiem kontroli glikemii, stosujący leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych).</p> <p>Wymagano, by badanie uwzględniło chorych nie otrzymujących insuliny, lub prezentowano wyniki w takiej podgru-</p>	<p>Chorzy na cukrzycę typu 2, z brakiem kontroli glikemii, stosujący leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny (lub z wynikami w podgrupie takich pacjentów)</p> <p>W poszerzonej analizie bezpieczeństwa nie wymagano obecności choroby układu sercowo-naczyniowego.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	
	Dla analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa	Dla poszerzonej analizy bezpieczeństwa
Interwencja (I, z ang. <i>intervention</i>)	Empagliflozyna (EMPA) podawana doustnie w dawkach zarejestrowanych (10 mg lub 25 mg)	
Komparatory (C, z ang. <i>comparison</i>)	Placebo i/lub standardowe doustne leczenie przeciwcukrzycowe (OADs)	Placebo
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. <i>outcome</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • poszczególne zdarzenia sercowo-naczyniowe i złożone punkty końcowe typu MACE, • jakość życia, • kontrola glikemii (wartości HbA1c i FPG), • zmiana parametrów powiązanych z ryzykiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych (np. masy ciała, ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, profilu lipidowego, bilansu płynów ustrojowych), • częstość występowania epizodów hipoglikemii, • zdarzenia niepożądane (a zwłaszcza zakażenia dróg moczowych, zakażenia w obrębie narządów płciowych, występowanie niewydolności nerek i cukrzycowej kwasicy ketonowej, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, złamań). 	zdarzenia niepożądane (a zwłaszcza zakażenia dróg moczowych, zakażenia w obrębie narządów płciowych, występowanie niewydolności nerek i cukrzycowej kwasicy ketonowej, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, złamań) okres obserwacji przynajmniej 12 tygodni
Rodzaj włączonych badań (S, z ang. <i>study</i>)	Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji	Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, które umożliwiły porównawczą analizę <i>versus</i> placebo (w monoterapii lub skojarzeniach)

MACE punkty końcowe obejmujące główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. *major adverse cardiovascular endpoint*);
 OADs doustne leki przeciwcukrzycowe (z ang. *oral antidiabetic agents*).

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

Dodatkowo, celem poszerzonej analizy bezpieczeństwa empagliflozyny, postanowiono włączyć badania z randomizacją, które oceniały empagliflozynę w populacji pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 nieleczonych wcześniej insuliną (lub z wynikami w podgrupie takich pacjentów), bez względu na obecność choroby układu sercowo-naczyniowego, pod warunkiem obecności grupy kontrolnej z placebo (celem wysokiej wiarygodności poszerzonej analizy bezpieczeństwa). Ze względu na obecność badań dotyczących głównie oceny farmakokinetyki/farmakodynamiki, które charakteryzował

krótki okres obserwacji, mała liczebność pacjentów oraz często ocena wielkości dawki, wprowadzono dodatkowe kryterium – okres obserwacji badań uwzględnianych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa musiał wynosić 12 tygodni lub więcej.

2.1.4. Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań dla empagliflozyny nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa empagliflozyny stosowanej u chorych na cukrzycę typu 2, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz przeprowadzili krytyczną ocenę wyników i ich syntezę (Cook 1997). Uwzględniano przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie terapii empagliflozyną (lub ogólnie inhibitorami SGLT2, jeśli wyróżniono wyniki dla empagliflozyny) u pacjentów z cukrzycą typu 2 – czyli przeglądy, w których założono ocenę punktów końcowych związanych z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dodatkowo, w celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa empagliflozyny, włączono przeglądy systematyczne z syntezą ilościową wyników (metaanalizą przynajmniej 2 badań), które przedstawiały wyniki oceny bezpieczeństwa osobno dla empagliflozyny. Punkty końcowe dotyczące zmian ciśnienia krwi oraz masy ciała traktowane były w analizowanych badaniach jako punkty oceny

skuteczności leczenia, dlatego próby oceniające tylko takie punkty końcowe nie zostały uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.

Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2010 i później. Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (*Shea 2007, Shea 2009*), której wynik w zakresie 0-3 punktów oznacza prace niskiej jakości, 4-7 punktów prace umiarkowanej jakości, a w zakresie 9-11 punktów – wysokiej jakości (*Sharif 2013*). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Moher 1999*).

2.1.7. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania z randomizacją, które oceniały empagliflozynę w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną (lub z wynikami w podgrupie takich pacjentów), bez względu na obecność choroby układu sercowo-naczyniowego, pod warunkiem obecności grupy kontrolnej z placebo, z okresem obserwacji 12 tygodni lub więcej. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.1.8. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (A.P., Ł.K.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.1.9. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (A.P., Ł.K.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według

wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMIT (AOTMIT 2016).

2.1.10. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.0.184 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2011).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

2.2. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Ponieważ strategia wyszukiwania badań pierwotnych w niniejszej analizie nie zawierała ograniczeń na rodzaj badania, posłużyła również do identyfikacji opracowań wtórnych. W ramach niniejszej analizy uwzględniano opracowania wtórne będące przeglądami systematycznymi, które oceniały:

- wpływ empagliflozyny na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych; w ramach tej oceny uwzględniano:
 - przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie terapii empagliflozyną (lub ogólnie inhibitorami SGLT2, jeśli wyróżniono wyniki dla empagliflozyny) – czyli przeglądy, w których założono ocenę punktów końcowych związanych z ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- bezpieczeństwo terapii empagliflozyną (celem poszerzenia oceny), w ramach tej oceny uwzględniono przeglądy spełniające następujące kryteria:
 - przegląd systematyczny z syntezą ilościową wyników (metaanalizą)
 - wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawione osobno dla empagliflozyny (punkty końcowe dotyczące zmian ciśnienia krwi oraz masy ciała traktowane były w analizowanych badaniach jako punkty oceny skuteczności leczenia, dlatego przeglądy oceniające tylko takie punkty końcowe nie zostały uwzględnione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa)

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 726 opracowań wtórnych, które analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń. Spośród tych rekordów, 79 wybrano do dalszej analizy i ostatecznie wykluczono 66 z nich, uwzględniając w opisie 13 przeglądów systematycznych. Przyczyny wykluczenia poszczególnych rekordów przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Ocena wpływu empagliflozyny na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych

Spośród 13 włączonych przeglądów systematycznych, 5 (*Monami 2016*, *Saad 2017*, *Scheen 2016*, *Tang 2016a* oraz *Wu 2016*) było ukierunkowanych na ocenę skuteczności empagliflozyny w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowo naczyniowych. Z wyjątkiem przeglądu *Scheen 2016*, w którym nie wykonywano agregacji wyników, w opracowaniach tych przeprowadzono metaanalizy dla porównania empagliflozyny z grupą kontrolną w zakresie punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo naczyniowymi: zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca, migotanie przedsionków, przejściowy atak niedokrwienności serca; w przeglądach oceniano również zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Ponadto, w przeglądach *Tang 2016a*

oraz *Wu 2016* oceniano złożony punkt końcowy – istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), zdefiniowane jak w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* uwzględnionym w niniejszej analizie: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca niezakończony zgonem oraz udar niezakończony zgonem. W próbie *Wu 2016* zdefiniowano również poszerzony punkt końcowy (MACE plus), w którym dodatkowo uwzględniono hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. W przeglądzie *Scheen 2016* podjęto próbę wytłumaczenia korzystnego efektu empagliflozyny na zmniejszanie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, obserwowanego w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, jako konsekwencję obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, więc cel tego przeglądu odbiegał nieco od pozostałych uwzględnionych opracowań. Przegląd ten charakteryzował się jednocześnie najmniejszą jakością, uzyskując jedynie 3 punkty w 11 stopniowej skali AMSTAR, głównie z powodu braku zestawienia włączonych i wykluczonych badań oraz braku własnej agregacji wyników. Pozostałe przeglądy były bardzo dobrej jakości, uzyskując od 8 (badanie *Wu 2016*) do 10 (pozostałe badania) punktów w skali AMSTAR.

W analizowanych przeglądach zgodnie stwierdzano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych po zastosowaniu empagliflozyny, w porównaniu do leczenia kontrolnego (szczegóły w tabeli poniżej). W przeprowadzonej w ramach przeglądu *Wu 2016* metaanalizie (ryzyko względne) stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE oraz MACE plus – uwzględniające hospitalizację z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych) w grupie empagliflozyny w porównaniu do kontroli, odpowiednio $RR = 0,86$ (95% CI: 0,75; 0,99) oraz $RR = 0,87$ (95% CI: 0,77; 0,98). Podobnie, istotną redukcję MACE odnotowano w próbie *Tang 2016a*: $OR = 81$ (95% CI: 0,70; 0,93) dla empagliflozyny w porównaniu z placebo.

W większości ocenianych przeglądów korzystny wpływ na zmniejszanie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazano również w całej grupie inhibitorów SGLT2. Wyniki te w dużej mierze były jednak spowodowane uwzględnieniem w ocenie badania *EMPA-REG OUTCOME*, nie jest więc do końca pewne, czy obserwowany efekt dotyczy całej klasy inhibitorów SGLT2, czy jest specyficzny dla empagliflozyny. Ponadto, wyniki przeglądu *Scheen 2016* sugerują, że obserwowany korzystny efekt nie wynika jedynie z efektu obniżenia ciśnienia tętniczego krwi chorych podczas terapii empagliflozyną, co wskazuje na brak możliwości uzyskania podobnej efektywności jedynie przy użyciu diuretyków.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przeglądy systematyczne oceniające wpływ empagliflozyny na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Monami 2016	Ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 (w tym empagliflozyny) u chorych na T2DM na śmiertelność i zdarzenia sercowo-naczyniowe	Autorzy zgłosili konflikt interesów. Wskazano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	<ul style="list-style-type: none"> Przeгляд systematyczny z metaanalizą: Wyszukiwanie w bazie MEDLINE do 16 listopada 2015, wyszukiwanie badań w toku w bazie clinicaltrials.gov, wyszukiwanie na stronach FDA oraz EMA Włączono badania RCT trwające ≥ 12 tygodni Oceniana interwencja: Inhibitor SGLT2 w porównaniu z placebo lub innym lekiem (innym niż inhibitory SGLT2), pod warunkiem że dodatkowe leczenie było takie same we wszystkich ocenianych ramionach badania Oceniana populacja: chorzy na T2DM Punktacja AMSTAR: 10/11 	<p><i>Araki 2015, Barnett 2014, DeFronzo 2015, Häring 2013, Kadowaki 2015, Kovacs 2014, Lewin 2015, Merker 2015, NCT01649297, Ridderstrale 2014, Roden 2013, Rosenstock 2014, Rosenstock 2015, Rosenstock 2013, Tikkanen 2015, Zinman 2105</i></p>	<p>Dla całej grupy inhibitorów SGLT2 wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka występowania zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, oraz zawału serca wobec terapii kontrolnych; nie stwierdzono różnic w ryzyku udaru.</p> <p>EMPA vs kontrola, OR (95% CI) Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 0,42 (0,34; 0,52), $p < 0,0001$ Zawał serca: 0,83 (0,67; 1,04), $p = 0,10$ Udar: 1,13 (0,87; 1,46); $p = 0,37$ Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: 0,68 (0,56; 0,82), $p < 0,0001$</p>	<p>Dostępne dane wskazują, że korzystny wpływ empagliflozyny na zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych obserwowany w badaniu <i>EMPA-REG OUT-COME</i> to efekt klasowy, charakterystyczny dla inhibitorów SGLT2. Nie stwierdzono, by leczenie tymi lekami związane było ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia udaru. Zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego jest wyraźne, w szczególności we wcześniejszych badaniach uwzględniających chorych z niskim ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych</p>
Saad 2017	Ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 (w tym empagliflozyny) u chorych na T2DM na zdarzenia sercowo-naczyniowe	Autorzy zgłosili konflikt interesów. Nie wskazano źródeł finansowania badania	<ul style="list-style-type: none"> Przeгляд systematyczny z metaanalizą: Wyszukiwanie w bazach Pubmed, Cochrane, EMBASE, EBSCO, Web of Science oraz CINAHL do lipca 2016 roku, dodatkowo przejrano strony clinicaltrials.gov, clinicalstudydata-request.com, European Clinical Trials Database (EUdraCT), oraz Japan Pharmaceutical Information Center-Clinical Trials Information (JapicCT), ponadto kontaktowano się z producentami ocenianych leków oraz 	<p><i>Barnett 2014, Ferrannini 2013, Heise 2013, Heise 2013a, Häring 2015, Kadowaki 2014, Kanada 2103, Kovacs 2015, Merker 2015, Roden 2015, Rosenstock 2013, Rosenstock 2014, Rosenstock 2015, Ross 2015, Tikkanen 2015, Zinman 2015</i></p>	<p>Inhibitory SGLT2, w porównaniu do placebo, znamienne zmniejszyły śmiertelność bez względu na przyczynę, a także ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ryzyko niewydolności serca; nie stwierdzono natomiast różnic ryzyku wystąpienia zawału serca oraz udaru wobec leczenia kontrolnego</p> <p>EMPA vs PBO, OR (95% CI) Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: 277/10097 (2,7%) vs 200/4526 (4,4%), 0,66 (0,54; 0,81), $p < 0,001$</p>	<p>Inhibitory SGLT2 wykazują korzystny efekt w zmniejszeniu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2, a efekt ten był najbardziej widoczny w przypadku empagliflozyny, co może sugerować że nie jest on charakterystyczny dla całej grupy leków. Obserwowano trend wskazujący na możliwe zdarzenia niepożądane w przypadku dapagliflo-</p>

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>przejrano referencje odnalezionych badań</p> <p>Włączono badania z randomizacją, z grupą kontrolną placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja:</u> Inhibitor SGLT2 w porównaniu z placebo • <u>Oceniana populacja:</u> chorzy na T2DM • <u>Punktacja AMSTAR:</u> 10/11 		<p>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 178/10097 (1,8%) vs 140/4526 (3,1%), 0,60 (0,48; 0,77), p < 0,001</p>	<p>zyny.</p>
Scheen 2016	<p>Ocena wpływu zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi na zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz śmiertelność u pacjentów z T2DM, w szczególności dla terapii inhibitorami SGLT2</p>	<p>Autorzy zgłosili konflikt interesów.</p> <p>Wskazano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny:</u> Wyszukiwanie w bazie MEDLINE od stycznia 1990 do sierpnia 2016 roku. Nie wprowadzono ograniczeń na język publikacji. Dodatkowo, przeszukano listę referencji odnalezionych badań <p>Włączano badania z randomizacją oraz metaanalizy oceniające wpływ inhibitorów SGLT2 na zmiany ciśnienia krwi oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe, a także oceniające wpływ efektu zmniejszenia ciśnienia (w wyniku różnych leków na nadciśnienie) na komplikacje sercowo-naczyniowe i śmiertelność</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja:</u> Inhibitory SGLT2, leki na nadciśnienie • <u>Oceniana populacja:</u> chorzy na T2DM • <u>Punktacja AMSTAR:</u> 3/11 	<p><i>Tikkanen 2015, Zinman 2015, przeglądy systematyczne Baker 2014 i Zaccardi 2016</i></p>	<p>Na podstawie przeglądów systematycznych stwierdzono istotne zmniejszenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia krwi (od -3,02 do -3,66 mmHg dla ciśnienia skurczowego oraz od -1,01 do -1,91 mmHg dla rozkurczowego), podobny efekt odnotowano w próbie <i>Tikkanen 2015</i>.</p> <p>Analiza post-hoc do badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> wykonana w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego ciśnienia krwi wykazała istotny, korzystny efekt empagliflozyny w zmniejszaniu ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu do kontroli, bez względu na wyjściowe ciśnienie krwi: HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,79) u chorych z SBP ≥ 140 mmHg lub z DBP ≥ 90 mmHg, oraz HR = 0,67 (95% CI: 0,50; 0,91) u chorych z SBP < 140 mmHg lub DBP < 90 mmHg</p>	<p>Efekt zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych obserwowany w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> nie może być wyjaśniony jedynie poprawą kontroli glikemii. Ogółem, podobny efekt obserwowano w przypadku leków zmniejszających ciśnienie, ale dotyczyły to grupy chorych z dużo wyższym wyjściowym ciśnieniem ni dużo większą redukcją w wyniku terapii, niż ta obserwowana w próbie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>. W związku z tym, pomimo iż efekt obserwowany w tym badaniu może po części wynikać ze zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi, mogą istnieć dodatkowe, ważniejsze mechanizmy zapewniające ochronę przed zdarzeniami sercowo-naczyniowymi pod-</p>

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Tang 2016a	Ocena porównawcza skuteczności poszczególnych inhibitorów SGLT2 w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, oraz ocenić czy obserwowany korzystny efekt dotyczy pojedynczych leków, czy całej klasy leków	Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów. Nie przedstawiono źródeł finansowania badania	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: Wyszukiwanie w bazach Pubmed, EMBASE, Cochrane do 27 stycznia 2016 roku, dodatkowo przejrano rejestr clinicaltrials.gov w celu identyfikacji nieopublikowanych badań, przejrano również referencje odnalezionych prób klinicznych. Nie zastosowano ograniczeń językowych, lub ograniczeń na rok publikacji badań. Uwzględniono badania RCT z okresem obserwacji przynajmniej 24 tygodni, prezentujące przynajmniej jeden ze sprecyzowanych punktów końcowych. Oceniana interwencja: Inhibitory SGLT2 w zarejestrowanych dawkach, w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami przeciw cukrzycowymi, w porównaniu do placebo, innego inhibitora SGLT2, lub innego aktywnego leczenia przeciw cukrzycowego. Oceniana populacja: Dorośli chorzy na T2DM Punktacja AMSTAR: 10/11 	<p><i>Barnett 2014, DeFronzo 2015, Ferrannini 2013a, Häring 2013, Häring 2014, Kovacs 2014, Lewin 2015, NCT01368081^, Ridderstrale 2014, Roden 2013, Rosenstock 2014, Rosenstock 2015, Zinman 2015</i></p>	<p>Empagliflozyna vs PBO, OR (95% CI) MACE: 0,81 (0,70; 0,93) Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: 0,67 (0,56; 0,81) Niewydolność serca lub niewydolność serca wymagająca hospitalizacji: 0,65 (0,50; 0,84) Niestabilna dławica piersiowa, lub dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji: 0,94 (0,71; 1,26) Przejściowy atak niedokrwienny: 0,80 (0,50; 1,28) Migotanie przedsionków: 0,57 (0,19; 1,69)</p>	<p>czas terapii empagliflozyną</p> <p>W porównaniu do placebo, spośród analizowanych inhibitorów SGLT2 tylko empagliflozyna znacząco zmniejszyła ryzyko wystąpienia MACE, ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyko wystąpienia niewydolności serca lub niewydolności serca wymagającej hospitalizacji; w przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic wobec placebo zarówno dla empagliflozyny, jak i dla pozostałych ocenianych inhibitorów SGLT2. Autorzy zaznaczają, że obserwowany dla empagliflozyny korzystny efekt w dużej mierze wynika z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> i istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań ukierunkowanych na ocenę punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p>
Wu 2016	Ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 (w tym empagliflozyny) u chorych	Autorzy zgłosili konflikt interesów. Badanie nie było oficjalnie finansowane	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą: bazy danych Medline via Ovid, Embase, Cochrane Central Register of 	<p><i>Barnett 2014, Häring 2014, Kovacs 2014, Ridderstrale 2014, Roden 2014,</i></p>	<p>EMPA vs kontrola, RR (95% CI) <ul style="list-style-type: none"> MACE: 490/4687 (10,5%) vs 282/2333 (12,1%), 0,86 (0,75; 0,99) MACE plus: 490/4687 (10,5%) vs </p>	<p>Leki z grupy inhibitorów SGLT2 przynoszą korzyści chorym na T2DM oraz ryzykiem wystąpienia chorób</p>

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	na T2DM na zdarzenia sercowo-naczyniowe, zgony oraz występowanie istotnych zdarzeń niepożądanych	ne, jednak otrzymało dotację z <i>National Health and Medical Research Council of Australia</i> .	Controlled Trials, publikacje w przedziale czasowym od 1 stycznia 1950 r. do 30 września 2015 r. Przejrzano referencje odnalezionych badań, oraz włączono wnioski refundacyjne oraz raporty naukowe dotyczące ocenianych leków. Uwzględniono jedynie badania RCT, bez limitu na język publikacji. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: inhibitory SGLT2 • <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na T2DM • <u>Punktacja AMSTAR</u>: 8/11 	<i>Rosenstock 2013a, Rosenstock 2014, Ross 2015, Tikkanen 2013, Woerle 2013, Zhao 2015, Zinman 2015</i>	621/7082 (8,8%), 0,87 (0,77; 0,98) <ul style="list-style-type: none"> • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 172/4687 (3,4%) vs 137/2333 (5,9%), 0,62 (0,50; 0,78) • zawał serca niezakończony zgonem: 213/4687 (4,5%) vs 121/2333 (5,2%), 0,88 (0,70; 1,09) • udar niezakończony zgonem: 150/4687 (3,2%) vs 60/2333 (2,6%), 1,24 (0,93; 1,67) • niestabilna dławica piersiowa: 133/4687 (2,8%) vs 66/2333 (2,8%), 1,00 (95% CI: 0,75; 0,1,34) • niewydolność serca: 126/4687 (2,7%) vs 95/2333 (4,1%), 0,65 (95% CI: 0,50; 0,85) • zgon z jakiegokolwiek przyczyny: 278/7082 (3,9%) vs 201/3647 (5,5%), 0,69 (95% CI: 0,58; 0,82) 	sercowo-naczyniowych przez zmniejszenie tego ryzyka, pomimo obecności istotnych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią tymi lekami, takimi jak infekcje narządów płciowych. Należy mieć na uwadze że większość dowodów na skuteczność tej grupy leków u pacjentów ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi pochodzi z jednego badania, <i>EMPA-REG OUTCOME</i> , dlatego istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań porównawczych leków z tej grupy.

[^] włączone do przeglądu jako badanie w toku, opublikowane później jako *Araki 2015*.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Do poszerzonej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny włączono 8 przeglądów systematycznych z metaanalizą: *Devi 2016*, *Li 2016*, *Liakos 2014*, *Storgaard 2016*, *Tang 2016*, *Tang 2016b*, *Zaccardi 2016*, *Zhong 2016*. Większość z nich oceniała ogółem skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów SGLT2 (w tym empagliflozyny) w leczeniu cukrzycy typu 2, jednak niektóre ukierunkowane były specyficznym na ocenę bezpieczeństwa: w analizie *Li 2016* oceniano ryzyko wystąpienia zakażeń dróg moczowych oraz narządów płciowych, natomiast w próbach *Tang 2016* oraz *Tang 2016b* oceniono odpowiednio ryzyko wystąpienia złamań oraz ryzyko wystąpienia podwyższonego stężenia magnezu.

Przeglądy uwzględnione jedynie dla oceny bezpieczeństwa zgodnie raportowały, że stosowanie empagliflozyny w porównaniu do terapii kontrolnej wiązało się z istotnym wzrostem (około 4-6 krotnie) ryzyka zakażenia narządów płciowych. Jednocześnie, nie stwierdzono istotnego wpływu terapii empagliflozyną na ryzyko pojawienia się zakażeń dróg moczowych. Nie wykazano, by stosowanie empagliflozyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złamań, obserwowano natomiast niewielki, choć istotny wzrost stężenia magnezu w surowicy osób leczonych empagliflozyną: WMD = 0,04 (95% CI: 0,02; 0,07) mmol/l dla porównania EMPA 10 vs PBO, oraz WMD = 0,07 (95% CI: 0,04; 0,09) mmol/l, EMPA 25 vs PBO.

W przeglądzie *Zhong 2016* wykazano również, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie wobec grupy kontrolnej (z wyjątkiem porównania EMPA 25 mg z placebo dla jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, gdzie $p = 0,02$). Śmiertelność ogółem (zgon z jakiegokolwiek przyczyny) podczas terapii empagliflozyną była niska i zbliżona do tej obserwowanej w grupach kontrolnych (w badaniach porównujących empagliflozynę z placebo nie odnotowano zgonów, natomiast w badaniach porównujących ten lek z aktywną kontrolą odnotowano 6 zgonów podczas terapii empagliflozyną oraz 5 podczas terapii aktywną kontrolą).

Tabela 6. Przeglądy systematyczne uwzględnione w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa empagliflozyny.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Devi 2016	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa empagliflozyny w porównaniu do placebo u chorych z T2DM	Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów. Wskazano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>: Wyszukiwanie w bazach danych Pubmed oraz Medline, dodatkowo przejrano stronę clinicaltrials.gov; wyszukiwanie przeprowadzono do października 2014, ograniczając wyniki do publikacji w języku angielskim • Włączano badania RCT z kontrolą placebo, oceniające wybrane punkty końcowe, spełniające kryteria Jadad • <u>Oceniana interwencja</u>: Empagliflozyna w monoterapii lub skojarzeniach, w porównaniu do placebo • <u>Oceniana populacja</u>: Dorośli chorzy z T2DM • <u>Punktacja AMSTAR</u>: 10/11 	<i>Barnett 2014, Ferrannini 2013, Heise 2013, Heise 2013a, Häring 2013, Häring 2014, Kadowaki 2014, Kanada 2013, Kovacs 2014, NCT01316341^, NCT01370005^, Roden 2013, Rosenstock 2013, Rosenstock 2014</i>	<p><u>EMPA (monoterapia i skojarzenie łącznie) vs PBO, OR (95% CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia narządów płciowych: 2,814 (1,712; 4,625) • Zakażenia dróg moczowych: 1,119 (0,886; 1,411) • Hipoglikemia: 1,043 (0,855; 1,273) 	<p>Przeprowadzona metaanaliza wskazuje na dobry profil skuteczności oraz bezpieczeństwa empagliflozyny; ryzyko hipoglikemii może się zwiększać przy terapii z insuliną lub lekami z grupy zwiększających wydzielanie insuliny lub zwiększających czułość komórek na insulinę; dopasowanie dawek leków może zmniejszać ryzyko hipoglikemii.</p> <p>Empagliflozyna zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń układu moczowo-płciowego oraz dróg moczowych, które wymagają standardowego postępowania leczniczego</p>
Li 2016	Ocena ryzyka wystąpienia zakażeń dróg moczowych oraz moczowo-płciowych podczas terapii inhibitorami SGLT2 – metaanaliza badań RCT	Autorzy nie przedstawili informacji o konfliktach interesów. Nie przedstawiono źródeł finansowania badania	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>: Wyszukiwanie w bazach danych Pubmed, Embase oraz Cochrane do 9 października 2016 roku, dodatkowo przejrano bazę clinicaltrials.gov oraz referencje odnalezionych badań. • Włączano badania RCT opublikowane w pełnym tekście, z okresem obserwacji ≥ 24 tygodni, oceniające ryzyko wystąpienia zakażeń dróg moczowych lub zakażeń dróg mo- 	<i>Araki 2015, Barnett 2014, DeFronzo 2015, Ferrannini 2013a, Hadjadj 2016, Häring 2014, Häring 2015, Kadowaki 2015, Kovacs 2014, Lewin 2015, Merker 2015, NCT01734785, Ridderstrale 2014, Roden 2013, Rosenstock 2014, Rosenstock 2015, Zinman 2015</i>	<p><u>EMPA vs PBO, OR (95% CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia dróg moczowych: 1,01 (0,91; 1,12) • Zakażenia narządów płciowych: 3,64 (2,87; 4,63) <p><u>EMPA vs aktywna kontrola, OR (95% CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia dróg moczowych: 1,01 (0,85; 1,19) • Zakażenia narządów płciowych: 3,85 (2,94; 5,26) 	<p>Zakażenia dróg moczowych występowały z podobną częstością u pacjentów leczonych empagliflozyną, co placebo lub aktywną kontrolą, a także pozostałymi inhibitorami SGLT2, z wyjątkiem dapagliflozyny, w porównaniu do której stwierdzono istotnie mniejszą szansę wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego.</p> <p>Zakażenia układu moczowo-płciowego występowały</p>

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<i>Liakos 2014</i>	Oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny, w porównaniu do placebo, u chorych na T2DM	Autorzy zgłosili konflikt interesów. Nie przedstawiono informacji o źródłach finansowania.	<p>czowo-płciowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja:</u> Inhibitory SGLT2 w porównaniu z placebo lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi • <u>Oceniana populacja:</u> Dorośli chorzy z T2DM • <u>Punktacja AMSTAR:</u> 9/11 	<p><i>Barnett 2014, Ferrannini 2013, Ferrannini 2013a, Häring 2013, Häring 2013a, Kadowaki 2013, Kovacs 2014, Roden 2013, Rosenstock 2013, Rosenstock 2013a, Tikkanen 2013</i></p>	<p><u>EMPA 10 vs PBO, OR (95% CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia dróg moczowych: 1,20 (0,92; 1,57) • Zakażenia narządów płciowych: 4,39 (2,10; 9,19) • Zmniejszenie objętości płynów ustrojowych 0,98 (0,20; 4,91) <p><u>EMPA 25 vs PBO, OR (95% CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia dróg moczowych: 1,03 (0,81; 1,32) • Zakażenia narządów płciowych: 3,31 (1,55; 7,09) • Zmniejszenie objętości płynów ustrojowych: 1,01 (0,42; 2,43) <p><u>EMPA 10 vs aktywna kontrola, OR (95% CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia dróg moczowych: 1,04 (0,58; 1,86) • Zakażenia narządów płciowych: 3,34 (1,03; 10,76) <p><u>EMPA 25 vs aktywna kontrola, OR (95% CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia dróg moczowych: 1,14 (95% CI: 0,64; 2,03) • Zakażenia narządów płciowych: 4,17 	<p>znamiennie częściej przy terapii empagliflozyną w porównaniu do placebo lub aktywnej kontroli, natomiast w porównaniu do innych inhibitorów SGLT2 nie stwierdzono znamiennej różnic</p> <p>Obie dawki empagliflozyny (10 oraz 25 mg) efektywnie obniżają stężenie glukozy we krwi u chorych na T2DM oraz przynoszą dodatkowe korzyści w postaci zmniejszenia masy ciała oraz ciśnienia krwi. Ograniczone badania porównujące bezpośrednio empagliflozynę z metforminą lub sitagliptyną sugerują podobną skuteczność, bez zwiększenia ryzyka hipoglikemii lub zakażeń dróg moczowych. Obserwuje się jednak istotny wzrost zakażeń narządów płciowych po zastosowaniu empagliflozyny.</p>

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Storgaard 2016	Ocena korzyści i potencjalnych zagrożeń wynikających ze stosowania inhibitorów SGLT2	Autorzy zgłosili konflikt interesów. Wskazano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	<ul style="list-style-type: none"> <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> <p>Wyszukiwanie w bazach Cochrane, Medline, Embase, Science Citation Index oraz WHO Trial Search Database do października 2015 roku. Dodatkowo, przejrano referencje odnalezionych badań. Włączono publikacje w języku angielskim</p> <p>Uwzględniono opublikowane w formie pełnotekstowej badania RCT z podwójnym zaślepieniem, trwające ≥ 12 tygodni.</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Oceniana interwencja:</u> <p>Inhibitory SGLT2 w zalecanych dawkach docelowych (25 mg dla empagliflozyny), w porównaniu z placebo lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (w tym metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika oraz inhibitorami DPP-4) – dodatkowe leczenie było dozwolone, jeśli było stosowane w taki sam sposób w grupie interwencji oraz kontroli. Wykluczono inhibitory SGLT2 zarejestrowane obecnie tylko w Japonii, oraz leki z tej grupy w fazie rozwojowej (niezarejestrowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Oceniana populacja:</u> 	<p><i>Ferrannini 2013, Ferrannini 2013a, Häring 2013, Häring 2014, Häring 2015, Kadowaki 2014, Kovacs 2014, Kovacs 2015, Merker 2015, Roden 2013, Rosenstock 2013, Rosenstock 2014, Rosenstock 2015, Ross 2015</i></p>	<p>(1,32; 13,15)</p> <p>Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: oceniano w 7 badaniach, stwierdzono 5/2874 (0,17%) przypadków w grupach empagliflozyny oraz 5/1704 (0,29%) w grupach kontrolnych</p> <p>EMPA vs PBO, RR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipoglikemia (inna niż ciężka): 1,03 (0,9; 1,19) 	Ogółem w grupie inhibitorów SGLT2 nie stwierdzono podczas terapii istotnego wzrostu ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz przypadków nowotworzenia), natomiast obserwowano wzrost ryzyka wystąpienia zakażeń dróg moczowych oraz narządów płciowych

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Tang 2016	Ocena wpływu inhibitorów SGLT2 na ryzyko wystąpienia złamań u chorych z cukrzycą typu 2	Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów. Badanie było sponzorowane przez <i>Indiana University Health – Indiana University School of Medicine Strategic Research Initiative</i>	Dorośli chorzy z T2DM, wykluczono badania oceniające populację chorych z upośledzoną czynnością nerek • <u>Punktacja AMSTAR: 10/11</u> • <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u> Wyszukiwanie w bazach danych Pubmed, Embase oraz Cochrane do 27 stycznia 2016 roku. Nie wprowadzono ograniczeń na język, status publikacji oraz rok publikacji. Dodatkowo, przejrano referencje odnalezionych badań oraz bazę danych clinicaltrials.gov. Włączono badania RCT trwające przynajmniej 24 tygodnie, które prezentowały dane odnośnie złamań. • <u>Oceniana interwencja:</u> Inhibitory SGLT2 w porównaniu z placebo lub innymi, aktywnymi terapiami stosowanymi w leczeniu cukrzycy • <u>Oceniana populacja:</u> Dorośli chorzy z T2DM • <u>Punktacja AMSTAR: 10/11</u>	<i>Araki 2015, Barnett 2014, DeFronzo 2015, Ferrannini 2013a, Häring 2013, Häring 2014, Kovacs 2014, Lewin 2015, Ridderstrale 2014, Roden 2013, Rosenstock 2014, Rosenstock 2015, Zinman 2015</i>	<u>EMPA vs kontrola, OR (95% CI)</u> • Ryzyko wystąpienia złamania: 0,99 (0,79; 1,23) <u>EMPA vs placebo, OR (95% CI)</u> • Ryzyko wystąpienia złamania: 0,93 (0,74; 1,18)	Nie wykazano, by terapia empagliflozyną w istotny sposób przyczyniała się do wzrostu ryzyka wystąpienia złamań
Tang 2016b	Ocena ryzyka wystąpienia podwyższonego stężenia magnezu podczas terapii empagliflozyną u chorych z cukrzycą typu 2	Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów. Badanie było sponzorowane przez <i>Indiana University Health – Indiana University School of Medicine Strategic Research Initiative</i>	• <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u> Wyszukiwanie w bazie Pubmed, Embase, Cochrane przeprowadzone do 24 maja 2016 roku, bez ograniczeń na język lub rok publikacji; przejrano również bazę clinicaltrials.gov.	<i>Barnett 2014, DeFronzo 2015, Häring 2014, Häring 2015, Kovacs 2014, Lewin 2015, Roden 2013, Rosenstock 2014, Rosenstock 2015, Zinman 2015</i>	<u>EMPA 10 vs PBO, WMD (95% CI)</u> • Zmiana stężenia magnezu w surowicy [mmol/l]: 0,04 (0,02; 0,07) <u>EMPA 25 vs PBO, WMD (95% CI)</u> • Zmiana stężenia magnezu w surowicy [mmol/l]: 0,07 (0,04; 0,09)	W przeprowadzonej analizie stwierdzono niewielki, ale istotny wzrost stężenia magnezu w surowicy krwi podczas terapii empagliflozyną

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Zaccardi 2016	Ocena porównawcza skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny, dapagliflozyny oraz kanagliflozyny u chorych na T2DM	Autorzy zgłosili konflikt interesów. Publikacja nie była finansowana ze źródeł zewnętrznych.	<p><i>Initiative</i></p> <p>Uwzględniono badania RCT trwające przynajmniej 24 tygodnie, oceniające średnią zmianę stężenia elektrolitów podczas terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja:</u> Inhibitory SGLT2 w porównaniu z placebo • <u>Oceniana populacja:</u> Dorośli chorzy z T2DM • <u>Punktacja AMSTAR:</u> 10/11 <p>• <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</u> baza danych Medline (przez PubMed), ISI Web oraz Cochrane Library, przejrano również referencje odnalezionych badań</p> <p>Publikacje w przedziale czasowym do 3 listopada 2015 r, bez względu na język</p> <p>Włączono badania RCT porównujące interwencje z placebo lub leczeniem przeciwcukrzycowym, trwające przynajmniej 24 tygodnie</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja:</u> empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna • <u>Oceniana populacja:</u> chorzy na T2DM • <u>Punktacja AMSTAR:</u> 8/11 	<p><i>Araki 2015, DeFronzo 2015, Ferrannini 2013, Häring 2014, Kadowaki 2015, Kovacs 2015, Lewin 2015, Merker 2015, Ridderstrale 2014, Roden 2013, Rosenstock 2014, Rosenstock 2015</i></p>	<p><u>EMPA 10 vs PBO, OR (95% CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia dróg moczowych: 1,09 (0,88; 1,35) • Zakażenia narządów płciowych: 4,17 (2,70; 6,25) • Hipoglikemia: 1,11 (0,88; 1,41) <p><u>EMPA 25 vs PBO, OR (95% CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia dróg moczowych: 0,97 (0,79; 1,18) • Zakażenia narządów płciowych: 4,17 (2,78; 6,67) • Hipoglikemia: 1,23 (1,00; 1,54) 	W analizie bezpieczeństwa stwierdzono istotny wzrost ryzyka wystąpienia zakażeń narządów płciowych podczas stosowania inhibitorów SGLT2.
Zhong 2016	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny dodanej do metforminy u chorych na T2DM	Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów. Nie przedstawiono informacji o źródłach finansowania.	<p>• <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u> baza danych Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid), Web of Science oraz Cochrane Library. Publikacje w przedziale czasowym</p>	<p><i>Rosenstock 2013, Häring 2014, Merker 2015, Ross 2015, DeFronzo 2015, Ridderstrale 2014,</i></p>	<p><u>EMPA 10 vs PBO, RR (95% CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane: 1,03 (0,94; 1,12), p = 0,55 • Poważne (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane: 0,84 (0,53; 1,35), p = 0,48 • Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń 	Autorzy stwierdzili, że profil bezpieczeństwa empagliflozyny dodanej do metforminy był zbliżony do profilu każdego z tych leków osobno. Nie stwierdzono zwiększonego

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>do 4 września 2015 r, bez względu na język.</p> <p>Dodatkowo przejrano referencje odnalezionych badań oraz materiały na stronach clinicaltrials.gov, FDA, ADA, EudraCT, WHO</p> <p>Włączono badania RCT porównujące EMPA z placebo lub aktywnym komparatorem, bez dodatkowych terapii trwające przynajmniej 12 tygodni, przedstawiające przynajmniej jeden z poszukiwanych punktów końcowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja:</u> Empagliflozyna dodana do metforminy • <u>Oceniana populacja:</u> chorzy na T2DM w wieku 18 lat lub więcej • <u>Punktacja AMSTAR:</u> 10/11 	<i>Ferrannini 2013a</i>	<p>niepożądanych: 1,31 (0,30; 5,77), p = 0,72</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglikemia: 1,59 (0,77; 3,30), p = 0,21 • Zakażenia dróg moczowych: 1,24 (0,86; 1,81), p = 0,25 • Zakażenia narządów płciowych: 6,67 (1,15; 38,79), p = 0,03 • eGFR: MD = -1,32 (95% CI: -2,73; 0,09), p = 0,07 <p><u>EMPA 25 vs PBO, RR (95% CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane: 0,90 (0,82; 0,98), p = 0,02 • Poważne (serious) zdarzenia niepożądane: 0,71 (0,44; 1,17), p = 0,18 • Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: 1,00 (0,53; 1,89), p = 0,99 • Hipoglikemia: 1,22 (0,56; 2,68), p = 0,62 • Zakażenia dróg moczowych: 0,99 (0,66; 1,46), p = 0,94 • Zakażenia narządów płciowych: 6,86 (0,83; 56,35), p = 0,07 • eGFR: MD = -2,23 (95% CI: -3,56; -0,90), p = 0,001 <p><u>EMPA 10 vs aktywna kontrola, RR (95% CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane: 1,01 (0,89; 1,14), p = 0,87 • Poważne (serious) zdarzenia niepożądane: 0,42 (0,12; 68,22), p = 0,53 • Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: 1,99 (0,85; 4,66), p = 0,11 	<p>ryzyka wystąpienia hipoglikemii, podobnie jak przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, wobec grupy kontrolnej, natomiast zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka zakażeń narządów płciowych.</p>

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
					<ul style="list-style-type: none"> • Zgony: 2,80 (0,12; 68,22), p = 0,53 • Hipoglikemia: 0,48 (0,15; 1,53), p = 0,22 • Zakażenia dróg moczowych: 0,76 (0,48; 1,22), p = 0,26 • Zakażenia narządów płciowych: 3,49 (1,39; 8,81), p = 0,008 <p><u>EMPA 25 vs aktywna kontrola, RR (95% CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane: 1,01 (0,97; 1,05), p = 0,63 • Poważne (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane: 0,86 (0,18; 2,62), p = 0,80 • Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: 1,17 (0,78; 1,76), p = 0,46 • Zgony: 1,02 (0,30; 3,51), p = 0,98 • Hipoglikemia: 0,43 (0,11; 1,59), p = 0,20 • Zakażenia dróg moczowych: 1,03 (0,82; 1,28), p < 0,00001 • Zakażenia narządów płciowych: 4,58 (2,94; 7,12), p < 0,00001 	

^ badania w toku NCT01316341 oraz NCT01370005 włączone do przeglądu Devi 2016 zostały następnie zidentyfikowane jako odpowiednio Zhao 2015 oraz Tikkanen 2015.

Podsumowanie

Obserwowane wyniki uwzględnianych w niniejszej analizie przeglądów systematycznych potwierdzają efektywność inhibitorów SGLT2 w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz zgonom u pacjentów z cukrzycą typu 2. Z terapią tymi lekami związane jest ryzyko wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych (głównie zakażenia narządów płciowych), jednak korzyści wynikające ze zmniejszenia częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych prawdopodobnie przewyższają to ryzyko u większości chorych. Autorzy zaznaczają jednak, że należy zwrócić uwagę iż większość wniosków o skuteczności inhibitorów SGLT2 wynika z efektywności empagliflozyny (oraz, w mniejszej części, dapagliflozyny) w tym zakresie, która z kolei została oceniona tylko w jednym badaniu celowanym na populację chorych z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego – próbie *EMPA-REG OUTCOME*. Nie jest więc jasne, czy obserwowany efekt jest charakterystyczny dla całej klasy leków, czy tylko niektórych jej przedstawicieli (głównie empagliflozyny). Istnieje więc konieczność prowadzenia dalszych badań, które potwierdzą wyniki obserwowane dla empagliflozyny również dla innych przedstawicieli inhibitorów SGLT2.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa w całej populacji chorych z cukrzycą typu 2 wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2, w tym empagliflozyny. Podczas terapii tym lekiem nie obserwowano wzrostu ryzyka zgonów, wystąpienia hipoglikemii czy infekcji dróg moczowych, stwierdzano jednak istotny wzrost ryzyka zakażeń narządów płciowych – zdarzenia niepożądanego typowego dla grupy inhibitorów SGLT2. Nowe dane wskazują na możliwość pojawienia się kwasicy ketonowej podczas terapii inhibitorami SGLT2, jednak takie zdarzenie niepożądane obserwowano bardzo rzadko i kwestia jego związku z mechanizmami działania inhibitorów SGLT2 wymaga dalszych badań (*Zaccardi 2016, Zhong 2016*).

Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, gdyż nie uwzględniały publikacji, które nie byłyby zidentyfikowane również w niniejszej analizie, a które spełniałyby przyjęte kryteria włączenia – zaznaczyć jednak należy, że część badań nie opublikowanych w postaci pełnotekstowej w trakcie tworzenia poszczególnych przeglądów została w nich uwzględniona jedynie w formie abstraktów z doniesień konferencyjnych, lub jako badania w toku. Z uwagi na ogólny charakter przeglądów, włączano w nich również badania dotyczące empagliflozyny, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie, z uwagi na niespełnienie przyjętych kryteriów włączenia. Ponadto, odnaleziona opracowania potwierdziły, że badanie *EMPA-REG OUTCOME* jest obecnie jedynym dostępnym badaniem klinicznym ukierunkowanym na

ocenę empagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową, oceniającym punkty końcowe istotne dla takiej populacji.

2.3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji pierwotnych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną empagliflozyny wykonano przegląd systematyczny (04 stycznia 2017 roku) w trzech bazach danych, uzyskując łącznie 1611 trafień: 406 w bazie Pubmed, 1023 w bazie EMBASE oraz 183 w bazie Cochrane. Wśród tych rekordów zidentyfikowano 464 duplikaty, natomiast pozostałe 1147 publikacji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

Dalsza analiza pozwoliła na wykluczenie 1099 publikacji: 253 rekordy okazało się abstraktami z doniesień konferencyjnych, 726 opracowaniami wtórnymi, w 3 zastosowano nieodpowiednią interwencję, 16 publikacji było opublikowano w językach innych niż język polski lub angielski, 27 publikacji dotyczyło populacji niezgodnej z kryteriami włączenia, natomiast w 74 kolejnych – zastosowano nieodpowiednią metodykę.

Pozostałe 48 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów i w wyniku tej analizy wykluczono 31 publikacji: 9 z uwagi na brak poszukiwanej populacji, 9 z uwagi na nieodpowiednią metodykę, a także 10 z powodu oceny niewłaściwego komparatora oraz 3 z powodu braku poszukiwanych punktów końcowych (dotyczyło to badań potencjalnie kwalifikowanych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa). Szczegółowe przyczyny wykluczenia poszczególnych rekordów przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy (rozdział 13.3.).

Ostatecznie, w analizie uwzględniono 17 publikacji, opisujących badania z randomizacją i grupą kontrolną, w których oceniono skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny. Tylko jedno badanie, próba *EMPA-REG OUTCOME* oceniała ten lek w poszukiwanej populacji chorych, i została opisana w 4 publikacjach: *Zinman 2014*, *Zinman 2015*, *Fitchett 2016* oraz *Wanner 2016* (protokoły oraz załączniki dla tych publikacji również zostały uwzględnione, a także nieopublikowane materiały dostarczone przez producenta leku, tzw. *Clinical Trials Reports*). Na podstawie tego badania przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa, natomiast pozostałe odnalezione badania, które nie oceniały populacji dokładnie odpowiadającej wnioskowanej, zostały wykorzystane jedynie w dodatkowej analizie bezpieczeństwa. Było to 9 prób klinicznych opisanych w 13 publikacjach:

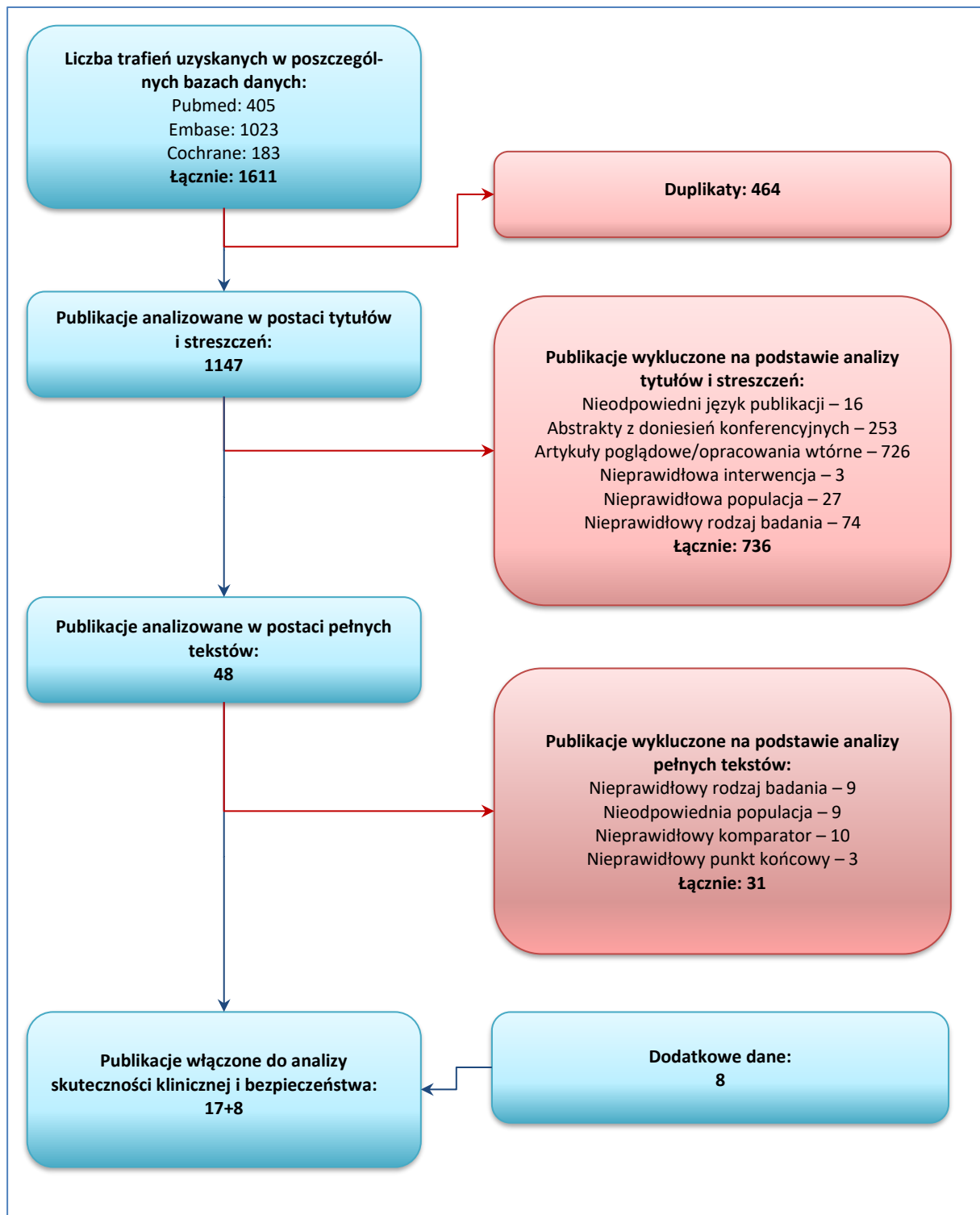
- próba *Ferrannini 2013*, opisana w publikacji *Ferrannini 2013*;
- próba *EMPA-REG METSU*, opisana w publikacjach *Häring 2013* oraz *Häring 2015*;
- próba *EMPA-REG MET*, opisana w publikacjach *Häring 2014* oraz *Merker 2015*;
- próba *EMPA-REG DOSEJAPAN*, opisana w publikacji *Kadowaki 2014*;

- próba *EMPA-REG PIO*, opisana w publikacjach *Kovacs 2014* oraz *Kovacs 2015*;
- próba *EMPA-REG MONO*, opisana w publikacjach *Roden 2013* oraz *Roden 2015*;
- próba *Rosenstock 2013*, opisana w publikacji *Rosenstock 2013*;
- próba *Ross 2015*, opisana w publikacji *Ross 2015*;
- próba *Søfteland 2016*, opisana w publikacji *Søfteland 2016*.

Dodatkowo, w wyniku przeszukiwania doniesień konferencyjnych wybranych towarzystw naukowych, zidentyfikowano 6 abstraktów prezentujących dodatkowe dane do badania *EMPA REG OUTCOME*: *Duarte 2016*, *Jurišić-Eržen 2016* (wraz z posterem *Jurišić-Eržen 2016a*), *Fitchett 2016a*, *Neeland 2016* (wraz z posterem *Neeland 2016b*), *Schernthaner 2016* (wraz z posterem *Schernthaner 2016a*) oraz *Wanner 2016a*. Uwzględniono również prezentację będącą wprowadzeniem do badania *EMPA-REG OUTCOME*, którą zaprezentował główny autor na konferencji AESD w 2015 roku (*Zinman 2015a*), oraz prezentację w której przedstawiono główne wyniki badania, zaprezentowanej na konferencji EASD (*Inzucchi 2015*).

Współczynnik zgodności kappa między analitykami przeprowadzającymi wyszukiwanie wyniósł 0,9, co świadczy o małej rozbieżności w decyzji odnośnie włączania badań. Dodatkowo, proces wyszukiwania przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



3. Badania z randomizacją

3.1. Opis i ocena jakości metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją w którym oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny, stosowanej w monoterapii lub leczeniu skojarzonym w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego, w tym u chorych nieleczonych uprzednio insuliną, w porównaniu do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego bez udziału empagliflozyny: *EMPA-REG OUTCOME* (publikacje pełnotekstowe: *Zinman 2014, Zinman 2015, Fitchett 2016, Wanner 2016*; doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe dane: *Duarte 2016, Jurišić-Eržen 2016* (oraz poster *Jurišić-Eržen 2016a*), *Fitchett 2016a, Neeland 2016* (oraz poster *Neeland 2016b*), *Scherthaner 2016* (oraz poster *Scherthaner 2016a*), *Wanner 2016a*). Protokół badania *EMPA-REG OUTCOME* został upubliczniony w wersji skróconej, jako publikacja (*Zinman 2014*) oraz w wersji pełnej, jako załączniki do publikacji przedstawiających wyniki badania (*Zinman 2015, Wanner 2016*). Wyniki badania zostały także udostępnione w rejestrze badań klinicznych *ClinicalTrials.gov* (*ClinicalTrials.gov 2016*). Do przeglądu włączono wyniki opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (podstawowe źródła danych), a także dodatkowe (nie podane w pełnych publikacjach) wyniki zawarte w doniesieniach konferencyjnych. Wyniki analiz przeprowadzonych z wyodrębnieniem subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio insuliną (populacja wnioskowana) uzupełniono o dodatkowe dane niepublikowane, zidentyfikowane w końcowym raporcie z badania klinicznego (CTR – *Clinical Trial Report*), udostępnionym przez Zlecniodawcę na potrzeby przeglądu.

Pacjentów w badaniu przydzielono losowo w proporcji 1:1:1 do trzech równoległych grup, w których stosowano, jako lek dodany do standardowego postępowania (*background therapy*): empagliflozynę w dziennej dawce 10 mg (EMPA-10), empagliflozynę w dziennej dawce 25 mg (EMPA-25) lub placebo (STD+PBO). Standardowe postępowanie, któremu pacjent był poddawany do momentu włączenia do badania, na które mogło składać się postępowanie dietetyczne, aktywność fizyczna oraz leczenie farmakologiczne – zgodnie z indywidualnymi wskazaniami, po upływie 12 tygodni od randomizacji mogło być modyfikowane przez lekarza prowadzącego w celu uzyskania kontroli glikemii na poziomie docelowym dla danego pacjenta, odpowiednio do zasad najlepszego standardu opieki zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego obowiązującymi w danym regionie. Lekarze prowadzący byli również zachęceni do prowadzenia kontroli pozostałych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, z uwzględnieniem dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego, według najlepszych standardów, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi.

Badanie *EMPA-REG OUTCOME* było wielośrodkowym badaniem z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Głównym celem badania była porównawcza ocena wpływu empagliflozyny na chorobowość i śmiertelność chorych na cukrzycę typu 2, obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych ze względu współistniejącą chorobę układu sercowo-naczyniowego, otrzymujących standardowe leczenie hipoglikemizujące (Zinman 2015). W analizie statystycznej przyjęto czterostopniową, strategię hierarchiczną testowania hipotez, w której w dwóch pierwszych stopniach weryfikowano, czy stosowanie empagliflozyny nie pogarsza wyników sercowo-naczyniowych (hipotezy typu *non-inferiority* dla pierwszorzędowego oraz podstawowego drugorzędowego punktu końcowego) a potwierdzenie sercowo-naczyniowego bezpieczeństwa terapii umożliwiało przejście do testowania hipotez o wyższej skuteczności empagliflozyny nad komparatorem (hipotezy typu *superiority* dla pierwszorzędowego oraz podstawowego drugorzędowego punktu końcowego; patrz: Tabela 7). Hipotezy testowano porównując łączną grupę pacjentów leczonych empagliflozyną (w dawce 10 lub 25 mg – *pooled*) względem grupy kontrolnej (EMPA vs STD+PBO).

Pierwszorzędowy i podstawowy drugorzędowy wynik badania stanowiło wystąpienie poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego - odpowiednio jednego z trzech (3P-MACE, ang. *3-Point Major Adverse Cardiovascular Event*) lub czterech (4P-MACE, ang. *4-Point Major Adverse Cardiovascular Event*) zdarzeń predefiniowanych w protokole badania. Wystąpienie 3P-MACE odnotowywano w przypadku wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwszego zawału serca (niezakończonego zgonem, z wyłączeniem zawału niemego) lub niezakończonego zgonem udaru mózgu, a 4P-MACE – jednego z trzech wymienionych zdarzeń lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Szczegółowe definicje wszystkich punktów końcowych ocenionych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* przedstawiono w rozdziale 3.4. Skuteczność kliniczna.

Badanie *EMPA-REG OUTCOME* prowadzono w schemacie typu *event-driven*, tj. leczenie trwało do momentu zakończenia badania, które następowało po wystąpieniu minimalnej liczby zdarzeń predefiniowanej w planie analizy statystycznej. Po każdym ukończonym leczeniu następowała 30-dniowa faza obserwacji bez leczenia (*off-treatment*). W momencie analizy wyników mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 roku (w tym mediana czasu leczenia: 2,6 lat); okres leczenia i obserwacji był zbliżony w grupach EMPA i STD+PBO.

W tabeli poniżej zestawiono najistotniejsze cechy metodyki badania *EMPA-REG OUTCOME*.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania z randomizacją EMPA-REG OUTCOME włączonego do oceny efektywności klinicznej

Charakterystyka	EMPA-REG OUTCOME
Hipoteza badawcza	<p>Cztery hipotezy, testowane hierarchicznie (EMPA vs STD+PBO):</p> <ol style="list-style-type: none"> I. <i>Non-inferiority</i> w 3P-MACE (bezpieczeństwo)* II. <i>Non-inferiority</i> w 4P-MACE (bezpieczeństwo) III. <i>Superiority</i> w 3P-MACE (skuteczność) IV. <i>Superiority</i> w 4P-MACE (skuteczność) <p>Każda kolejna hipoteza mogła zostać poddana testowi tylko wtedy, jeżeli hipoteza poprzedzającego stopnia nie została odrzucona przy wymaganym poziomie istotności statystycznej ($\alpha = 0,025$, test jednostronny).</p>
Klasyfikacja AOTMiT / punktacja Jadad	IIA / 5 (R2; B2; W1)
Okres obserwacji, mediana [lata]	3,1
Moc statystyczna	Tak ($\geq 90\%$): badanie kontynuowano do momentu wystąpienia minimalnej liczby zdefiniowanych zdarzeń (691) niezbędnej do przeprowadzenia analizy statystycznej o wystarczającej mocy.**
Liczebność grup†	4687 vs 2333
Typ analiz	<p><u>Analiza główna (primary) - confirmacyjna:</u> porównanie EMPA vs STD+PBO w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę testowanego leku (<i>treated set - mITT</i>), dla I- i podstawowego II-rzędowego punktu końcowego</p> <p><u>Analizy dodatkowe (secondary) - eksploracyjne:</u> porównania poszczególnych dawek (EMPA-10 i EMPA-25) vs STD+PBO oraz analizy dla wszystkich punktów końcowych innych niż I- i podstawowy II-rzędowy punkt końcowy</p> <p><u>Analiza wrażliwości:</u> w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę testowanego leku, z uwzględnieniem wyłącznie zdarzeń, które wystąpiły w okresie ≤ 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku w badaniu; w populacji pacjentów leczonych w badaniu przez ≥ 30 dni, z uwzględnieniem wyłącznie zdarzeń, które wystąpiły w okresie ≤ 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku w badaniu (<i>on treatment set</i>); w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę testowanego leku, w przypadku których nie stwierdzono istotnych odstępstw od protokołu (<i>per-protocol set</i>; tylko dla I-rzędowego punktu końcowego)</p> <p><u>Analizy w subpopulacjach:</u> subpopulacje wyodrębnione ze względu na wiek, płeć, rasę, pochodzenie etniczne, region, zawartość HbA_{1c}, BMI, kontrolę ciśnienia krwi, eGFR (MDRD), ACR, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, stosowanie leków hipoglikemizujących, statyn/ezetymibu, leków hipotensyjnych i ASA</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u> w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę testowanego leku (<i>treated set - mITT</i>)</p>
Liczba ośrodków	592 (42 kraje - Europa, Ameryka Północna, Azja)^, w tym ośrodki w Polsce: 10
Sponsor	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly

ACR – wskaźnik albumina/kreatynina; ASA – kwas acetylosalicylowy; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*); HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; mITT – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. *modified intention-to-treat analysis*); MDRD - równanie MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease study equation*);

- * *non-inferiority margin*: górna granica 95,02% CI wokół HR < 1,3 (wyznaczono na podstawie wytycznych FDA dotyczących rejestracji leków do stosowania w cukrzycy typu 2, FDA 2008)
- ** pacjenci, którzy przegrali leczenie wcześniej niż planowano byli proszeni o kontynuowanie wizyt zgodnie z harmonogramem;
- † EMPA (10 lub 25 mg) vs placebo
- ^ odsetek pacjentów leczonych na danym kontynencie: Europa – 41%, Ameryka Płn. – 20%, Azja – 19%, Ameryka Łacińska – 15,4%, Południowa Afryka – 4%

Badanie *EMPA-REG OUTCOME* stanowiło poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbę kliniczną z randomizacją, wobec czego zostało sklasyfikowane na poziomie IIA w klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg wytycznych AOTMiT (*AOTMiT 2016*). Analizę wyników przeprowadzono w populacji zbliżonej do ITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku) – analiza główna, a także w inaczej zdefiniowanych zbiorach danych – w ramach analizy wrażliwości i analizy podgrup.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis elementów metodyki badania ocenionych w skali Jadad.

Tabela 8. Wynik oceny jakości badania *EMPA-REG OUTCOME* w skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Podwójne zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
tak	<p>Randomizacja ze stratyfikacją - warstwy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zawartość HbA_{1c} podczas screeningu: < 8,5 / ≥8,5% • BMI w momencie randomizacji: < 30 / ≥30 kg/m² • czynność nerek – stadium PChN* podczas screeningu: 1 / 2 / 3; • region: Ameryka Płn.+Australia+Nowa Zelandia / Ameryka Łacińska / Europa / Afryka / Azja; <p>randomizacja blokowa;</p> <p>randomizacja komputerowa, przy użyciu systemu IVRS/IWRS;</p> <p>randomizacja w proporcji 1:1:1</p>	tak	<p>W podwójnie zaślepionej fazie badania pacjent otrzymywał opakowania opatrzone numerem badania klinicznego oraz numerem terapii wylosowanym w procedurze randomizacji, zawierające (w zależności od wyniku randomizacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> • tabletki empagliflozyny 10 mg i tabletki placebo imitujące tabletki empagliflozyny 25 mg, • tabletki empagliflozyny 25 mg i tabletki placebo imitujące tabletki empagliflozyny 10 mg, • tabletki placebo imitujące tabletki empagliflozyny 10 i 25 mg. <p>Każdy pacjent przyjmował dwie identyczne tabletki raz dziennie (rano).</p> <p>Zaślepieniem odnośnie przypisanego leczenia objęto pacjentów, badaczy oraz inne osoby zaangażowane w prowadzenie badania lub analizę wyników, do momentu zamknięcia bazy danych.</p> <p>Centralna komisja orzekająca o wystąpieniu zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie definicji zdarzeń i dokumentacji pacjenta działała w sposób zaślepiony.</p> <p>Możliwość odśledzenia leczenia przewidziana protokołem przysługiwała:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w sytuacjach nagłych, wyłącznie wyznaczonym osobom (DMC), w celu zapewnienia właściwego leczenia w przypadku wystąpienia SUSAR; • bioanalitykom, w celu prowadzenia analizy 	tak

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Podwójne zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
------------------------------	-------------------	----------------------	------------------	--

farmakokinetycznej, zobowiązanym do zachowania tajemnicy do momentu oficjalnego odślepienia badania.

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); **DMC** – *independent data and safety monitoring committee*; **HbA_{1c}** – hemoglobina glikowana; **IVRS/IWRS** – system umożliwiający interaktywną obsługę osoby telefonującej, z obsługą głosową (ang. *Interactive Web and Voice Response System*); **MDRD** – równanie MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease study equation*); **PChN** – przewlekła choroba nerek; **SUSAR** – podejrzenie niespodziewanego ciężkiego działania niepożądanego (ang. *Serious Unexpected Suspected Adverse Reaction*)

* wartość eGFR wyliczano wg równania MDRD; stadia PChN wg wartości eGFR [ml/min/1,73 m²] – 1: ≥90, 2: 60-89, 3: 30-59.

W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* przeprowadzono poprawną randomizację i podwójne zaślepienie (*double-blind, double-dummy*) oraz opublikowano dokładne dane na temat pacjentów utraconych z badania, wobec czego w skali Jadad przyznano maksymalną liczbę punktów (5/5), oznaczającą wysoką wiarygodność schematu badawczego.

Pogłębioną ocenę ryzyka błędu systematycznego („*risk of bias*”) przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration* (Higgins 2011). Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do oceny efektywności klinicznej przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Element oceny	Badanie	EMPA-REG OUTCOME
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)		⊕
Uzasadnienie	<p>Randomizacja ze stratyfikacją - warstwy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zawartość HbA_{1c} podczas screeningu: < 8,5 / ≥8,5% • BMI w momencie randomizacji: < 30 / ≥30 kg/m² • czynność nerek – stadium PChN* podczas screeningu: 1 / 2 / 3; • region: Ameryka Płn.+Australia+Nowa Zelandia / Ameryka Łacińska / Europa / Afryka / Azja; <p>randomizacja blokowa; randomizacja komputerowa przy użyciu systemu IVRS/IWRS; randomizacja w proporcji 1:1:1.</p>	
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)		⊕
Uzasadnienie	<p>Losowa lista kodów została wygenerowana komputerowo, przy użyciu walidowanego systemu IVRS/IWRS, zapewniającego przypisanie liczb do terapii w sposób jednocześnie odtwarzalny i niemożliwy do przewidzenia.</p> <p>Przypisany numer terapii był wprowadzany do karty obserwacji klinicznej (eCRF) danego pacjenta, a oznaczone danym numerem opakowanie zawierające tabletki (lek lub placebo) – przekazane pacjentowi; wszystkie osoby uczestniczące w tej procedurze były zaślepione względem przypisanego leczenia.</p>	
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)		⊕
Uzasadnienie	<p>Zarówno pacjenci, jak i personel medyczny, byli poddani zaślepieniu względem przypisanego leczenia.</p>	

Element oceny	Badanie	EMPA-REG OUTCOME
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)		⊕
<i>Uzasadnienie</i>	Zaślepieniu poddano badaczy oraz inne osoby zaangażowane w prowadzenie badania lub analizę wyników, do momentu zamknięcia bazy danych (z wyjątkiem bioanalityków prowadzących analizę farmakokinetyczną, której wyniki nie stanowią przedmiotu oceny w niniejszym przeglądzie systematycznym. Bioanalitycy byli zobowiązani do zachowania tajemnicy do momentu oficjalnego odświeżenia badania).	
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)		⊕
<i>Uzasadnienie</i>	Główną analizę wyników przeprowadzono w populacji mITT, która objęła 99,9% pacjentów poddanych randomizacji (wykluczono 8 osób, które nie przyjęły ani jednej dawki leku/placebo w badaniu), z czego informacja o końcowym statusie była dostępna dla >99% chorych w każdej z grup. Badania nie ukończyło 3,5%*, 2,7%* i 2,9%* chorych, odpowiednio w grupach EMPA-10, EMPA-25 i STD+PBO, przy czym informacja o końcowym statusie była dostępna dla większości (odpowiednio: 76,5%*, 77,8%* i 74,6%*) z nich.	
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)		⊕
<i>Uzasadnienie</i>	<p>Ryzyko błędu selektywnej prezentacji wyników sprawdzono poprzez porównanie wykazu ocenianych punktów końcowych skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zawartego w opublikowanym protokole (załącznik do publikacji Zinman 2015, załącznik do publikacji Wanner 2016) z wynikami dostępnymi w publikacjach, zidentyfikowanych doniesieniach konferencyjnych oraz upublicznionych w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov**.</p> <p>Nie opublikowano części wyników zdefiniowanych w protokole jako punkty końcowe skuteczności lub bezpieczeństwa: uzyskanie jednoczesnej redukcji HbA1C o $\geq 0,5\%$, SBP o >3 mmHg i masy ciała o $>2\%$, zmiany w elektrokardiogramie, czas do pierwszego wdrożenia leczenia ratunkowego, uzyskanie kontroli ciśnienia krwi. Ponadto część wyników zaprezentowano wyłącznie na wykresach, bez podania szczegółowych danych liczbowych (stężenie kwasu moczowego, ciśnienie krwi – skurczowe i rozkurczowe, częstość rytmu serca, stężenie LDL-C i HDL-C).</p> <p>W ocenie ryzyka błędu systematycznego wzięto pod uwagę, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak publikacji (lub upublicznienia wyników w innej formie) stwierdzono jedynie dla nielicznych punktów końcowych, z których wszystkie były wynikami surogatowymi, • na prośbę wykonawcy analizy klinicznej Zleceniodawca udostępnił końcowy raport z badania klinicznego (Clinical Trial Report), zawierający wyniki dla wszystkich punktów końcowych ocenionych w badaniu. 	
Inne czynniki (<i>other bias</i>)		⊕
<i>Uzasadnienie</i>	<p>Zidentyfikowano następujące dodatkowe czynniki swoiste dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego: ocena złożonych punktów końcowych (wynik złożony jako pierwszorzędowy i podstawowy drugorzędowy punkt końcowy).</p> <p><u>Ocena złożonych punktów końcowych.</u> Z uwagi na brak szczegółowych zaleceń Cochrane Collaboration, ryzyko błędu związane z zastosowaniem złożonych punktów końcowych, jako wyniku pierwszo- i podstawowego drugorzędowego (3-MACE i 4P-MACE) oceniono kierując się rekomendacjami EUnetHTA***.</p> <p>Stwierdzono, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ocenie wyników leczenia cukrzycy typu 2 wyniki złożone 3P-MACE i 4P-MACE zostały zastosowane prawidłowo, mając na uwadze obecność w przebiegu ocenianego schorzenia ryzyka wystąpienia >1 zdarzeń o porównywalnej istotności klinicznej (np. zawał i udar) oraz względną rzadkość występowania zdarzeń istotnych klinicznie; • zgodnie z zaleceniami autorzy badania opublikowali wyniki także dla każdego z komponentów wymienionych złożonych punktów końcowych; • komponenty 3P-MACE i 4P-MACE są zdarzeniami istotnymi klinicznie i w wysokim stopniu obiektywnymi; • zgodnie z zaleceniami wyniki 3-MACE i 4P-MACE oraz ich komponentów zostały 	

Element oceny	Badanie	EMPA-REG OUTCOME
	<p>zaprezentowane w tabeli, z przedziałami ufności (Tabela 1 w publikacji Zinman 2015);</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe zostały wybrane na podstawie i są zgodne z wytycznymi FDA dotyczącymi oceny nowych leków przeciwcukrzycowych[†], zgodnie z którymi podmiot odpowiedzialny przed wprowadzeniem na rynek nowego leku zobowiązany jest do potwierdzenia, że nowa terapia nie zwiększa do nieakceptowalnego poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, a oceniane zdarzenia powinny obejmować śmiertelność sercowo-naczyniową, zawał serca i udar. <p>W związku z powyższym ryzyko błędu systematycznego związanego z zastosowaniem złożonych punktów końcowych oceniono jako niskie.</p>	

⊕ - niskie ryzyko błędu systematycznego; ⊖ - wysokie ryzyko błędu systematycznego; ? - brak możliwości jednoznacznej oceny ryzyka błędu systematycznego;

* odsetki obliczono na podstawie liczb zawartych w publikacjach;

** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01131676?sect=X4301256> [Dostęp w dniu 2016.07.26];

*** European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) Guideline: Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Composite endpoints. Adapted version (2015) based on "Endpoints used for REA of pharmaceuticals: Composite endpoints" – February 2013. Dostępne online: <http://www.eunetha.eu/outputs/endpoints-used-relative-effectiveness-assessment-composite-endpoints-amended-ja1-guideline-f> [Dostęp w dniu 2016.07.26];

† U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008. Dostępne online:

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf> [Dostęp w dniu 26.07.2016].

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny metodyka badania *EMPA-REG OUTCOME* charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych, ze względu na poprawnie przeprowadzoną randomizację i jej utajenie, zaślepienie pacjentów, lekarzy oraz osób zaangażowanych w ocenę wyników oraz niski stopień utraty pacjentów z obserwacji.

Jako czynnik dodatkowy („inne czynniki”) analizie poddano potencjalne ryzyko błędu związane z przyjęciem jako pierwszo- oraz podstawowego drugorzędowego punktu końcowego wyników złożonych (3P-MACE i 4P-MACE). Ze względu na brak szczegółowych zaleceń w podręczniku *Cochrane Collaboration* za podstawę oceny ryzyka przyjęto w przypadku tego czynnika wytyczne EUnetHTA (*EUnetHTA 2015*) i ostatecznie z nim związane również oceniono jako niskie, m.in. ze względu na istotność kliniczną komponentów wspomnianych złożonych punktów końcowych, wybranych na podstawie zaleceń Amerykańskiego Urzędu do spraw Leków i Żywności (FDA - *U.S. Food and Drug Administration*) oraz pełnej publikacji zarówno wyników złożonych, jak i poszczególnych składowych. Bardziej szczegółowe uzasadnienie ocen ryzyka błędu w poszczególnych domenach narzędzia *Cochrane* opisano w załączniku 13.8.

Graficzną ilustrację sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do przeglądu (*EMPA-REG OUTCOME*) zaprezentowano poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do oceny efektywności klinicznej.



W publikacjach z badania *EMPA-REG OUTCOME* przedstawiono szczegółowe informacje o przerwaniu udziału lub leczenia w badaniu w trakcie jego trwania (Zinman 2015). Dostępne dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 10. Przepływ i status dostępności wyników pacjentów w badaniu *EMPA-REG OUTCOME**.

Populacja	EMPA-10	EMPA-25	STD+PBO
Przepływ pacjentów od momentu randomizacji, n (%)			
Pacjenci poddani randomizacji		7028 ^{^^}	
- z czego wykluczono z powodu nie rozpoczęcia leczenia			8 (0,1)
Populacja analizowana (mITT)**		7020 ^{^^} (99,9)	
	2345	2342	2333
Pacjenci, dla których dostępny był wynik obserwacji przeżycia	2324 (99,1)	2327 (99,4)	2316 (99,3)
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	2264 (96,5)	2279 (97,3)	2266 (97,1)
- w tym przedwczesne przerwanie leczenia	555 (23,7)	542 (23,1)	683 (29,3)
Przyczyny przedwczesnego przerwania leczenia, n (%)			
Zdarzenie niepożądane	267 (11,4)	273 (11,7)	303 (13,0)
Odmowa kontynuacji leczenia z innej przyczyny, niż zdarzenie niepożądane	118 (5,0)	122 (5,2)	172 (7,4)
Niestosowanie się do protokołu badania	15 (0,6)	12 (0,5)	15 (0,6)
Utrata z obserwacji	9 (0,4)	6 (0,3)	15 (0,6)
Nieskuteczność leczenia [†]	1 (< 0,1)	0	11 (0,5)

Populacja	EMPA-10	EMPA-25	STD+PBO
Inne	142 (6,1)	125 (5,3)	162 (6,9)
Brak danych	3 (0,1)	4 (0,2)	5 (0,2)
Dostępność informacji o statusie końcowym pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)			
Pacjenci, którzy nie ukończyli badania, w tym:	81 (3,5)	63 (2,7)	67 (2,9)
- w tym wycofanie zgody	41 (1,7)	30 (1,3)	31 (1,3)
- w tym zamknięcie ośrodka	30 (1,3)	26 (1,1)	25 (1,1)
- w tym utrata z obserwacji wyniku pierwszorzędowego	10 (0,4)	7 (0,3)	11 (0,5)
Informacja dostępna (ogółem) [^]	62 ^{††} (76,5)	49 ^{††} (77,8)	50 ^{††} (74,6)
- w tym pacjenci, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu [^]	35 (43,2)	25 (39,7)	23 (34,3)
- w tym pacjenci ośrodka, który został zamknięty [^]	21 (25,9)	19 (30,2)	20 (29,9)
- w tym pacjenci utraceni z obserwacji [^]	6 (7,4)	5 (7,9)	7 (10,4)

* odsetki w tabeli obliczono na podstawie liczb dostępnych w publikacjach;

** pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku / placebo w badaniu (mITT);

† hiperglikemia przekraczająca wartość zdefiniowaną w protokole pomimo intensyfikacji leczenia lub dodania kolejnego leku;

†† obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

[^] odsetek z liczby pacjentów, którzy nie ukończyli badania w danej grupie;

^{^^} liczby podane w diagramie przepływu pacjentów załączonym do publikacji *Zinman 2015*; we wcześniejszej publikacji *Zinman 2014* (poprzedzającej analizę wyników badania) podano inną liczbą chorych poddanych randomizacji i leczeniu (odpowiednio 7042 i 7034).

Główną analizę wyników badania *EMPA-REG OUTCOME* przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT, do której włączono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę testowanego leku (lub placebo). Populacja mITT obejmowała 99,9% randomizowanych pacjentów (wykluczono 8 z 7028 chorych), w związku z czym odstępstwo od populacji ITT było bardzo niewielkie. Badanie ukończyło >96%, a informacja o końcowym statusie przeżycia była dostępna dla 99% pacjentów w każdej z grup. Grupy leczone empagliflozyną i grupa kontrolna były zrównoważone pod względem proporcji chorych utraconych z obserwacji. Kilkuprocentowa różnica pomiędzy grupami EMPA-10 i EMPA-25, a grupą STD-placebo wystąpiła w częstości przedwczesnego przerywania leczenia, która była największa w grupie STD-placebo (23,7% i 23,1% vs 29,3%). Porównując przyczyny przerywania leczenia można stwierdzić, że pacjenci leczeni empagliflozyną rzadziej przerywali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego lub nieskuteczności leczenia, natomiast odsetek chorych niestosujących się do protokołu był w poszczególnych grupach zbliżony.

3.2. Charakterystyka włączonej populacji

3.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia i wykluczenia do badania *EMPA-REG OUTCOME* zostały szczegółowo przedstawione w pełnotekstowej publikacji (*Zinman 2014*) oraz udostępnionym publicznie protokole.

Ogółem populacja badania obejmowała osoby chore na cukrzycę typu 2, u których dotychczasowe postępowanie nie było wystarczające do uzyskania kontroli glikemii, jednocześnie obciążone wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Do badania włączano pacjentów wcześniej leczonych farmakologicznie, u których dotychczasowe postępowanie farmakologiczne obejmowało dowolne leki hipoglikemizujące, jak również chorych nieleczonych farmakologicznie (*drug-naive*), u których dotychczas stosowano wyłącznie dietę i ćwiczenia fizyczne. Włączenie pacjenta do badania było możliwe, jeżeli tak określone dotychczasowe postępowanie nie zapewniało właściwej kontroli glikemii, przy czym wymagano, aby u chorych leczonych farmakologicznie zawartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) zawierała się w zakresie od 7,0 do 10,0%, a u chorych dotychczas nieleczonych – od 7,0 do 9,0%.

Wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zdefiniowano poprzez wcześniejsze wystąpienie u pacjenta określonych incydentów sercowo-naczyniowych - zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej, choroby niedokrwiennej serca potwierdzonej w koronarografii lub testami wysiłkowymi, udaru mózgu lub choroby zarostowej tętnic obwodowych, czyli z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Do badania nie włączano chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek, chorobami wątroby, po zabiegach w obrębie żołądka lub jelit związanych z upośledzeniem wchłaniania, zaburzeniami endokryologicznymi innymi niż cukrzyca typu 2, skazami krwotocznymi, rozpoznaniem złośliwego nowotworu lub bardzo wysokim stężeniem glukozy na czczo (FPG>240 mg/dl).

Pacjenci nieleczeni wcześniej insuliną zostali wyodrębnieni jako subpopulacja, dla której przedstawiono odrębnie wyniki dla najważniejszych punktów końcowych. Wyodrębnienie tej subpopulacji zostało zaplanowane w protokole badania.

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia zestawiono w tabeli (na podstawie *Zinman 2014*).

Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów do badania EMPA-REG OUTCOME

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ◦ <u>chorzy stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, dotychczas nieleczeni farmakologicznie</u> (brak leczenia przeciwcukrzycowego w ciągu ≥ 12 tygodni poprzedzających randomizację) ◦ <u>pacjenci leczeni farmakologicznie</u> (dowolna terapia*), przy zachowaniu następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie ustabilizowanego schematu leczenia, nie zmienianego w ciągu co najmniej 12 tygodni poprzedzających randomizację ▪ w przypadku stosowania insuliny, różnica pomiędzy dawką przyjmowaną w momencie randomizacji a dawką stosowaną w okresie ostatnich 12 tygodni nie powinna przekraczać 10% • brak wystarczającej kontroli glikemii, przy HbA_{1c} w okresie screeningu w następującym zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ◦ $\geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol) i $\leq 9,0\%$ (≤ 75 mmol/mol) - u pacjentów dotychczas nieleczonych farmakologicznie ◦ $\geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol) i $\leq 10,0$ (≤ 86 mmol/mol) - u pacjentów leczonych farmakologicznie • wiek ≥ 18 lat** • BMI ≤ 45 kg/m² • wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdefiniowane jako spełnienie ≥ 1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ◦ <u>potwierdzony, przeżyty zawał serca</u> (>2 miesiące przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu) ◦ <u>udokumentowana wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa)</u>, z zajęciem ≥ 2 dużych naczyń wieńcowych lub tętnicy wieńcowej lewej, niezależnie od statusu rewaskularyzacji, tj. ≥ 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność istotnego zwężenia (dokumentacja obrazowa zwężenia $\geq 50\%$ średnicy światła naczynia w koronarografii lub wielorzędowej tomografii komputerowej naczyń) ▪ rewaskularyzacja (PTCA z lub bez stentowania lub CABG) przeprowadzona ≥ 2 miesiące przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ▪ rewaskularyzacja jednej głównej tętnicy wieńcowej (PTCA z lub bez stentowania lub CABG) ≥ 2 miesiące przed wyrażeniem zgody oraz istotne zwężenie innego dużego naczynia wieńcowego (dokumentacja obrazowa zwężenia $\geq 50\%$ średnicy światła naczynia w koronarografii lub wielorzędowej tomografii komputerowej naczyń) ◦ <u>udokumentowana jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca</u>, z obecnością istotnego zwężenia, tj. dokumentacja obrazowa zwężenia $\geq 50\%$ średnicy światła jednego z dużych naczyń wieńcowych (w koronarografii lub wielorzędowej tomografii komputerowej naczyń) w przypadku pacjentów, u których nie przeprowadzono skutecznej następowej rewaskularyzacji oraz spełnienie jednego lub obu poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dodatni wynik nieinwazyjnej próby obciążeniowej, potwierdzonym jednym z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – dodatni wynik próby wysiłkowej u pacjentów, u których nie występuje całkowity blok lewej odnogi pęczka 	<ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowana hiperglikemia, przy porannym stężeniu glukozy na czczo >240 mg/dl ($>13,3$ mmol/l) w fazie wstępnej (dwa pomiary w różnych dniach) • wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na chorobę wątroby (ALT, AST lub ALP >3-krotności górnej granicy normy) w okresie screeningu lub fazie wstępnej • zabieg kardiochirurgiczny lub angioplastyka planowane w ciągu 3 miesięcy • eGFR < 30 ml/min/1,73 m² (wg równania MDRD) na etapie screeningu i fazie wstępnej • operacja bariatryczna w okresie 2 ubiegłych lat lub inny zabieg w obrębie żołądka lub jelita wywołujący przewlekłe zaburzenia wchłaniania • skaza krwotoczna lub inne schorzenie powodujące hemolizę lub niestabilność poziomu czerwonych krwinek (np. malaria, babeszjoza, niedokrwistość hemolityczna) • złośliwy nowotwór (z wyłączeniem podstawnokomórkowego raka skóry) lub leczenie przeciwnowotworowe w ciągu ostatnich 5 lat • przeciwwskazania do stosowania leczenia podstawowego (<i>background therapy</i>), zgodnie z miejscowymi charakterystykami stosowanych produktów leczniczych • farmakologiczne leczenie otyłości w ciągu 3 miesięcy poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu lub inne leczenie w okresie screeningu prowadzące do destabilizacji masy ciała (np. leczenie chirurgiczne, agresywna dieta) • systemowe leczenie steroidami w okresie wyrażania zgody na udział w badaniu lub zmiana dawkowania hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni poprzedzających wyrażenie zgody • jakiegokolwiek niekontrolowane zaburzenia endokrynologiczne poza cukrzycą typu 2 • kobiety w wieku przedmenopauzalnym (ostatnia miesiączka do roku przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu) karmiące, w ciąży lub mogące zajść w ciążę i nie stosujące akceptowalnej, określonej w

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Hisa, zespół Wolffa-Parkinsona-White'a lub komorowa stymulacja serca</p> <ul style="list-style-type: none"> - dodatni wynik echokardiograficznej próby obciążeniowej serca, wykazujący zaburzenia funkcji skurczowej serca (odcinkowe zaburzenia kurczliwości) - dodatni wynik badania scyntygraficznego, wykazujący niedokrwienie w próbie obciążeniowej, tj. występowanie odwracalnych ubytków perfuzji w czasie obrazowania perfuzji mięśnia sercowego <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjent wypisany ze szpitala z udokumentowanym rozpoznaniem niestabilnej dławicy piersiowej w okresie 12 miesięcy do zgody na udział w badaniu o niestabilna dławica piersiowa, ostatni epizod >2 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, z potwierdzonymi dowodami jedno- lub wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca (zgodnie z wyżej podanymi definicjami) o przebyty udar mózgu, niedokrwienność lub krwotoczny (>2 mies. przed wyrażeniem zgody) o choroba zarostowa tętnic obwodowych (objawowa bądź bezobjawowa), udokumentowana wystąpieniem jednego z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ przebyta angioplastyka naczyń krwionośnych kończyn, stentowanie lub wszczepienie pomostów naczyniowych ▪ przebyta amputacja kończyny lub stopy z powodu niewydolności krążenia lub udokumentowane angiograficznie istotne (>50%) zwężenie naczyń obwodowych w co najmniej jednej kończynie ▪ udokumentowane w nieinwazyjnym pomiarze, istotne (>50% lub opisane jako istotne hemodynamicznie) zwężenie naczyń obwodowych w co najmniej jednej kończynie ▪ ABI < 0,9 w co najmniej jednej kończynie 	<p>protokole badania, metody antykoncepcji (lub nie planujące jej stosowania w okresie badania) oraz nie wyrażające zgody na okresowe poddawanie się testom ciężowym w czasie udziału w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych w okresie 3 miesięcy poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu, w stopniu mogącym zakłócać uczestnictwo w badaniu lub inny trwający stan prowadzący do zmniejszenia poziomu stosowania się do procedur wymaganych protokołem badania, w tym wymogu przyjmowania testowanych leków • przyjmowanie eksperymentalnych leków w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu EMPA-REG OUTCOME lub udział w innym badaniu obejmującym przyjmowanie eksperymentalnego leku i/lub obserwacja po leczeniu lekiem eksperymentalnym • jakiegokolwiek stan kliniczny, który mógłby ograniczać bezpieczeństwo pacjenta w związku z udziałem w badaniu†

ABI – wskaźnik kostkowo-ramienny (ang. *Ankle Brachial Index*); **ALT** - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine AminoTransferase*); **ALP** - fosfataza zasadowa (ang. *ALkaline Phosphatase*); **AST** - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate AminoTransferase*); **BMI** – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); **CABG** – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *Coronary Artery Bypass Grafting*); **eGFR** – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*); **HbA_{1c}** – hemoglobina glikowana; **MDRD** – równanie MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease study equation*); **PTCA** – angioplastyka naczyń wieńcowych serca (ang. *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*);

* Japonia: z wyłączeniem pioglitazonu ;

** Japonia: ≥20 lat, Indie: ≤65 lat;

† Kanada: zakażenie dróg moczowo-płciowych – czynne lub w okresie 2 tygodni poprzedzających zgodę na udział w badaniu.

3.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania *EMPA-REG OUTCOME* włączono 7028 chorych, z czego co najmniej jedną dawkę leku w badaniu (populacja mITT) przyjęło 7020 pacjentów. W wyniku randomizacji 2345 włączono do grupy EMPA-10, 2342 – do grupy EMPA-25 (łącznie 4687 pacjentów w grupie EMPA), a do grupy kontrolnej (STD+PBO) – 2333 osoby. Można więc stwierdzić, że badanie *EMPA-REG OUTCOME* bazowało na próbie o bardzo wysokiej liczebności.

Większość (>70%) badanej próby stanowili biali pacjenci, w większości (>70%) płci męskiej, w wieku średnio 63 lat. Zgodnie z kryteriami włączenia do badania próbę stanowili chorzy z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, charakteryzujący się wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – ze względu na współistnienie choroby układu sercowo-naczyniowego (ChUSN). Blisko 60% próby stanowili pacjenci chorujący na cukrzycę długotrwale (>10 lat) a udział chorych na cukrzycę noworozpoznaną (≤1 roku od diagnozy) nie przekraczał 3% próby. Rozpoznanie ChUSN potwierdzono u 99% pacjentów włączonych do każdej z grup badania. Najczęstszą manifestacją ChUSN w badanej próbie była choroba niedokrwienna serca (76% w grupie EMPA i STD+PBO), w większości przypadków - wielonaczyniowa (>60% przypadków choroby niedokrwiennej serca) lub przebyte zawał serca (47% grupy EMPA i 47% grupy STD+PBO). Częstość wykonanego pomostowania aortalno-wieńcowego, przebytego udaru mózgu lub rozpoznania zarostowej choroby tętnic obwodowych kształtowała się w zakresie 20-25% pacjentów w grupach badania, a jednonaczyniową chorobę niedokrwiennej serca lub niewydolność serca stwierdzono wyjściowo u ok. 10%. Ponadto u ok. 20% badanych osób występowały mikro-naczyniowe powikłania cukrzycy, w postaci retinopatii i nefropatii cukrzycowej.

Tabelaryczne zestawienie wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych pacjentów w grupach leczonych empagliflozyną (z podziałem na dawkę 10 mg i 25 mg oraz łącznie) i grupie kontrolnej przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*

Charakterystyka wyjściowa	EMPA-10 N = 2345	EMPA-25 N = 2342	EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333
Charakterystyka demograficzna				
Wiek, średnia (SD) [lata]	63,0 (8,6)	63,2 (8,6)	63,1 (8,6)	63,2 (8,8)
Płeć męska, n (%)	1653 (70,5)	1683 (71,9)	3336 (71,2)	1680 (72,0)
Rasa, Biała	1707 (72,8)	1696 (72,4)	3403 (72,6)	1678 (71,9)

Charakterystyka wyjściowa		EMPA-10 N = 2345	EMPA-25 N = 2342	EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333
n (%)	Azjatycka	505 (21,5)	501 (21,4)	1006 (21,5)	511 (21,9)
	Czarna/Afro-amerykanie	119 (5,1)	118 (5,0)	237 (5,1)	120 (5,1)
	Inna/bd.	14 (0,6)	27 (1,2)	41 (0,9)	24 (1,0)
Region, n (%)	Europa	966 (41,2)	960 (41,0)	1926 (41,1)	959 (41,1)
	Ameryka Płn., Australia lub Nowa Zelandia	466 (19,9)	466 (19,9)	932 (19,9)	462 (19,8)
	Azja	447 (19,1)	450 (19,2)	897 (19,1)	450 (19,3)
	Ameryka łacińska	359 (15,3)	362 (15,5)	721 (15,4)	360 (15,4)
	Afryka	107 (4,6)	104 (4,4)	211 (4,5)	102 (4,4)
Charakterystyka kliniczna					
Współistniejąca choroba układu sercowo-naczyniowego, n (%)					
<u>Czynnik wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (współistniejąca ChUSN) - ogółem</u>		<u>2333 (99,5)</u>	<u>2324 (99,2)</u>	<u>4657 (99,4)</u>	<u>2307 (98,9)</u>
	Choroba niedokrwienna serca	1782 (76,0)	1763 (75,3)	3545 (75,6)	1763 (75,6)
	Wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca	1078 (46,0)	1101 (47,0)	2179 (46,5)	1100 (47,1)
	Przebyty zawał serca	1107 (47,2)	1083 (46,2)	2190 (46,7)	1083 (46,4)
	Pomosty aortalno-wieńcowe	594 (25,3)	581 (24,8)	1175 (25,1)	563 (24,1)
	Przebyty udar mózgu†	535 (22,8)	549 (23,4)	1084 (23,1)	553 (23,7)
	Choroba zarostowa tętnic obwodowych	465 (19,8)	517 (22,1)	982 (21,0)	479 (20,5)
	Jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca†	258 (11,0)	240 (10,2)	498 (10,6)	238 (10,2)
	Niewydolność serca††	240 (10,2)	222 (9,5)	462 (9,9)	244 (10,5)
Powikłania mikronaczyniowe cukrzycy, n (%)					
	Retinopatia cukrzycowa§	bd.	bd.	1023 (21,8)	523 (22,4)
	Nefropatia cukrzycowa§	bd.	bd.	904 (19,3)	467 (20,0)
Inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego					

Charakterystyka wyjściowa	EMPA-10 N = 2345	EMPA-25 N = 2342	EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333
Zawartość HbA _{1c} , średnia (SD) [%]‡	8,07 (0,86)	8,06 (0,84)	8,07 (0,85)	8,08 (0,84)
Czas od rozpoznania cukrzycy typu 2, n (%) [lat]	≤1	68 (2,9)	60 (2,6)	128 (2,7)
	>1 do 5	338 (14,4)	374 (16,0)	712 (15,2)
	>5 do 10	585 (24,9)	590 (25,2)	1175 (25,1)
	>10	1354 (57,7)	1318 (56,3)	2672 (57,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	85,9 (18,8)	86,5 (19,0)	86,2 (18,9)	86,6 (19,1)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	30,6 (5,2)	30,6 (5,3)	30,6 (5,3)	30,7 (5,2)
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	skurczowe	134,9 (16,8)	135,6 (17,0)	135,3 (16,9)
	rozkurczowe	76,6 (9,8)	76,6 (9,7)	76,6 (9,7)
Stężenie lipidów, średnia (SD) [mg/dl]	TC**	163,7 (45,2)	163,3 (43,2)	163,5 (44,2)
	LDL-C [§]	86,3 (36,7)	85,5 (35,2)	85,9 (36,0)
	HDL-C**	44,7 (12,0)	44,5 (11,8)	44,6 (11,9)
	TG**	168,4 (127,3)	172,6 (132,0)	170,5 (129,7)
Parametry czynności nerek				
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²] ^{¶¶}	74,3 (21,8)	74,0 (21,4)	74,2 (21,6)	73,8 (21,1)
eGFR, n (%) ^{¶¶} [ml/min/1,73 m ²]	≥90	519 (22,1)	531 (22,7)	1050 (22,4)
	60 do < 90	1221 (52,1)	1202 (51,3)	2423 (51,7)
	< 60	605 (25,8)	607 (25,9)	1212 (25,9)
Wskaźnik albumi- na/kreatynina, n (%) [mg/g] [§]	< 30	1405 (59,9)	1384 (59,1)	2789 (59,5)
	30 do 300	645 (27,5)	693 (29,6)	1338 (28,5)
	>300	261 (11,1)	248 (10,6)	509 (10,9)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); **ChUSN** – choroba układu sercowo-naczyniowego; **eGFR** – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*); **HbA_{1c}** – hemoglobina glikowana; **SD** – odchylenie standardowe;

† informacja niedostępna dla 1 pacjenta w grupie STD+PBO;

†† wg standardowego, wąskiego terminu MedDRA „niewydolność serca”;

§ dane uzupełnione na podstawie posteru konferencyjnego *Wanner 2016a*;

‡ dane dostępne dla 2333 pacjentów w grupie STD+PBO, 2344 – w grupie EMPA-10 i 2341 – EMPA-25;

- ‡‡ dane dostępne dla 2309 pacjentów w grupie STD+PBO, 2318 – w grupie EMPA-10 i 2308 – EMPA-25; stosowany przelicznik: 1 mg/dl=0,02586 mmol/l dla cholesterolu i 1 mg/dl=0,01129 mmol/l dla trójglicerydów;
- ‡ dane dostępne dla 2309 pacjentów w grupie STD+PBO, 2317 – w grupie EMPA-10 i 2306 – EMPA-25;
- ‡‡ dane niedostępne dla 2 pacjentów w grupie EMPA-25; eGRF wyliczono przy użyciu równania MDRD;
- € dane niedostępne dla 16 pacjentów w grupie STD+PBO, 34 – w grupie EMPA-10 i 17 w grupie EMPA-25.

Autorzy badania nie stwierdzili istotnych ($p < 0,05$) różnic pomiędzy grupami EMPA i STD+PBO w zakresie żadnej z opisanych charakterystyk wyjściowych, co potwierdza, że wyjściowo grupy EMPA i STD+PBO były odpowiednio zrównoważone pod względem istotnych czynników rokowniczych, takich jak wiek, płeć i rodzaj przebytych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

3.2.3. Wyjściowa charakterystyka osób badanych pod względem dotychczas stosowanego leczenia

Pod względem dotychczas stosowanego leczenia próba badania *EMPA-REG OUTCOME* składała się prawie wyłącznie (ok. 98%) z chorych leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym. W momencie włączenia do badania monoterapię lekiem hipoglikemizującym otrzymywało ok. 30% pacjentów, a terapię dwulekową – blisko 50%. Do najczęściej stosowanych leków należały: metformina (74%), pochodne sulfonilomocznika (43% grupy EMPA, 42,5% grupy STD+PBO) i insulina (48% grupy EMPA, 49% grupy STD+PBO).

Subpopulacja pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną liczyła łącznie 3633 chorych (51,8% całej próby), w tym 1213 w grupie EMPA-10, 1222 w grupie EMPA-25 (łącznie 2435 osób leczonych empagliflozyną, stanowiących 48,0% całej grupy EMPA) oraz 1198 chorych w grupie kontrolnej (48,6% grupy STD+PBO).

Odpowiednio do profilu klinicznego próby (współistniejąca ChUSN – wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych), zdecydowana większość pacjentów włączanych do badania *EMPA-REG OUTCOME* była poddawana, poza terapią hipoglikemizującą, również farmakologicznemu leczeniu nadciśnienia tętniczego (95%) i dyslipidemii (81,5% grupy EMPA, 80% grupy STD+PBO) oraz profilaktyce przeciwzakrzepowej (89% grupy EMPA, 90% grupy STD+PBO).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo wyjściową charakterystykę grup wyodrębnionych w wyniku randomizacji, pod względem leczenia hipoglikemizującego stosowanego przed włączeniem do badania oraz równolegle stosowanych leków hipotensyjnych, hipolipemizujących i antykoagulantów.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka chorych w badaniu EMPA-REG OUTCOME pod względem do-tychczas stosowanego leczenia

Charakterystyka wyjściowa	EMPA-10 N = 2345	EMPA-25 N = 2342	EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333
Leczenie hipoglikemizujące				
<u>Leczenie hipoglikemizujące - ogółem</u>	<i>bd.</i>	<i>bd.</i>	<u>6906* (98,2*)</u>	
Monoterapia, n (%)	704 (30,0)	676 (28,9)	1380 (29,4)	691 (29,6)
Terapia dwulekowa, n (%)	1110 (47,3)	1149 (49,1)	2259 (48,2)	1148 (49,2)
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, n (%)				
Metformina	1729 (73,7)	1730 (73,9)	3459 (73,8)	1734 (74,3)
Pochodna sulfonylo-mocznika	985 (42,0)	1029 (43,9)	2014 (43,0)	992 (42,5)
Inhibitor DPP-4	282 (12,0)	247 (10,5)	529 (11,3)	267 (11,4)
Agonista PPAR-γ	96 (4,1)	102 (4,4)	198 (4,2)	101 (4,3)
Agonista GLP-1	68 (2,9)	58 (2,5)	126 (2,7)	70 (3,0)
Insulina	1132 (48,3)	1120 (47,8)	2252 (48,0)	1135 (48,6)
Dzienna dawka insuliny, mediana [j.m.]†	52,5	54,0	54,0	52,0
Postępowanie bez udziału insuliny	1213** (51,7**)	1222** (52,2**)	2435 (52,0**)	1198 (51,8**)
Leczenie hipotensyjne, n (%)				
<u>Leczenie hipotensyjne - ogółem</u>	<u>2227 (95,0)</u>	<u>2219 (94,7)</u>	<u>4446 (94,9)</u>	<u>2221 (95,2)</u>
Inhibitory konwertazy angiotensyny	1896 (80,9)	1902 (81,2)	3798 (81,0)	1868 (80,1)
Leki beta-adrenolityczne	1530 (65,2)	1526 (65,2)	3056 (65,2)	1498 (64,2)
Leki moczopędne	1036 (44,2)	1011 (43,2)	2047 (43,7)	988 (42,3)
Antagoniści wapnia	781 (33,3)	748 (31,9)	1529 (32,6)	788 (33,8)
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego	157 (6,7)	148 (6,3)	305 (6,5)	136 (5,8)
Inhibitory reniny	16 (0,7)	11 (0,5)	27 (0,6)	19 (0,8)
Inne	193 (8,2)	190 (8,1)	383 (8,2)	191 (8,2)
Leczenie hipolipemizujące, n (%)				

Charakterystyka wyjściowa	EMPA-10 N = 2345	EMPA-25 N = 2342	EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333
<u>Leczenie hipolipemizujące - ogółem</u>	<u>1926 (82,1)</u>	<u>1894 (80,9)</u>	<u>3820 (81,5)</u>	<u>1864 (79,9)</u>
Statyny	1827 (77,9)	1803 (77,0)	3630 (77,4)	1773 (76,0)
Fibraty	214 (9,1)	217 (9,3)	431 (9,2)	199 (8,5)
Ezetymib	95 (4,1)	94 (4,0)	189 (4,0)	81 (3,5)
Kwas nikotynowy	56 (2,4)	35 (1,5)	91 (1,9)	35 (1,5)
Inne	172 (7,3)	193 (8,2)	365 (7,8)	175 (7,5)
Leczenie przeciwkrzepliwe, n (%)				
<u>Leczenie przeciwkrzepliwe - ogółem</u>	<u>2098 (89,5)</u>	<u>2064 (88,1)</u>	<u>4162 (88,8)</u>	<u>2090 (89,6)</u>
Kwas acetylosalicylowy	1939 (82,7)	1937 (82,7)	3876 (82,7)	1927 (82,6)
Klopidogrel	253 (10,8)	241 (10,3)	494 (10,5)	249 (10,7)
Antagoniści witaminy K	141 (6,0)	125 (5,3)	266 (5,7)	156 (6,7)

* obliczono na podstawie danych z publikacji *Zinman 2014*, dla N=7034 (liczba pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie wg *Zinman 2014*);

** obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

† dane niedostępne dla 18 pacjentów w grupie STD-placebo, 10 – w grupie EMPA-10 i 14 – w EMPA-25.

Autorzy badania nie stwierdzili istotnych ($p < 0,05$) różnic pomiędzy grupami EMPA i STD+PBO w zakresie terapii standardowej (*background therapy*) w momencie rozpoczęcia badania, co potwierdza wyjściową porównywalność grup w zakresie dotychczas stosowanego leczenia.

3.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Po wstępnym włączeniu do badania *EMPA-REG OUTCOME* wszyscy pacjenci przechodzili dwutygodniowy okres wstępny (*run-in*), w którym pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię i przyjmowali tabletki placebo (*open-label*). Celem fazy wstępnej było potwierdzenie woli udziału w badaniu oraz zdolności pacjenta do długotrwałego przestrzegania procedur badania.

Pacjenci, którzy po okresie wstępnym wyrazili zgodę na udział w badaniu i nadal spełniali pozostałe kryteria włączenia zostali poddani randomizacji do jednej z trzech grup: leczenia z udziałem empagliflozyny w dziennej dawce 10 mg (EMPA-10), leczenia z udziałem empagliflozyny w dziennej dawce 25 mg (EMPA-25) lub leczenia standardowego - bez udziału empagliflozyny, zamiast której pacjenci otrzymywali tabletki placebo (STD+PBO).

W randomizowanej, podwójnie zaślepionej fazie badania leczenie każdego pacjenta włączonego do badania *EMPA-REG OUTCOME* obejmowało:

- (1) postępowanie standardowe, prowadzone według lokalnych wytycznych (odpowiednio do regionu, w którym znajduje się dany ośrodek):
 - a) leczenie podstawowe (*background therapy*) – ustabilizowane postępowanie, któremu pacjent był poddawany przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania (farmakologiczne bądź wyłącznie dieta i ćwiczenia – zgodnie z lokalnymi wytycznymi), powinno być kontynuowane w sposób niezmienny przez pierwsze 12 tygodni badania, od momentu randomizacji (o ile nie zaszła potrzeba wdrożenia leczenia ratunkowego);
 - b) ewentualna modyfikacja leczenia hipoglikemizującego, jeżeli było to konieczne w celu uzyskania kontroli glikemii na poziomie właściwym dla danego pacjenta, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego, po upływie co najmniej 12 tygodni od randomizacji – zwiększenie dawek dotychczas stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku lub całkowita zmiana leczenia;
- (2) leczenie oceniane, przypisane w wyniku randomizacji (empagliflozyna doustnie, w dziennej dawce 10 lub 25 mg lub placebo), podwójnie zaślepienie.

Charakterystykę procedur leczniczych, którym były poddawane osoby badane w próbie *EMPA-REG OUTCOME* w poszczególnych fazach badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Opis interwencji leczniczych stosowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*.

Etap badania	Czas trwania	Stosowane leczenie		
		EMPA-10	EMPA-25	STD+PBO
Faza wstępna (<i>run-in</i>)	2 tygodnie (poprzedzające randomizację)	terapia podstawowa (<i>background therapy</i>) + placebo – p.o. 1×dz.		
Faza podwójnie zaślepiena, pierwsze 12 tygodni	12 tygodni (od momentu randomizacji)	empagliflozyna 10 mg (1 tabletki) + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletki) – p.o. 1×dz.	empagliflozyna 25 mg (1 tabletki) + placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletki) – p.o. 1×dz.	placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletki) + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletki) – p.o. 1×dz.
Faza podwójnie zaślepiena, po upływie 12 tygodni	Zróżnicowany u poszczególnych pacjentów – do zakończenia badania*	terapia podstawowa (<i>background therapy</i>) empagliflozyna 10 mg (1 tabletki) + placebo imitujące		
		empagliflozyna 25 mg (1 tabletki) + placebo imitujące	placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletki) + placebo	

Etap badania	Czas trwania	Stosowane leczenie		
		empagliflozynę 25 mg (1 tabletki) – p.o. 1×dz.	empagliflozynę 10 mg (1 tabletki) – p.o. 1×dz.	imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletki) – p.o. 1×dz.
<u>decyzja lekarza, w zależności od uzyskiwanej kontroli glikemii:</u> możliwa modyfikacja leczenia hipoglikemizującego				

* badanie w schemacie typu *event-driven*, tj. leczenie pacjentów trwało do momentu zakończenia badania, który następował po wystąpieniu w całej próbie minimalnej liczby zdarzeń predefiniowanej w planie analizy statystycznej.

Zarówno leczenie podstawowe (*background therapy*) jak i możliwa od 12 tygodnia po randomizacji modyfikacja leczenia hipoglikemizującego była prowadzona w sposób otwarty (*open label*), wyłącznie z zastosowaniem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w danym kraju, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej obowiązującymi w danym regionie, można ją zatem określić mianem „postępowania standardowego”, prowadzonego w sposób odpowiadający rzeczywistej praktyce klinicznej, dla odróżnienia od podwójnie zaślepionego leczenia eksperymentalnego (empagliflozyna lub placebo). Leczenie podstawowe (*background therapy*) stosowane przez pacjentów przed, w trakcie i w początkowym okresie badania opisano szczegółowo w rozdziale 3.2.3. *Wyjściowa charakterystyka osób badanych pod względem dotychczas stosowanego leczenia.* Wyjściowo porównywane grupy były właściwie zrównoważone pod względem częstości stosowania poszczególnych klas leków hipoglikemizujących, hipotensyjnych, hipolipemizujących i przeciwzakrzepowych.

Protokół przewidywał także możliwość wcześniejszej (niż po upływie 12 tygodni) modyfikacji terapii, w postaci wdrożenia leczenia ratunkowego (*rescue therapy*), jeżeli stężenie glukozy na czczo u danego pacjenta przekroczyło poziom 240 mg/dl (13,3 mmol/l). W leczeniu ratunkowym nie było dozwolone stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT2; w pozostałym zakresie sposób leczenia ratunkowego zależał od decyzji lekarza prowadzącego. Szczegółowo zasady wdrożenia leczenia ratunkowego w poszczególnych fazach badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zasady wdrażania leczenia ratunkowego w badaniu EMPA-REG OUTCOME.

Etap badania	Zasady wdrażania leczenia ratunkowego (<i>rescue therapy</i>)
Ogółem	<ul style="list-style-type: none"> Podstawowe leczenie hipoglikemizujące powinno być kontynuowane w niezmienny sposób (o ile to możliwe) przez pierwsze 12 tygodni od randomizacji, ale dozwolone było zainicjowanie leczenia ratunkowego. Po upływie 12 tygodni zmiana leczenia, podejmowana w celu uzyskania pożądanej kontroli glikemii była dozwolona, według uznania lekarza prowadzącego, tak, aby leczenie było prowadzone według najlepszych standardów określonych w wytycznych właściwych dla danego ośrodka.

Etap badania

Zasady wdrażania leczenia ratunkowego (rescue therapy)

Pierwsze 12 tygodni leczenia	<ul style="list-style-type: none"> W trakcie pierwszych 12 tygodni po randomizacji, leczenie ratunkowe z powodu hiperglikemii mogło zostać zainicjowane, jeżeli stężenie glukozy na czczo (po całonocnym okresie niespożywania pokarmów) u danego pacjenta przekroczyło poziom 240 mg/dl (13,3 mmol/l)*, w dwukrotnym pomiarze, przy czym co najmniej jeden pomiar powinien zostać wykonany w ośrodku prowadzącym badanie po całonocnym okresie niespożywania pokarmów oraz w innym dniu, niż wykonano pomiar pierwszy. Rozpoczęcie, wybór i dawkowanie leków ratunkowych należy do decyzji lekarza prowadzącego (badacza), przy czym: <ul style="list-style-type: none"> leczenie ratunkowe może uwzględniać zwiększenie dawki leku stosowanego w ramach leczenia podstawowego, jeżeli leczenie podstawowe obejmuje insulinę, za leczenie ratunkowe uznawana jest zmiana dawki insuliny o >10% całkowitej przepisanej dziennej dawki, stosowanie w leczeniu ratunkowym innych leków z grupy inhibitorów SGLT2 nie było dozwolone**. Wszystkie leki ratunkowe powinny być stosowane zgodnie z zatwierdzonymi w danym regionie zaleceniami (ulotką), z uwzględnieniem potencjalnych przeciwwskazań. W przypadku wystąpienia objawowej lub ciężkiej hipoglikemii, można zainicjować właściwą modyfikację leczenia hipoglikemizującego, np. w postaci zmniejszenia dawki, przzerwania stosowania leczenia ratunkowego lub leczenia podstawowego, przy czym zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia ratunkowego powinno zostać rozważone w pierwszej kolejności (przed przzerwaniem leczenia podstawowego).
Po upływie 12 tygodni leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Po upływie 12 tygodni badacze mogli intensyfikować leczenie hipoglikemizujące, w celu uzyskania poziomu opieki zgodnej z najlepszym standardem, określonym wytycznymi właściwymi dla danego ośrodka, na podstawie stężenia glikemii na czczo (FPG) i HbA_{1c}.†

* Francja: >200 mg/dl (>11,1 mmol/l);

** Japonia: także pioglitazonu;

† Portugalia: terapia ratunkowa taka, jak określona dla pierwszych 12 tygodni leczenia mogła być również stosowana w dalszym toku badania: tygodnie 12-28 – jeżeli stężenie glukozy po całonocnym okresie niespożywania pokarmów >200 mg/dl (>11,1 mmol/l), tydzień 28+ - jeżeli stężenie glukozy po całonocnym okresie niespożywania pokarmów >180 mg/dl (>10 mmol/l) i/lub HbA_{1c} >8,0% (>64 mmol/mol).

Zmiany w zakresie podstawowego leczenia, wprowadzane w trakcie udziału pacjenta w badaniu (z uwzględnieniem „leczenia ratunkowego”), zostały – zgodnie z protokołem – poddane analizie jako dodatkowe punkty końcowe badania, wobec czego zostały opisane w dalszej części analizy.

3.4. Skuteczność kliniczna

Punkty końcowe

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania *EMPA-REG OUTCOME* było wystąpienie poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (3P-MACE, ang. *3-Point Major Adverse Cardiovascular Event*) – złożony punkt końcowy, składający się z jednego z trzech zdarzeń predefiniowanych w protokole badania: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwszego wystąpienia zawału serca (niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawału niemego) lub niezakończony zgonem udaru mózgu. Wśród drugorzędowych punktów końcowych podstawowym (*key secondary outcome*) był złożony punkt końcowy składający się z 3P-MACE i hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE, ang. *4-Point Major Adverse Cardiovascular Event*).

Jako predefiniowane w protokole wyniki drugorzędowe oceniono również śmiertelność całkowitą (zgony, bez względu na przyczynę), częstości występowania innych zdarzeń sercowo-naczyniowych,

wyniki związane z niewydolnością serca, zdarzenia mikronaczyniowe (w tym zdarzenia związane z rozwojem nefropatii i retinopatii), wskaźniki kontroli glikemii i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz bezpieczeństwo.

Wystąpienie każdego zgonu i zdarzenia sercowo-naczyniowego (w tym składowych pierwszorzędowego oraz podstawowego drugorzędowego punktu końcowego) oraz hospitalizacja z powodu niewydolności serca było potwierdzane – w oparciu o kryteria predefiniowane w protokole – orzeczeniem (*centrally adjudicated*) powołanej w tym celu komisji ekspertów (CEC – *Clinical Events Committee*). Orzekania dokonywano w sposób prospektywny i zaślepiony (komisja nie miała wiedzy o leczeniu przypisanym pacjentowi w wyniku randomizacji).

W tabeli poniżej zestawiono definicje punktów końcowych oraz poszczególnych zdarzeń klinicznych składających się na złożone punkty końcowe, ocenianych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*.

Tabela 16. Definicje i sposób oceny wyników w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
Zgony i hospitalizacje	
Zgon (<i>death from any cause</i>)	Zgon bez względu na przyczynę. Za przyczynę zgonu uznawano stan (chorobę), który spowodował zgon, a nie bezpośrednią przyczynę zgonu. Wszystkie informacje dostępne na temat zgonu były analizowane przez członków komisji CEC (<i>Clinical Events Committee</i>), którzy następnie orzekali o przyczynie zgonu, bazując również na własnym doświadczeniu klinicznym. W protokole wyróżniono zgony sercowo-naczyniowe (<i>CV death</i>) oraz zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (<i>non-CV death</i>).
Zgon sercowo-naczyniowy (<i>Cardiovascular death, CV death</i>)	<p>Za przyczynę zgonu uznawano stan (chorobę), który spowodował zgon, a nie bezpośrednią przyczynę zgonu. Wszystkie informacje dostępne na temat zgonu były analizowane przez członków CEC, którzy następnie orzekali o przyczynie zgonu, bazując również na własnym doświadczeniu klinicznym. Wszystkie zgony, które nie zostały przypisane do poszczególnych kategorii zgonów sercowo-naczyniowych ani do kategorii zgonów z innych przyczyn, niż sercowo-naczyniowe, uznawano za zgony sercowo-naczyniowe.</p> <p>W przypadku każdego zmarłego pacjenta dostarczano, o ile było to możliwe, akt zgonu lub skrócony akt zgonu, zawierający datę i informację o okolicznościach śmierci. Jednak jeżeli akt zgonu był jedyną informacją, poza profilem pacjenta w bazie badania klinicznego, CEC mógł zdecydować o niewykorzystywaniu informacji o przyczynie zgonu z aktu zgonu, jeżeli inna etiologia śmierci była bardziej prawdopodobna.</p> <p>W orzekaniu o przyczynie zgonu posługiwano się następującymi definicjami:</p> <p>Nagły zgon sercowy – niespodziewany zgon pacjenta uprzednio w stanie stabilnym, z uwzględnieniem następujących zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • natychmiastowy zgon w obecności świadków, niepoprzedzony nowymi objawami lub pogorszeniem; • zgon w obecności świadków w ciągu godziny od wystąpienia nowych objawów lub pogorszenia objawów sercowych; • zgon w obecności świadków przypisany zidentyfikowanej niemiarowości serca; • osoby, u których nie powiodła się resuscytacja po zatrzymaniu akcji serca lub osoby, u których przywrócono krążenie ale zmarły w okresie 24 godzin, przy braku identyfikacji niekardiologicznej przyczyny zgonu; • zgon, do którego doszło bez świadków i nie określono innej przyczyny, niezwiązanej z układem sercowo-naczyniowym. <p>Nagły zgon spowodowany świeżym zawałem serca (zawał serca typu 3) - nagła śmierć, która wystąpiła do 14 dni po udokumentowanym świeżym zawałem serca (weryfikacja na podstawie kryteriów diagnostycznych świeżego zawału serca lub wynikach autopsji wykazujących świeży zawał serca lub świeży zakrzep w tętnicy wieńcowej), przy braku definitywnych dowodów wystąpienia innej przyczyny zgonu. Jeżeli zgon poprzedził możliwość biochemicznego potwierdzenia martwicy mięśnia sercowego, orzeczenie o przyczynie zgonu powinno być oparte o obraz kliniczny lub dokumentację elektrokardiograficzną.</p> <p>Zgon w wyniku niewydolności serca lub wstrząsu kardiogennego – śmierć, której towarzyszyły kliniczne objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe pogorszenia zastoinowej niewydolności serca, przy braku dowodów innej przyczyny zgonu. Nowe objawy lub objawy pogorszenia zastoinowej niewydolności serca obejmowały którykolwiek z</p>

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
<p>Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową (non-CV death)</p>	<p>poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nowe lub narastające objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe niewydolności serca wymagającej rozpoczęcia lub intensyfikacji leczenia niewydolności serca lub obecne u chorego już poddawanego maksymalnie intensywnej terapii niewydolności serca; • przedmiotowe i/lub podmiotowe objawy niewydolności serca wymagające stosowania ciągłej terapii dożylnego lub podawania tlenu; • pacjent leżący, głównie z powodu objawów niewydolności serca; • obrzęk płuc wystarczający do przyspieszenia oddechu (<i>tachypnoe</i>) i dolegliwości niewystępujących w przebiegu świeżego zawału serca ani w następstwie niemierności serca występującej przy braku pogorszenia niewydolności serca; • wstrząs kardiogeny nie towarzyszący świeżemu zawałowi serca ani niemierności serca występującej przy braku pogorszenia niewydolności serca (szczegółową definicję wstrząsu kardiogenego podano w publikacji <i>Zinman 2015 - Supplementary Appendix, s. 21-22</i>). <p><u>Zgon z w wyniku udaru mózgu, zdarzenia mózgowo-naczyniowego</u> – zgon, który wystąpił do 30 dni po udarze, spowodowany udarem lub powikłaniem udaru.</p> <p><u>Zgon w wyniku innej przyczyny sercowo-naczyniowej</u> – zgon, który nastąpił w wyniku w pełni udokumentowanej przyczyny sercowo-naczyniowej, innej niż ujętej w w/w kategoriach, np. dysrytmii, zatorowości płucnej lub interwencji sercowo-naczyniowej. Także zgon spowodowany zawałem serca, który był bezpośrednim następstwem badania/procedury/operacji sercowo-naczyniowej.</p> <p>Każdy zgon, który nie został sklasyfikowany jako zgon sercowy lub zgon naczyniowy. Komisja CEC wskazywała najbardziej prawdopodobną przyczynę zgonu. Przykładowe przyczyny zgonów tej kategorii: płucne, nerkowe, związane z układem trawiennym, zakażenie (w tym posocznica), przyczyna niezakaźna (np. zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej), nowotwór złośliwy, krwotok (inny niż wewnętrzzaskowy), wypadek lub uraz, samobójstwo, niewydolność narządowa inna niż sercowo-naczyniowa (np. niewydolność wątroby), zabieg chirurgiczny inny niż w obrębie serca lub naczyń krwionośnych.</p>
<p>Hospitalizacja (all-cause hospitalisation)</p>	<p>Hospitalizacja z powodu dowolnego zdarzenia niepożądanego. Punkt końcowy oceniony dodatkowo (nie był predefiniowany w protokole badania).</p>
<p>Zdarzenia sercowo-naczyniowe</p>	
<p>3P-MACE (3-Point Major Adverse Cardiovascular Event)</p>	<p>Wystąpienie jednego z trzech następujących, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon sercowo-naczyniowy, • zawał serca (niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawału niemego), • udar mózgu (niezakończony zgonem). <p>Powyższe zdarzenia zostały zdefiniowane w protokole badania, a o ich wystąpieniu, bądź niewystąpieniu orzekała centralna komisja CEC, w sposób zaślepiiony, na podstawie dokumentacji pacjenta.</p>
<p>4P-MACE (4-Point Major Adverse Cardiovascular Event)</p>	<p>Wystąpienie jednego z czterech następujących, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon sercowo-naczyniowy, • zawał serca (niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawału niemego), • udar mózgu (niezakończony zgonem), • hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. <p>Powyższe zdarzenia zostały zdefiniowane w protokole badania, a o ich wystąpieniu, bądź niewystąpieniu orzekała centralna komisja CEC, w sposób zaślepiiony, na podstawie dokumentacji pacjenta.</p>
<p>Zawał serca (niezakończony zgonem)</p>	<p>Termin „zawał serca” mógł być stosowany przy obecności dowodów martwicy mięśnia sercowego i obrazie klinicznym odpowiadającym niedokrwieniu mięśnia sercowego oraz jeżeli spełnione były kryteria definicji samodzielnego zawału serca (zawał serca typu 1), zawału serca wtórnego do zwiększonego zapotrzebowania w tlen lub spadku jego podaży (zawał serca typu 2) lub zawału serca związanego z przezskórnymi interwencjami wieńcowymi lub udokumentowaną zakrzepicą w stencie (zawał serca typu 4a/4b). Szczegółowe definicje zawałów serca stosowane w badaniu podano w publikacji <i>Zinman 2015 (Supplementary Appendix, s. 22-25)</i>. Do zawałów serca nie zaliczano zawałów niemych.</p>
<p>Niemy zawał serca</p>	<p>Niemy zawał serca zdefiniowano poprzez wystąpienie określonych cech elektrokardiogramu (protokół badania, załączony do publikacji <i>Zinman 2015, s. 82</i>). Jako wystąpienie zdarzenia odnotowywano wyłącznie nowe przypadki zawału niemego (cechy zawału niemego nieobecne w wyjściowym elektrokardiogramie), u pacjentów, u których nie stwierdzono wystąpienia świeżego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, procedury angioplastyki naczyń wieńcowych ani zakrzepicy w stencie pomiędzy randomizacją a dniem wykonania pomiaru EKG. Ocena tego punktu końcowego nie była możliwa do przeprowadzenia u pacjentów, u których niemy zawał serca stwierdzono w wyjściowym elektrokardiogramie, chorych z określonymi zaburzeniami układu bójcowo-przewodzącego, pacjentów u których nie dokonano pomiaru EKG poza pomiarem wyjściowym lub u których pomiaru dokonano jedynie po wystąpieniu świeżego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych lub zakrzepicy stentu.</p>

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	<p>Wystąpienie niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji można było stwierdzić pod warunkiem spełnienia każdego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak podwyższenia biochemicznych wskaźników zawatu serca, zgodnie z konwencjonalnie stosowanymi badaniami lub badaniami o porównywalnej czułości diagnostycznej; • obraz kliniczny - objawy sercowe trwające ≥ 10 minut i uznane w końcowym rozpoznaniu za objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, przy obecności jednego z następujących: dolegliwości występujące w spoczynku (<i>rest angina</i>), nowy przypadek (< 2 mies.) ciężkiej dławicy piersiowej, nasilająca się dławica piersiowa; • konieczność odbycia nieplanowej wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej lub przyjęcia całonocnego; • niedokrwienie mięśnia sercowego udokumentowane wynikiem badania elektrokardiograficznego, obrazowania serca lub badania angiograficznego (szczegółowe kryteria - <i>Zinman 2015 - Supplementary Appendix</i>, s. 26). <p>Data tego zdarzenia odpowiada dacie hospitalizacji, z uwzględnieniem całonocnego pozostawania pacjenta w szpitalnym oddziale ratunkowym lub oddziale diagnostyki bólu w klatce piersiowej.</p>
Angioplastyka naczyń wieńcowych	<p>Pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG; ang. <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>) lub przeszkońska interwencja wieńcowa (PCI; ang. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>), np. angioplastyka lub stentowanie tętnic wieńcowych (szczegółowe definicje zdarzeń odnotowywanych jako CABG i PCI podano w publikacji <i>Zinman 2015 – Supplementary Appendix</i>, s. 30). W przypadkach, w których następstwem procedury był zawał serca (typ 4a, 4b lub 5) zdarzenie uznawano za zawał serca.</p>
Udar mózgu	<p>Nagłe wystąpienie nowego, przetrwałego ubytku neurologicznego, przypisanego zatorowi naczyń mózgowych lub krwotokowi mózgowemu, przy braku przyczyny innej niż naczyniowa. Wyniki badań neuroobrazowych mogły posłużyć jako wsparcie diagnozy klinicznej oraz ustaleniu, czy można wskazać ogniskowe uszkodzenie odpowiadające ostremu udarowi.</p> <p>Udary klasyfikowano jako niedokrwienne, krwotoczne lub o nieustalonej etiologii. Bardziej szczegółowo kryteria rozpoznania udaru mózgu oraz stosowaną w badaniu klasyfikacja udarów opisano w publikacji (<i>Zinman 2015 – Supplementary Appendix</i>, s. 30-33).</p>
Przemijający napad niedokrwienny	<p>Przemijający epizod dysfunkcji neurologicznej spowodowany ogniskowym niedokrwieniem mózgu, rdzenia kręgowego lub epizod niedokrwienia siatkówki, bez ostrego udaru mózgu.</p>
Wyniki związane z niewydolnością serca	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	<p>Wystąpienie niewydolności serca wymagającej hospitalizacji można było stwierdzić pod warunkiem spełnienia każdego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konieczność hospitalizacji zdefiniowana jako przyjęcie do szpitala lub c najmniej 12-godzinny pobyt w szpitalnym oddziale ratunkowym; • kliniczna manifestacja niewydolności serca (nowe wystąpienie lub pogorszenie), obejmująca co najmniej jeden z następujących: duszność, <i>orthopnoë</i>, napadowa duszność nocna, obrzęk, przypodstawne trzeszczenia, rozdęcie żył szyjnych, obecność trzeciego tonu lub rytmu cwałowego, radiologiczne dowody pogorszenia niewydolności serca; • zastosowanie dodatkowej lub intensyfikacja dotychczas stosowanej terapii – co najmniej jedno z następujących: rozpoczęcie leczenia doustnym lub dożylnym, lekiem działającym inotropowo lub obkurczającym naczynia; zwiększenie dawki doustnego lub dożylnego leku moczopędnego; rozpoczęcie mechanicznego wspomaganie krążenia lub interwencja chirurgiczna (mechaniczne wspomaganie krążenia, przeszczepienie serca, stymulacja komorowa w celu poprawy czynności serca) lub zastosowanie ultrafiltracji, hemofiltracji lub dializ ukierunkowanych na leczenie niewydolności serca. <p>Zmiany wartości wskaźników biochemicznych (np. peptydu natriuretycznego typu B) spójne z rozpoznaniem zastoinowej niewydolności serca mogły stanowić wsparcie dla diagnozy.</p> <p>Data tego zdarzenia odpowiada dacie hospitalizacji, z uwzględnieniem całonocnego pozostawania pacjenta w szpitalnym oddziale ratunkowym lub oddziale diagnostyki bólu w klatce piersiowej.</p>
Niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	<p>Zdarzenia identyfikowano na podstawie standardowego zapytania MedDRA SMQ (<i>narrow standardized MedDRA query</i>) „cardiac failure”, odwołującego się do następujących haseł: „acute pulmonary oedema”; „cardiac failure”; „cardiac failure, acute”; „cardiac failure, chronic”; „cardiac failure, congestive”; „cardiogenic shock”; „cardiopulmonary failure”; „left ventricular failure”; „pulmonary oedema”; „right ventricular failure”.</p> <p>Punkt końcowy nie podlegał ocenie komisji CEC.</p>
Ciężka (<i>serious</i>) niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	<p>Zdarzenia identyfikowano na podstawie standardowego zapytania MedDRA SMQ (<i>narrow standardized MedDRA query</i>) „cardiac failure”, odwołującego się do następujących haseł: „acute pulmonary oedema”; „cardiac failure”; „cardiac failure, acute”; „cardiac failure, chronic”; „cardiac failure, congestive”; „cardiogenic shock”; „cardiopulmonary failure”; „left ventricular failure”; „pulmonary oedema”; „right ventricular failure”.</p> <p>Stopień ciężkości był oceniany przez badacza raportującego dane zdarzenie.</p> <p>Punkt końcowy nie podlegał ocenie komisji CEC.</p>
Zdarzenia mikronaczyniowe	

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
Zdarzenie mikronaczyniowe – złożony punkt końcowy	Pierwsze wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: <ul style="list-style-type: none"> rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii, krwotok do ciała szklanego, ślepotą związaną z cukrzycą, nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii.
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	Wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie wcześniej nieobecnej makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² (MDRD), rozpoczęcie terapii nerkozastępczej, zgon z powodu choroby nerek lub zgon sercowo-naczyniowy.
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	Wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie wcześniej nieobecnej makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² (MDRD), rozpoczęcie terapii nerkozastępczej, zgon z powodu choroby nerek.
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m ² , rozpoczęcie terapii nerkozastępczej lub zgon z powodu choroby nerek	Wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: <ul style="list-style-type: none"> podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², rozpoczęcie terapii nerkozastępczej, zgon z powodu choroby nerek.
Progresja do makroalbuminurii	Wartość wskaźnika albumina/kreatynina >300 mg/g.
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m ²	Podwojenie stężenia kreatyniny (tj. wzrost stężenia kreatyniny do co najmniej dwukrotności wartości wyjściowej) oceniano względem wyjściowego stężenia kreatyniny w osoczu, tj. ostatniego oznaczenia poprzedzającego pierwsze przyjęcie leku w badaniu i jednocześnie wymagane było stwierdzenie wartości eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m ² (MDRD) w tej samej próbie.
Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej	Konieczność rozpoczęcia ciągłej terapii nerkozastępczej. Definicja ciągłej terapii nerkozastępczej została zawarta w PDMAP; brak dalszych szczegółów w opublikowanym protokole.
Wystąpienie albuminurii	Wartość wskaźnika albumina/kreatynina ≥ 30 mg/g. Punkt końcowy oceniany wyłącznie u chorych z wyjściowo prawidłowym stężeniem albumin.
Zgon z powodu choroby nerek	Stwierdzenie wystąpienia zgonu z powodu choroby nerek wymagało spełnienia każdego z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> eGFR < 10 w każdym pomiarze lub wystąpienie ostrej niewydolności nerek (wg szerokiego zapytania SMQ, z uwzględnieniem zespołu nerczycowego), uznane przez badania za przyczynę zgonu spełnienie jednego z dwóch poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> pacjent nie był dializowany w momencie randomizacji, był dializowany ale ostatnia dializa została wykonana ponad 14 dni przed zgonem; nie stwierdzono sercowo-naczyniowej przyczyny zgonu.
Rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii	Rozpoczęcie zabiegów fotokoagulacji siatkówki oka. Definicja fotokoagulacji siatkówki została zawarta w PDMAP; brak dalszych szczegółów w opublikowanym protokole.
Krwotok do ciała szklanego	Definicja krwotoku do ciała szklanego została zawarta w PDMAP; brak dalszych szczegółów w opublikowanym protokole.
Ślepotą związaną z cukrzycą	Za ślepotę związaną z cukrzycą uznawano każdy zgłoszony przypadek wystąpienia ślepoty. Szczegółowa definicja została zawarta w PDMAP; brak dalszych szczegółów w opublikowanym protokole.
Kontrola glikemii	
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej	<u>Dodanie leku hipoglikemizującego</u> – dodanie nowego leku hipoglikemizującego stosowanego przez co najmniej 7 dni lub do momentu przerwania leczenia w badaniu. <u>Intensyfikacja terapii hipoglikemizującej</u> - zwiększenie dawki dotychczas stosowanego leku powyżej poziomu dawki wyjściowej (w przypadku insuliny – wzrost całkowitej przepisanej dawki dziennej o $>10\%$ u pacjentów stosujących ≥ 40 jednostek dziennie lub o >4 jednostki dziennie u pacjentów leczonych w dawce < 40 jednostek dziennie) przez co najmniej 7 dni lub do momentu przerwania leczenia w badaniu.

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
Zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA _{1c})	Próbki krwi do oceny zawartości HbA _{1c} pobierano podczas wizyt kontrolnych, zgodnie z harmonogramem wizyt określonych w protokole badania. Krew pobierano w godzinach porannych, przed śniadaniem i przyjęciem badanych leków. Analizę próbek przeprowadzano w laboratorium centralnym.
Zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (FPG)	Próbki krwi do oceny stężenia FPG pobierano po całonocnym niespożywaniu posiłków, przed śniadaniem i przyjęciem badanych leków. Analizę próbek przeprowadzano w laboratorium centralnym.
Kontrola masy ciała	
Zmiana wagi ciała	Pomiary przeprowadzano podczas wizyt kontrolnych, zgodnie z harmonogramem wizyt określonych w protokole badania. Pomiarów dokonywano u pacjenta na czczo, po opróżnieniu pęcherza moczowego, bez obuwia i odzieży wierzchniej, bez ciężkich przedmiotów w kieszeniach, zawsze według tej samej skali pomiarowej dla danego pacjenta.
Inne mierniki otyłości i otłuszczenia ciała	<p><u>Obwód talii (ang. <i>waist circumference</i>; WC)</u> - pomiary przeprowadzano podczas wizyt kontrolnych, zgodnie z harmonogramem wizyt określonych w protokole badania. Pomiaru dokonywano przy odsłoniętym brzuchu chorego, po wydechu, bez obuwia, w pozycji stojącej, ze złączonymi stopami i luźno opuszczonymi ramionami, przy pomocy taśmy pomiarowej wykonanej z nierozciągliwego materiału. Obwód talii określano w punkcie środkowym pomiędzy najniższym żebrzem a grzebieniem kości biodrowej.</p> <p><u>Wskaźnik otyłości centralnej (ang. <i>index of central obesity</i>; ICO)</u> – obliczano jako stosunek WC do wzrostu.</p> <p><u>Odsetkowy wskaźnik zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie (ang. <i>estimated total body fat</i>; TBF)</u> – obliczano ze wzoru YMCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> dla mężczyzn: $100 \times (-98,42 + [4,15 \times WC] - [0,082 \times waga])/waga$ dla kobiet: $100 \times (-76,76 + [4,15 \times WC] - [0,082 \times waga])/waga$
Kontrola ciśnienia tętniczego krwi	
Dodanie leku hipotensyjnego	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie badania rozpoczęto stosowanie nowego leku hipotensyjnego (nie stosowanego wyjściowo u danego pacjenta).
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi, zmiana rytmu serca	Pomiar podczas wizyt kontrolnych, zgodnie z harmonogramem wizyt określonych w protokole badania. Pomiaru dokonywano u pacjenta pozostającego w spoczynku przez co najmniej 2 minuty, w pozycji siedzącej. Pomiaru ciśnienia krwi każdorazowo dokonywano trzykrotnie, a do formularza wyników wpisywano średnią wartość z trzech pomiarów.
Kontrola stężenia lipidów	
Dodanie leku hipolipemizującego	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie badania rozpoczęto stosowanie nowego leku hipolipemizującego (nie stosowanego wyjściowo u danego pacjenta).
Zmiana stężenia cholesterolu we krwi - LDL i HDL	Stężenia lipidów podlegały okresowemu oznaczaniu w ramach monitorowania bezpieczeństwa terapii (<i>safety laboratory parameters</i>). Próbki do analizy pobierano po nocy, w czasie której pacjent nie przyjmował pokarmów i płynów przez co najmniej 10 godzin, na czczo, przed przyjęciem leków stosowanych w badaniu. Analizę próbek wykonywało laboratorium centralne.
Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej	
Dodanie leku przeciwzakrzepowego	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie badania rozpoczęto stosowanie nowego leku przeciwzakrzepowego (nie stosowanego wyjściowo u danego pacjenta).
Utrzymanie czynności nerek	
Zmiana wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR)	Zmianę czynności nerek w czasie analizowano na podstawie zmian wartości eGFR (CKD-EPI), względem poziomu wyjściowego oraz w podziale na 3 okresy: (1) od pomiaru wyjściowego do 4. tygodnia badania; (2) od 4. do ostatniego tygodnia leczenia; (3) od ostatniego dnia leczenia do ukończenia obserwacji w badaniu (faza bez przyjmowania badanego leku).
Zmiana stężenia kwasu moczowego	Stężenie kwasu moczowego podlegał okresowemu oznaczaniu w ramach monitorowania bezpieczeństwa terapii (<i>safety laboratory parameters</i>). Próbki do analizy pobierano po nocy, w czasie której pacjent nie przyjmował pokarmów i płynów przez co najmniej 10 godzin, na czczo, przed przyjęciem leków stosowanych w badaniu. Analizę próbek wykonywało laboratorium centralne.

CEC - Clinical Events Committee; **CKD-EPI** – równanie CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*); **eGFR** – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*); **FPG** – stężenie glukozy na czczo (ang. *Fasting Plasma Glucose*); **HDL** - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *High Density Lipoprotein*); **MDRD** - równanie MDRD (*Modification of Diet in Renal*

Disease study equation); **LDL** – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein*); **PDMAP** - *Project Data Management and Analysis Plan*; **SMQ** - *Standardized MedDRA Query*.

Główną (*primary*) analizą w badaniu była analiza różnic pomiędzy łączną grupą chorych leczoną empagliflozyną (EMPA) a grupą kontrolną (STD+PBO) w populacji mITT – analiza ta objęła większość punktów końcowych ocenianych w badaniu. W predefiniowanej protokołem subpopulacji chorych nieleczonych dotychczas insuliną oceniono częstość występowania pierwszorzędownego punktu końcowego 3P-MACE, zgonu sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego oraz nowego rozpoznania lub pogorszenia nefropatii. Analizy dodatkowe z podziałem na grupy leczone empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg przeprowadzono dla większości wyników sercowo-naczyniowych oraz związanych z niewydolnością serca, a także dla ogółu zgonów i hospitalizacji. Szczegółowe zestawienie punktów końcowych ocenianych w populacji mITT, w subpopulacji chorych nieleczonych (uprzednio) insuliną oraz z podziałem na dawki empagliflozyny przedstawia tabela poniżej. W zestawieniu wskazano także źródło (publikacja, doniesienie konferencyjne lub [REDACTED]), z którego zaczerpnięto dane do analizy własnej.

Tabela 17. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu EMPA-REG OUTCOME w wyodrębnieniu analiz: głównej (mITT), w subpopulacji nieleczonych insuliną i z podziałem na dawki empagliflozyny.

Punkt końcowy	EMPA vs STD+PBO populacja mITT	EMPA vs STD+PBO chorzy nieleczeni insuliną	EMPA-10 vs STD+PBO	EMPA-25 vs STD+PBO	Źródła
Zgony i hospitalizacje					
Zgon (śmiertelność całkowita)	+	+	+	+	Zinman 2015, Jurišić-Eržen 2016 ⁵ , [REDACTED]
Zgon sercowo-naczyniowy	+	+†	+	+	Zinman 2015, [REDACTED]
Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową	+	-	-	-	Fitchett 2016a ⁵
Hospitalizacja (bez względu na przyczynę) [†]	+	-	+	+	Fitchett 2016
Zdarzenia sercowo-naczyniowe					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	+	+	+	+	Zinman 2015, [REDACTED]
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	+	+	+	+	Zinman 2015, [REDACTED]
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	+	+	+	+	Zinman 2015, [REDACTED]

Punkt końcowy	EMPA vs STD+PBO populacja mITT	EMPA vs STD+PBO chorzy nieleczeni insulina	EMPA-10 Vs STD+PBO	EMPA-25 vs STD+PBO	Źródła
Zawał serca niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawałów niemych	+	-	+	+	Zinman 2015
Niemy zawał serca	+	-	+	+	Zinman 2015
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	+	-	+	+	Zinman 2015
Angioplastyka naczyń wieńcowych	+	-	+	+	Zinman 2015
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	+	+	+	+	Zinman 2015, ■
Udar mózgu niezakończony zgonem	+	-	+	+	Zinman 2015
Przemijający napad niedokrwienności	+	-	+	+	Zinman 2015
Wyniki związane z niewydolnością serca					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	+	+	+	+	Zinman 2015, Fitchett 2016, ■
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	+	-	+	+	Fitchett 2016
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	+	+	+	+	Zinman 2015, Fitchett 2016, Jurišić-Eržen 2016 ⁸ , ■
Niewydolność serca	+	-	+	+	Fitchett 2016
Ciężka niewydolność serca	+	-	+	+	Fitchett 2016
Rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych	++	-	-	-	Fitchett 2016
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych	++	-	-	-	Fitchett 2016
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy lub rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych	++	-	-	-	Fitchett 2016
Zdarzenia mikronaczyniowe					
Zdarzenie mikronaczyniowe (MV) – złożony punkt końcowy	+	-	-	-	Wanner 2016
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	+	-	+	+	Wanner 2016
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	+	+	+	+	Wanner 2016, ■
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m ² , rozpoczęcie terapii nerkozastępczej lub zgon z powodu choroby nerek	++	-	-	-	Wanner 2016
Progresja do makroalbuminurii	+	-	-	-	Wanner 2016
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m ²	+	-	-	-	Wanner 2016
Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej	+	-	-	-	Wanner 2016

Punkt końcowy	EMPA vs STD+PBO populacja mITT	EMPA vs STD+PBO choroby nieleczeni insulina	EMPA-10 Vs STD+PBO	EMPA-25 vs STD+PBO	Źródła
Wystąpienie albuminurii	+	-	-	-	Wanner 2016
Zgon z powodu choroby nerek	+	-	-	-	Wanner 2016
Rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii	+	-	-	-	Wanner 2016
Krwotok do ciała szklistego	+	-	-	-	Wanner 2016
Ślepotą związaną z cukrzycą	+	-	-	-	Wanner 2016
Kontrola glikemii					
Dodanie leku hipoglikemizującego (w pełnym okresie obserwacji)	+	-	-	-	Zinman 2015
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej (w fazie leczenia)	+	-	+	+	Scherthner 2016 ⁵ , Scherthner 2016a ⁵
Zmiana zawartości HbA _{1c}	+**	-	+	+	Jurišić-Eržen 2016 ⁵ , Jurišić-Eržen 2016a ⁵ , Zinman 2015, Scherthner 2016 ⁵ , Scherthner 2016a ⁵
Zmiana stężenia FPG	-	-	+	+	Scherthner 2016 ⁵ , Scherthner 2016a ⁵
Kontrola masy ciała					
Zmiana masy ciała	-	-	+	+	Zinman 2015, Jurišić-Eržen 2016 ⁵ , Jurišić-Eržen 2016a ⁵ ; Scherthner 2016 ⁵ , Scherthner 2016a ⁵ , Neeland 2016b
Inne mierniki otyłości i otłuszczenia ciała	-	-	+	+	Zinman 2015, Neeland 2016 ⁵
Kontrola ciśnienia tętniczego krwi					
Dodanie leku hipotensyjnego	+	-	-	-	Zinman 2015
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi	-	-	+*	+*	Zinman 2015, ■
Zmiana częstości rytmu serca	-	-	+*	+*	Zinman 2015, ■
Kontrola stężenia lipidów					
Dodanie leku hipolipemizującego	+	-	-	-	Zinman 2015
Zmiana stężenia cholesterolu we krwi	-	-	+*	+*	Zinman 2015, ■
Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej					
Dodanie leku przeciwzakrzepowego	+	-	-	-	Zinman 2015
Utrzymanie czynności nerek					
Zmiana wartości eGFR	-	-	+	+	Wanner 2016
Zmiana stężenia kwasu moczowego	-	-	+*	+*	Zinman 2015

_____;

- * wyniki przedstawione wyłącznie w postaci graficznej (wykres), brak dokładnych danych liczbowych ;
- ** brak testu istotności statystycznej różnicy międzygrupowej (i brak możliwości jej przeprowadzenia z powodu braku miar rozrzutu);
- † analiza dodatkowa, nie zdefiniowana w protokole badania (*post-hoc*);
- § doniesienie konferencyjne.

Czas leczenia i obserwacji

Średnie i mediany czasu leczenia i obserwacji w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, wyznaczone po zakończeniu badania, zestawiono w tabeli poniżej. Parametry te były zbliżone w grupach leczonych empagliflozyną i grupie kontrolnej.

Tabela 18. Przeciętny okres leczenia i obserwacji w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*.

Okres		EMPA	STD+PBO
Okres leczenia, [lata]	mediana (IQR)	2,6 (2,0 – 3,4)	2,6 (1,8 – 3,4)
	średnia	2,6	2,5
			2,6 (bd.)
Okres obserwacji [lata]	mediana (IQR)	3,2 (2,2 – 3,6)	3,1 (2,2 – 3,5)
	średnia	3,0	2,9
			3,1 (bd.)

W momencie analizy wyników (*Zinman 2015*) mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 roku (w tym mediana czasu leczenia: 2,6 lat); okres leczenia i obserwacji był zbliżony w grupach EMPA i STD+PBO. Badanie *EMPA-REG OUTCOME* zostało, zgodnie z protokołem, ukończone po wystąpieniu liczby zdarzeń wystarczającej do przeprowadzenia analizy statystycznej z wysoką mocą, co oznacza, że okres obserwacji był wystarczający do przeprowadzenia ostatecznej oceny efektywności klinicznej terapii.

Ocenę wybranych punktów końcowych (czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego – poziom glikemii, masa ciała, ciśnienie tętnicze) przeprowadzano kilkakrotnie, z wyodrębnieniem obserwacji krótko- (12 tyg.), średnio- (52 tyg.) i długoterminowej (ostatnia wizyta – 30 dni po planowym ukończeniu leczenia).

W ocenie punktów końcowych typu „czas-do-zdarzenia” (w tym pierwszo- i podstawowy drugorzędowy punkt końcowy, zdarzenia sercowo-naczyniowe, zdarzenia związane z niewydolnością serca i zdarzenia mikronaczyniowe – czas do pierwszego zdarzenia) obserwacje chorych, u których dany punkt końcowy nie wystąpił w trakcie obserwacji w badaniu cenzorowano w dniu ukończenia udziału w badaniu przez danego pacjenta.

Prezentacja wyników w analizie własnej

W analizie własnej, dla każdej wyodrębnionej grupy punktów końcowych, wyniki badania *EMPA-REG OUTCOME* zaprezentowano w następującym układzie, wg porównywanych grup i zbiorów danych:

- EMPA vs STD+PBO
 - wyniki w populacji mITT
 - wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną
- EMPA-10 vs STD+PBO
 - wyniki w populacji mITT
 - wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną
- EMPA-25 vs STD+PBO
 - wyniki w populacji mITT
 - wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.

Uwzględnienie danego porównania lub zbioru danych było uwarunkowane dostępnością poszukiwanych wyników w źródłach włączonych do przeglądu systematycznego. W pierwszej kolejności, poszukiwano danych dla populacji mITT oraz podgrup wyróżnionych na podstawie wcześniejszego leczenia insuliną w opublikowanych materiałach (publikacjach dotyczących badania oraz załącznikach do nich). W przypadku braku takich informacji, poszukiwano brakujących danych w dostępnych abstraktach z doniesień konferencyjnych dotyczących uwzględnionego badania. W ostateczności, gdy inne źródła danych nie były dostępne, korzystano z pełnego raportu odnośnie badania (CRT) dostarczonego przez producenta leku – z uwagi na obszerną ilość danych w tym opracowaniu, prezentowano tylko najważniejsze wyniki.

Dla porównania oraz zilustrowania siły znaczenia czynnika wcześniejszego nieleczenia/leczenia insuliną dla ocenianego punktu końcowego, jednocześnie z wynikami uzyskanymi w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną (populacja wnioskowana) każdorazowo prezentowano również wyniki uzyskane w komplementarnej subpopulacji chorych leczonych insuliną.

Ponadto zakres danych odnoszących się do głównego celu badania, tj. oceny wpływu stosowania empagliflozyny na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, poszerzono o wyniki:

- analizy w wyodrębnionych podgrupach na podstawie charakterystyk wyjściowych (poza wspomnianymi wcześniej subpopulacjami wyodrębnionymi ze względu na wcześniejsze leczenie insuliną), przeprowadzonej przez autorów badania,

- analizy wrażliwości przeprowadzonej przez autorów badania, uwzględniającej różnie zdefiniowaną populację docelową (w odróżnieniu od mITT, dla której wykonywano główną analizę).

3.4.1. Zgon (śmiertelność całkowita)

W opublikowanej analizie śmiertelności w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* uwzględniano wszystkie zgony, jakie wystąpiły w całym okresie leczenia i obserwacji, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita). Wyniki zostały wyrażone w wartości hazardu względnego (HR) i bezwzględnej różnicy częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolat (*Rate difference*) w analizie EMPA vs STD+PBO oraz jako HR w analizach z rozbiciem na dawki empagliflozyny (EMPA-10 vs STD+PBO; EMPA-25 vs STD+PBO). Ponadto wyniki analizy śmiertelności przeprowadzone z wyodrębnieniem subpopulacji pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną zidentyfikowano w doniesieniach konferencyjnych (abstrakt konferencyjny *Jurišić-Eržen 2016*) oraz CTR.

3.4.1.1. EMPA vs STD+PBO

Wyniki w populacji mITT

Częstość zgonów w łącznej grupie pacjentów leczonych empagliflozyną oraz w grupie kontrolnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		HR (95% CI)	IRD ‡ (95% CI)
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y		
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	269 (5,7)	19,4	194 (8,3)	28,6	0,68 (0,57; 0,82) NNT = 39† p < 0,001	-9,1 (-13,8; -4,5) p < 0,001

pt-y – liczba osobolat (ang. *patient-year*);

† wartość obliczona przez autorów badania, przy założeniu rozkładu wykładniczego;

‡ różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolat (n/1000 osobolat), ang. *incidence rate difference*.

W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* leczenie empagliflozyną związane było z niższą śmiertelnością całkowitą w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie terapii standardowej (5,7 vs 8,3%). W grupie pacjentów przyjmujących empagliflozynę uzyskano istotne statystycznie (p < 0,001) zmniejszenie ryzyka zgonu o 32% względem terapii standardowej; HR = 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82). Wartość NNT wskazuje, że zastosowanie empagliflozyny zamiast placebo u 39 chorych w okresie około 3 lat pozwala na uniknięcie jednego dodatkowego przypadku zgonu.

Tabela 21. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-10	STD+PBO	HR (95% CI)
	N = 2345	N = 2333	
	n (%)	n (%)	
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	137 (5,8)	194 (8,3)	0,70 (0,56; 0,87) NNT = 41† p = 0,001

† wartość obliczona przez autorów badania, przy założeniu rozkładu wykładniczego.

Wyniki analizy śmiertelności całkowitej przeprowadzonej z wyodrębnieniem grupy chorych leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg były spójne z wynikiem głównego porównania, przeprowadzonego dla łącznej grupy leczonej empagliflozyną. Leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg dziennie związane było z niższą śmiertelnością całkowitą w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie terapii standardowej (5,8% vs 8,3%). W grupie pacjentów przyjmujących empagliflozynę 10 mg uzyskano istotnie statystycznie (p = 0,001) zmniejszenie ryzyka zgonu o 30% względem terapii standardowej; HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87). Wartość NNT wskazuje, że zastosowanie empagliflozyny zamiast placebo u 41 chorych w okresie około 3 lat pozwala na uniknięcie jednego dodatkowego przypadku zgonu.

Powyższe wyniki uzyskano pomimo zmniejszenia mocy statystycznej w wyniku uwzględnienia tylko połowy ogółu chorych leczonych empagliflozyną.

Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną

Wyniki analizy śmiertelności (zgony, bez względu na przyczynę) przeprowadzonej w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio insuliną przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA-10 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI) [€]
	N	n (%) [€]	N	n (%) [€]	
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	1213	██████	1198	██████	██████
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	1132	██████	1135	██████	██████

€ dane niepublikowane (██████)

Wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów nieleczonych insuliną były spójne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej (mITT)

[Redacted text block]

3.4.1.3. EMPA-25 vs STD+PBO

Wyniki w populacji mITT

Częstość zgonów w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną wiennej dawce 25 mg oraz w grupie kontrolnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-25 N = 2342 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	HR (95% CI)
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	132 (5,6)	194 (8,3)	0,67 (0,54; 0,83) NNT = 38† p < 0,001

† wartość obliczona przez autorów badania, przy założeniu rozkładu wykładniczego

Wyniki analizy śmiertelności całkowitej przeprowadzonej z wyodrębnieniem grupy chorych leczonych empagliflozyną w dawce 25 mg były spójne z wynikiem głównego porównania, przeprowadzonego dla łącznej grupy lezonej empagliflozyną. Leczenie empagliflozyną w dawce 25 mg dziennie związane było z niższą śmiertelnością całkowitą w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie terapii standardowej (5,6 vs 8,3%). W grupie pacjentów przyjmujących empagliflozynę 25 mg uzyskano istotne statystycznie (p < 0,001) zmniejszenie ryzyka zgonu o 33% względem terapii standardowej; HR = 0,67 (95% CI: 0,54; 0,83). Wartość NNT wskazuje, że zastosowanie empagliflozyny zamiast placebo u 38 chorych w okresie około 3 lat pozwala na uniknięcie jednego dodatkowego przypadku zgonu.

zdarzeń sercowo-naczyniowych – zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu (3P-MACE); wystąpienie jednego z czterech poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych - zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, udaru mózgu lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; a także występowanie poszczególnych zdarzeń analizowanych odrębnie: zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca (zawałów śmiertelnych i niezakończonych zgonem, zawałów niezakończonych zgonem oraz zawałów niemych), hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, konieczności przeprowadzenia zabiegu angioplastyki naczyń wieńcowych, udaru mózgu (udarów śmiertelnych i niezakończonych zgonem i udarów mózgu niezakończonych zgonem) oraz przemijających napadów niedokrwiennych. W subpopulacji chorych nieleczonych insuliną oceniono wynik pierwszorzędowy (3P-MACE), podstawowy wynik drugorzędowy (4P-MACE), zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca i udar mózgu; dane dotyczące subpopulacji chorych nieleczonych insuliną zostały uzupełnione na podstawie CTR.

Wyniki zostały wyrażone w wartości HR, a dla porównania EMPA vs STD+PBO w populacji mITT autorzy badania podali również różnicę częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (IRD, *incidence rate difference*) dla punktu końcowego 3P-MACE i zgonu sercowo-naczyniowego.

3.4.2.1. EMPA vs STD+PBO

Wyniki w populacji mITT

Częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w łącznej grupie pacjentów leczonych empagliflozyną oraz w grupie kontrolnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		HR (95% CI), p [^]	IRD [§] (95% CI)
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y		
Pierwszorzędowy i podstawowy drugorzędowy punkt końcowy badania						
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					0,86 (0,74; 0,99)*; non-inferiority: p < 0,001 superiority: p = 0,04	-6,5 (-12,6; -0,4) p = 0,04
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE) [§]	490 (10,5)	37,4	282 (12,1)	43,9		
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					0,89 (0,78; 1,01); non-inferiority: p < 0,001 superiority: p = 0,08	-6,1* (bd.)
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE) [§]	599 (12,8)	46,4	333 (14,3)	52,5		
Inne punkty końcowe ocenione w kategorii wyników sercowo-naczyniowych						

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		HR (95% CI), p [^]	IRD [‡] (95% CI)
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y		
Zgon sercowo-naczyniowy ^{3P,4P}	172 (3,7)	12,4	137 (5,9)	20,2	0,62 (0,49; 0,77) p < 0,001	-7,7 (-11,6; -3,9) p < 0,001
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	223 (4,8)	16,8	126 (5,4)	19,3	0,87 (0,70; 1,09) p = 0,23	-2,5* (bd.)
Zawał serca niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawałów niemych ^{3P,4P}	213 (4,5)	16,0	121 (5,2)	18,5	0,87 (0,70; 1,09) p = 0,22	-2,5* (bd.)
Niemy zawał serca [†]	38 (1,6)	7,0	15 (1,2)	5,4	1,28 (0,70; 2,33) p = 0,42	1,6* (bd.)
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej ^{4P}	133 (2,8)	10,0	66 (2,8)	10,0	0,99 (0,74; 1,34) p = 0,97	0,0* (bd.)
Angioplastyka naczyń wieńcowych	329 (7,0)	25,1	186 (8,0)	29,1	0,86 (0,72; 1,04) p = 0,11	-4,0* (bd.)
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	164 (3,5)	12,3	69 (3,0)	10,5	1,18 (0,89; 1,56) p = 0,26	1,8* (bd.)
Udar mózgu niezakończony zgonem ^{3P,4P}	150 (3,2)	11,2	60 (2,6)	9,1	1,24 (0,92; 1,67) p = 0,16	2,1* (bd.)
Przemijający napad niedokrwieny	39 (0,8)	2,9	23 (1,0)	3,5	0,85 (0,51; 1,42) p = 0,54	-0,6* (bd.)

pt-y – liczba osobolat (ang. *patient-year*);

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

‡ różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolat (n/1000 osobolat), ang. *incidence rate difference*;

^ wynik testu jednostronnego dla hipotez *non-inferiority* i obustronnego dla hipotez *superiority*;

§ hipotezy testowane hierarchicznie, w kolejności: non-inferiority w I-rzędowym punkcie końcowym (3P-MACE) -> non-inferiority w podstawowym II-rzędowym punkcie końcowym (4P-MACE) -> superiority w I-rzędowym punkcie końcowym (3P-MACE) -> superiority w podstawowym II-rzędowym punkcie końcowym (4P-MACE); każda kolejna hipoteza mogła zostać poddana testowi pod warunkiem uzyskania przyjętego poziomu istotności w teście hipotezy poprzedzającej;

• 95,02% CI;

† częstość występowania niemego zawału serca zbadano w subpopulacji 2378 pacjentów w grupie EPA i 1211 pacjentów w grupie STD+PBO (oceny tego punktu końcowego nie wykonywano u pacjentów, u których niemy zawał serca stwierdzono w wyjściowym elektrokardiogramie, z określonymi zaburzeniami układu bódźcowo-przewodzącego, u których nie dokonano pomiaru EKG poza pomiarem wyjściowym, oraz u których pomiaru dokonano jedynie po wystąpieniu świeżego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych lub zakrzepicy stentu);

^{3P} składowa złożonego punktu końcowego 3P-MACE;

^{4P} składowa złożonego punktu końcowego 4P-MACE.

W zakresie wyników sercowo-naczyniowych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* wykazano, że w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą ChUSN, w przeciętnie (mediana) 3,1-letnim okresie obserwacji, leczenie empagliflozyną związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu) oraz analizowanego odrębnie zgonu sercowo-naczyniowego, przy braku istotnych różnic w przypadku ryzyka poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE (zdarzenie 3P-MACE lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) oraz pozostałych ocenianych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Osiągnięty został zarówno pierwszorzędowy (zmniejszenie ryzyka 3P-MACE – potwierdzona hipoteza *non-inferiority*, a następnie *superiority* względem grupy kontrolnej – wykazane bezpieczeństwo oraz dodatkowa korzyść

w skuteczności sercowo-naczyniowej) jak i podstawowy drugorzędowy punkt końcowy badania (potwierdzona hipoteza *non-inferiority* – wykazane bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe).

Stosowanie empagliflozyny związane było z istotnym statystycznie ($p = 0,04$) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu) o 14% względem terapii standardowej; HR = 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99). Z analizy różnic w zakresie wyników składowych można wnioskować, że do końcowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego 3P-MACE przyczyniła się głównie redukcja ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego (istotna statystycznie, znaczna różnica na korzyść empagliflozyny) oraz, w mniejszym stopniu, zmniejszenie ryzyka zawału niezakończony zgonem (nieistotna statystycznie różnica na korzyść empagliflozyny), natomiast składowa częstość udarów niezakończony zgonem wpływała na osłabienie końcowego efektu (nieistotna statystycznie różnica na niekorzyść empagliflozyny). Należy jednak zaznaczyć, że w wyniku dodatkowej analizy danych z badania, wykazano, że na różnicę w częstości występowania udarów mózgu wpłynęły głównie zdarzenia występujące po przyjęciu ostatniej dawki terapii w badaniu: w całej populacji odnotowano 164/4687 vs 69/2333 (EMPA vs PBO) zdarzeń udaru (zarówno zakończony, jak i nie zakończony zgonem), HR = 1,18 (95% CI: 0,89; 1,56), natomiast po wykluczeniu zdarzeń odnotowanych > 30 dni od ostatniej dawki leku, oraz wykluczeniu chorych z < 30 dniami ekspozycji na lek (kumulatywnie), częstość zdarzeń udaru odnotowano u 141/4607 vs 66/2308 osób, HR = 1,04 (0,78; 1,40), EMPA vs PBO (dane z prezentacji *Inzucchi 2015*, dostępnej na stronach organizacji EASD). Z uwagi na to, należy uznać, że najprawdopodobniej empagliflozyna nie była przyczyną wzrostu częstości występowania udarów w porównaniu do grupy stosującej leczenia standardowe.

Zdarzenia zdefiniowane jako 4P-MACE (zdarzenie 3P-MACE lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) występowały z mniejszą częstością w grupie empagliflozyny niż kontrolnej (12,8% vs 14,3%), jednak odnotowane zmniejszenie ryzyka o 11% nie osiągnęło granicy istotności statystycznej; HR = 0,89 (95% CI: 0,78; 1,01), $p = 0,08$. Potwierdzono natomiast, zgodnie z planem testowania hipotez określonym w protokole badania, że stosowanie empagliflozyny nie powoduje zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzenia 4P-MACE w porównaniu z terapią standardową ($p < 0,001$ w teście hipotezy *non-inferiority*). Z analizy różnic w zakresie wyników składowych można wnioskować, że na końcową względną redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia 4P-MACE główny wpływ w kierunku korzyści empagliflozyny miała redukcja ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego (istotna statystycznie, znaczna różnica na korzyść empagliflozyny) oraz, w mniejszym stopniu, zmniejszenie ryzyka zawału niezakończony zgonem (nieistotna statystycznie różnica na korzyść empagliflozyny), a na osłabienie końcowego efektu wpłynął brak redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersio-

wej (ryzyko względne bliskie jedności) oraz nieznaczne zwiększenie częstości udarów niezakończonych zgonem (nieistotna statystycznie różnica na niekorzyść empagliflozyny).

Zdefiniowana w protokole badania, odrębna analiza występowania poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazała znaczące i statystycznie istotne ($p < 0,001$) zmniejszenie ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego. U pacjentów stosujących empagliflozynę ryzyko tego zdarzenia było o 38% niższe od ryzyka związanego ze stosowaniem wyłącznie standardowego leczenia hipoglikemizującego; HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,77), $p < 0,001$.

W tabeli poniżej przedstawiono rozkład częstości zgonów sercowo-naczyniowych, odnotowanych w grupach EMPA i STD+PBO, w podziale na poszczególne kategorie zgonów.

Tabela 26. Zgony sercowo-naczyniowe w rozbiciu na kategorie; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Zgon sercowo-naczyniowy: kategorie	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)
Nagły zgon sercowy	53 (1,1)	38 (1,6)
Pogorszenie niewydolności serca	11 (0,2)	19 (0,8)
Świeży zawał serca	15 (0,3)	11 (0,5)
Udar mózgu	16 (0,3)	11 (0,5)
Wstrząs kardiogeny	3 (0,1)	3 (0,1)
Inny zgon sercowo-naczyniowy	74 (1,6)	55 (2,4)

Niższą częstość zgonów w grupie chorych leczonych empagliflozyną obserwowano w każdej z wyodrębnionych kategorii zgonu sercowo-naczyniowego, co potwierdza, że skuteczność ocenianego leku w redukcji ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego jest wykazana wiarygodnie i nie jest ograniczona do zgonów o specyficznej etiologii.

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń sercowo-naczyniowych ocenionych w badaniu EMPA-REG OUTCOME, w grupie leczonych empagliflozyną obserwowano zmniejszenie ryzyka zawału serca (z wyłączeniem zawału niemego), zawału serca niezakończonego zgonem (z wyłączeniem zawału niemego), angioplastyki naczyń wieńcowych oraz przemijającego napadu niedokrwiennego. Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej występowała z praktycznie równą częstością w obu grupach badania, a zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzenia u chorych leczonych empagliflozyną odnotowano w odniesieniu do niemych zawałów serca, udarów mózgu oraz udarów mózgu niezakończonych zgonem. Żadna z omówionych różnic nie była istotna statystycznie.

Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną

Ocenę ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych z wyodrębnieniem subpopulacji chorych, którzy przed włączeniem do badania nie byli leczeni insuliną, przeprowadzono dla pięciu punktów końcowych: 3P-MACE, 4P-MACE, zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca i udaru mózgu. Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano dane zdarzenie oraz wyniki analizy porównawczej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	2435	225 (9,2*)	1198	140 (11,7*)	
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	2435		1198		
Zgon sercowo-naczyniowy	2435	79 (3,2*)	1198	63 (5,3*)	
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	2435		1198		
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	2435		1198		
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	2252	265 (11,8*)	1135	142 (12,5*)	
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	2252		1135		
Zgon sercowo-naczyniowy	2252	93 (4,1*)	1135	74 (6,5*)	

3.4.2.2. EMPA-10 vs STD+PBO

Wyniki w populacji MITT

Częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną wiennej dawce 10 mg oraz w grupie kontrolnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-10 N = 2345 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	HR (95% CI)
Pierwszorzędowy i podstawowy drugorzędowy punkt końcowy badania			
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>			
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	243 (10,4)	282 (12,1)	0,85 (0,72; 1,01), p = 0,07
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>			
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	300 (12,8)	333 (14,3)	0,89 (0,76; 1,04), p = 0,15
Inne punkty końcowe ocenione w kategorii wyników sercowo-naczyniowych			
Zgon sercowo-naczyniowy ^{3P,4P}	90 (3,8)	137 (5,9)	0,65 (0,50; 0,85), p = 0,002
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	101 (4,3)	126 (5,4)	0,79 (0,61; 1,03), p = 0,09
Zawał serca niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawałów niemych ^{3P,4P}	96 (4,1)	121 (5,2)	0,79 (0,60; 1,03), p = 0,08
Niemy zawał serca†	19 (1,6)	15 (1,2)	1,32 (0,67; 2,60), p = 0,42
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej ^{4P}	69 (2,9)	66 (2,8)	1,03 (0,74; 1,45), p = 0,85
Angioplastyka naczyń wieńcowych	154 (6,6)	186 (8,0)	0,81 (0,65; 1,00), p = 0,05
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	85 (3,6)	69 (3,0)	1,22 (0,89; 1,68), p = 0,21
Udar mózgu niezakończony zgonem ^{3P,4P}	77 (3,3)	60 (2,6)	1,27 (0,91; 1,79), p = 0,16
Przemijający napad niedokrwienności	19 (0,8)	23 (1,0)	0,83 (0,45; 1,53), p = 0,56

† częstość występowania niemego zawału serca zbadano w subpopulacji 1211 pacjentów w grupie STD+PBO i 1174 pacjentów w grupie EMPA-10;

^{3P} składowa złożonego punktu końcowego 3P-MACE;

^{4P} składowa złożonego punktu końcowego 4P-MACE.

Wyniki analizy ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przeprowadzonej z wyodrębnieniem grupy chorych leczonych empagliflozyną wiennej dawce 10 mg były spójne z wynikiem głównego porównania, przeprowadzonego dla łącznej grupy leczonej empagliflozyną. W grupie leczonej empagliflozyną 10 mg obserwowano niższe ryzyko wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE,

poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE, zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca (z wyłączeniem zawału niemego), zawału serca niezakończonym zgonem (z wyłączeniem zawału niemego), angioplastyki naczyń wieńcowych oraz przemijającego napadu niedokrwienego. Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej występowała ze zbliżoną częstością w obu grupach badania, a zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzenia u chorych leczonych empagliflozyną odnotowano w odniesieniu do niemych zawałów serca, udarów mózgu oraz udarów mózgu niezakończonych zgonem.

Istotną statystycznie przewagę empagliflozyny 10 mg nad leczeniem standardowym odnotowano w redukcji ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego; HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,85), p = 0,002. Podobnie jak w analizie głównej, na całościową redukcję ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego w grupie empagliflozyny złożyło się zmniejszenie częstości zgonów z każdej z wyodrębnionych przyczyn (patrz: tabela poniżej).

Tabela 29. Zgony sercowo-naczyniowe w rozbiciu na kategorie; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Zgon sercowo-naczyniowy: kategorie	EMPA-10 N = 2345 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)
Nagły zgon sercowy	30 (1,3)	38 (1,6)
Pogorszenie niewydolności serca	7 (0,3)	19 (0,8)
Świeży zawał serca	6 (0,3)	11 (0,5)
Udar mózgu	9 (0,4)	11 (0,5)
Wstrząs kardiogeny	1 (< 0,1)	3 (0,1)
Inny zgon sercowo-naczyniowy	37 (1,6)	55 (2,4)

Wartości względnego ryzyka (HR) wystąpienia pozostałych sercowo-naczyniowych punktów końcowych w porównaniu EMPA-10 vs STD+PBO były zbliżone do uzyskanych w porównaniu EMPA vs STD+PBO, ale nie spełniły kryterium istotności statystycznej różnic. Należy mieć na uwadze, że ze względu na uwzględnienie tylko połowy grupy chorych leczonych empagliflozyną, porównanie EMPA-10 vs STD+PBO charakteryzuje się zmniejszoną mocą statystyczną w porównaniu z analizą główną (tj. EMPA vs STD+PBO w populacji MITT).

Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną

Ocenę ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych dla dawki EMPA 10 mg, z wyodrębnieniem subpopulacji chorych, którzy przed włączeniem do badania nie byli leczeni insuliną, przeprowadzono dla pięciu

punktów końcowych: 3P-MACE, 4P-MACE, zgon sercowo-naczyniowy, zawału serca i udaru mózgu. Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano dane zdarzenie oraz wyniki analizy porównawczej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI) [£]
	N	n (%) [£]	N	n (%) [£]	
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	1213	██████	1198	██████	██████
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	1213	██████	1198	██████	██████
Zgon sercowo-naczyniowy	1213	██████	1198	██████	██████
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	1213	██████	1198	██████	██████
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	1213	██████	1198	██████	██████
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	1132	██████	1135	██████	██████
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	1132	██████	1135	██████	██████
Zgon sercowo-naczyniowy	1132	██████	1135	██████	██████
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	1132	██████	1135	██████	██████
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	1132	██████	1135	██████	██████

Punkt końcowy	EMPA-25	STD+PBO	HR (95% CI)
	N = 2342	N = 2333	
	n (%)	n (%)	
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	122 (5,2)	126 (5,4)	0,95 (0,74; 1,22), p = 0,71
Zawał serca niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawałów niemych ^{3P,4P}	117 (5,0)	121 (5,2)	0,95 (0,74;1,23), p = 0,71
Niemy zawał serca [†]	19 (1,6)	15 (1,2)	1,24 (0,63; 2,45), p = 0,53
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej ^{4P}	64 (2,7)	66 (2,8)	0,96 (0,68; 1,35), p = 0,80
Angioplastyka naczyń wieńcowych	175 (7,5)	186 (8,0)	0,92 (0,75; 1,13), p = 0,42
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	79 (3,4)	69 (3,0)	1,13 (0,82; 1,56), p = 0,46
Udar mózgu niezakończony zgonem ^{3P,4P}	73 (3,1)	60 (2,6)	1,20 (0,85; 1,69), p = 0,30
Przemijający napad niedokrwienności	20 (0,9)	23 (1,0)	0,87 (0,48; 1,58), p = 0,64

[†] częstość występowania niemego zawału serca zbadano w subpopulacji 1211 pacjentów w grupie STD+PBO i 1204 pacjentów w grupie EMPA-25;

^{3P} składowa złożonego punktu końcowego 3P-MACE;

^{4P} składowa złożonego punktu końcowego 4P-MACE.

Wyniki analizy śmiertelności całkowitej przeprowadzonej z wyodrębnieniem grupy chorych leczonych empagliflozyną w dawce 25 mg były spójne z wynikiem głównego porównania, przeprowadzonego dla łącznej grupy leczonej empagliflozyną. W grupie leczonej empagliflozyną 25 mg obserwowano niższe ryzyko wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE, poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE, zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca (z wyłączeniem zawału niemego), zawału serca niezakończonego zgonem (z wyłączeniem zawału niemego), angioplastyki naczyń wieńcowych, przemijającego napadu niedokrwienności oraz hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzenia u chorych leczonych empagliflozyną odnotowano w odniesieniu do niemych zawałów serca, udarów mózgu oraz udarów mózgu niezakończonych zgonem, przy czym wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Istotną statystycznie przewagę empagliflozyny 25 mg nad leczeniem standardowym odnotowano w redukcji ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego; HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,77), p < 0,001. Podobnie jak w analizie głównej, na całościową redukcję ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego w grupie empagliflozyny złożyło się zmniejszenie częstości zgonów z każdej z wyodrębnionych przyczyn (patrz: tabela poniżej).

Tabela 32. Zgony sercowo-naczyniowe w rozbiciu na kategorie; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Zgon sercowo-naczyniowy: kategorie	EMPA-25	STD+PBO
	N = 2342 n (%)	N = 2333 n (%)
Nagły zgon sercowy	23 (1,0)	38 (1,6)
Pogorszenie niewydolności serca	4 (0,2)	19 (0,8)
Świeży zawał serca	9 (0,4)	11 (0,5)
Udar mózgu	7 (0,3)	11 (0,5)
Wstrząs kardiogeny	2 (0,1)	3 (0,1)
Inny zgon sercowo-naczyniowy	37 (1,6)	55 (2,4)

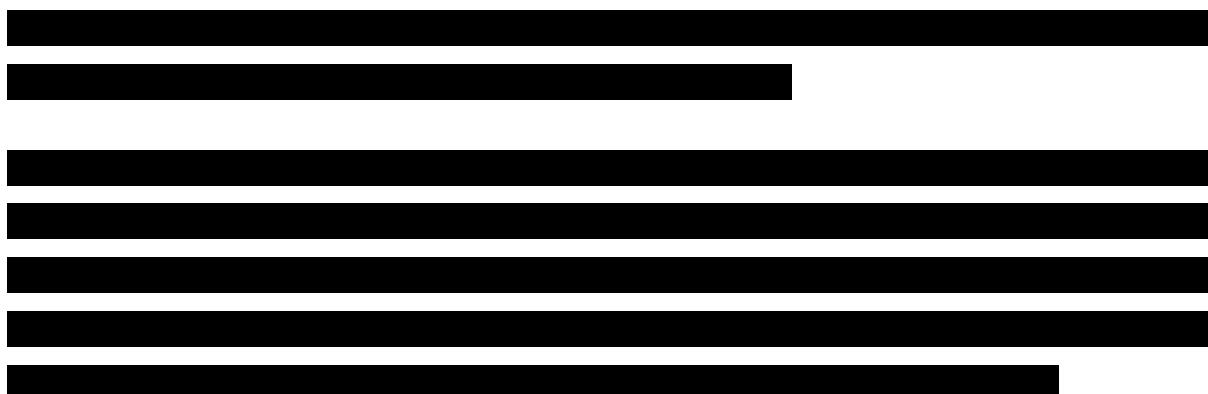
Wartości względnego ryzyka (HR) wystąpienia pozostałych sercowo-naczyniowych punktów końcowych w porównaniu EMPA-25 vs STD+PBO były zbliżone do uzyskanych w porównaniu EMPA vs STD+PBO, ale nie spełniły kryterium istotności statystycznej różnic. Należy mieć na uwadze, że ze względu na uwzględnienie tylko połowy grupy chorych leczonych empagliflozyną, porównanie EMPA-25 vs STD+placebo charakteryzuje się zmniejszoną mocą statystyczną w porównaniu z analizą główną (tj. EMPA vs STD+placebo w populacji mITT).

Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną

Ocenę ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych z wyodrębnieniem subpopulacji chorych, którzy przed włączeniem do badania nie byli leczeni insuliną, w przypadku dawki EMPA 25 mg przeprowadzono dla pięciu punktów końcowych: 3P-MACE, 4P-MACE, zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca i udaru. Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano dane zdarzenie oraz wyniki analizy porównawczej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-25 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-25		STD+PBO		HR (95% CI) ^E
	N	n (%) ^E	N	n (%) ^E	
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	1222	██████	1198	██████	██████
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej	1222	██████	1198	██████	██████



3.4.2.4. Wyniki analizy w wyodrębnionych podgrupach chorych

Analizę subpopulacji dla wyników sercowo-naczyniowych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* opublikowano dla pierwszorzędnego punktu końcowego 3P-MACE (zgodnie z protokołem) oraz dla zgonu sercowo-naczyniowego (*post-hoc*). Podgrupy analizowano w ramach populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku testowanego w badaniu (tabletkę empagliflozyny lub placebo).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki pełnej analizy podgrup dla pierwszorzędnego punktu końcowego 3P-MACE, przeprowadzonej przez autorów badania *EMPA-REG OUTCOMES*. Wyniki przedstawiono w postaci względnego hazardu dla każdej z wyodrębnionych podgrup oraz wartości p dla badanych interakcji pomiędzy testowanym leczeniem a czynnikiem różnicującym pacjentów na badane podgrupy.

Interpretując wyniki w podgrupach należy mieć na uwadze zmniejszenie mocy statystycznej, odpowiednio do zmniejszonej liczebności rozpatrywanych subpopulacji względem populacji mITT.

Tabela 34. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – pełna analiza subpopulacji dla punktu końcowego 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
Wszyscy pacjenci (mITT)	4687	490 (10,5)	2333	282 (12,1)	0,86 (0,74; 0,99)
Wiek (p = 0,01)					
< 65 lat	2596	251 (9,7)	1297	121 (9,3)	1,04 (0,84; 1,29)
≥65 lat	2091	239 (11,4)	1036	161 (15,5)	0,71 (0,59; 0,87)
Płeć (p = 0,81)					
Mężczyźni	3336	367 (11)	1680	212 (12,6)	0,87 (0,73; 1,02)
Kobiety	1351	123 (9,1)	653	70 (10,7)	0,83 (0,62; 1,11)

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
Rasa (p = 0,09)					
Biała	3403	366 (10,8)	1678	205 (12,2)	0,88 (0,74; 1,04)
Azjatycka	1006	79 (7,9)	511	58 (11,4)	0,68 (0,48; 0,95)
Czarna/Afroamerykanie	237	39 (16,5)	120	14 (11,7)	1,48 (0,80; 2,72)
Grupa etniczna (p = 0,07)					
Pochodzenie hiszpańskie/Latynoamerykanie	847	70 (8,3)	418	52 (12,4)	0,63 (0,44; 0,90)
Inne	3835	420 (11)	1912	230 (12)	0,91 (0,77; 1,07)
Region (p = 0,13)					
Europa	1926	226 (11,7)	959	112 (11,7)	1,02 (0,81; 1,28)
Ameryka Północna	932	114 (12,2)	462	63 (13,6)	0,89 (0,65; 1,21)
Ameryka Łacińska	721	53 (7,4)	360	43 (11,9)	0,58 (0,39; 0,86)
Afryka	211	26 (12,3)	102	14 (13,7)	0,86 (0,45; 1,65)
Azja	897	71 (7,9)	450	50 (11,1)	0,70 (0,49; 1,01)
Zawartość hemoglobiny glikowanej (p = 0,01)					
< 8,5%	3212	322 (10)	1607	209 (13)	0,76 (0,64; 0,90)
≥8,5%	1475	168 (11,4)	726	73 (10,1)	1,14 (0,86; 1,50)
BMI (p = 0,06)					
< 30 kg/m ²	2279	225 (9,9)	1120	148 (13,2)	0,74 (0,60; 0,91)
≥30 kg/m ²	2408	265 (11)	1213	134 (11)	0,98 (0,80; 1,21)
Kontrola ciśnienia tętniczego krwi (p = 0,65)					
SBP ≥140 mmHg i/lub DBP ≥90 mmHg	1780	214 (12)	934	131 (14)	0,83 (0,66; 1,03)
SBP < 140 mmHg i DBP < 90 mmHg	2907	276 (9,5)	1399	151 (10,8)	0,89 (0,73; 1,08)
Wartość eGFR (p = 0,20)					
≥90 ml/min/1,73 m ²	1050	102 (9,7)	488	44 (9)	1,10 (0,77; 1,57)
60 to < 90 ml/min/1,73 m ²	2425	212 (8,7)	1238	139 (11,2)	0,76 (0,61; 0,94)
< 60 ml/min/1,73 m ²	1212	176 (14,5)	607	99 (16,3)	0,88 (0,69; 1,13)
Wskaźnik albumina/kreatynina (p = 0,40)					
< 30 mg/g	2789	241 (8,6)	1382	134 (9,7)	0,89 (0,72; 1,10)
30 do 300 mg/g	1338	158 (11,8)	675	90 (13,3)	0,89 (0,69; 1,16)

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
>300 mg/g	509	86 (16,9)	260	58 (22,3)	0,69 (0,49; 0,96)
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (p = 0,53)					
Wyłącznie choroba naczyniowa mózgu	635	65 (10,2)	325	29 (8,9)	1,15 (0,74; 1,78)
Wyłącznie choroba naczyń wieńcowych	2732	261 (9,6)	1340	152 (11,3)	0,83 (0,68; 1,02)
Wyłącznie choroba naczyń obwodowych	412	25 (6,1)	191	12 (6,3)	0,94 (0,47; 1,88)
Obecność czynników z 2 lub 3 kategorii wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	878	137 (15,6)	451	87 (19,3)	0,79 (0,61; 1,04)
Stosowane leki hipoglikemizujące: metformina (p = 0,14)					
Nie	1228	146 (11,9)	599	93 (15,5)	0,72 (0,56; 0,94)
Tak	3459	344 (9,9)	1734	189 (10,9)	0,92 (0,77; 1,10)
Stosowane leki hipoglikemizujące: pochodna sulfonilomocznika (p = 0,83)					
Nie	2673	295 (11)	1341	173 (12,9)	0,85 (0,70; 1,02)
Tak	2014	195 (9,7)	992	109 (11)	0,87 (0,69; 1,11)
Stosowane leki hipoglikemizujące: insulina (p = 0,28)					
Nie	2435	225 (9,2)	1198	140 (11,7)	0,79 (0,64; 0,97)
Tak	2252	265 (11,8)	1135	142 (12,5)	0,93 (0,75; 1,13)
Stosowane leki hipoglikemizujące: antagonisty PPAR-γ (p = 0,44)					
Nie	4489	467 (10,4)	2232	271 (12,1)	0,85 (0,73; 0,98)
Tak	198	23 (11,6)	101	11 (10,9)	1,13 (0,55; 2,31)
Stosowane leki hipoglikemizujące: inhibitor DPP-4 (p = 0,06)					
Nie	4158	423 (10,2)	2066	254 (12,3)	0,81 (0,70; 0,95)
Tak	529	67 (12,7)	267	28 (10,5)	1,27 (0,82; 1,98)
Stosowane leki hipolipemizujące: statyny/ezetymib (p = 0,22)					
Nie	1029	106 (10,3)	551	71 (12,9)	0,79 (0,59; 1,07)
Tak	3658	384 (10,5)	1782	211 (11,8)	0,88 (0,74; 1,04)
Stosowanie leków hipotensyjnych (p = 0,80)					
Nie	241	21 (8,7)	112	11 (9,8)	0,94 (0,45; 1,95)
Tak	4446	469 (10,5)	2221	271 (12,2)	0,85 (0,73; 0,99)
Stosowane leki hipotensyjne: ACEi/ARBs (p = 0,49)					

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
Nie	889	91 (10,2)	465	61 (13,1)	0,77 (0,56; 1,07)
Tak	3798	399 (10,5)	1868	221 (11,8)	0,88 (0,75; 1,04)
Stosowane leki hipotensyjne: antagonistą wapnia (p = 0,71)					
Nie	3158	321 (10,2)	1545	179 (11,6)	0,87 (0,73; 1,05)
Tak	1529	169 (11,1)	788	103 (13,1)	0,83 (0,65; 1,06)
Stosowane leki hipotensyjne: lek beta-adrenolityczny (p = 0,61)					
Nie	1631	159 (9,7)	835	90 (10,8)	0,90 (0,70; 1,17)
Tak	3056	331 (10,8)	1498	192 (12,8)	0,83 (0,70; 1,00)
Stosowane leki hipotensyjne: lek moczopędny (p = 0,72)					
Nie	2640	228 (8,6)	1345	138 (10,3)	0,83 (0,67; 1,02)
Tak	2047	262 (12,8)	988	144 (14,6)	0,88 (0,71; 1,07)
Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (p = 0,66)					
Nie	811	88 (10,9)	406	53 (13,1)	0,80 (0,57; 1,12)
Tak	3876	402 (10,4)	1927	229 (11,9)	0,87 (0,74; 1,02)

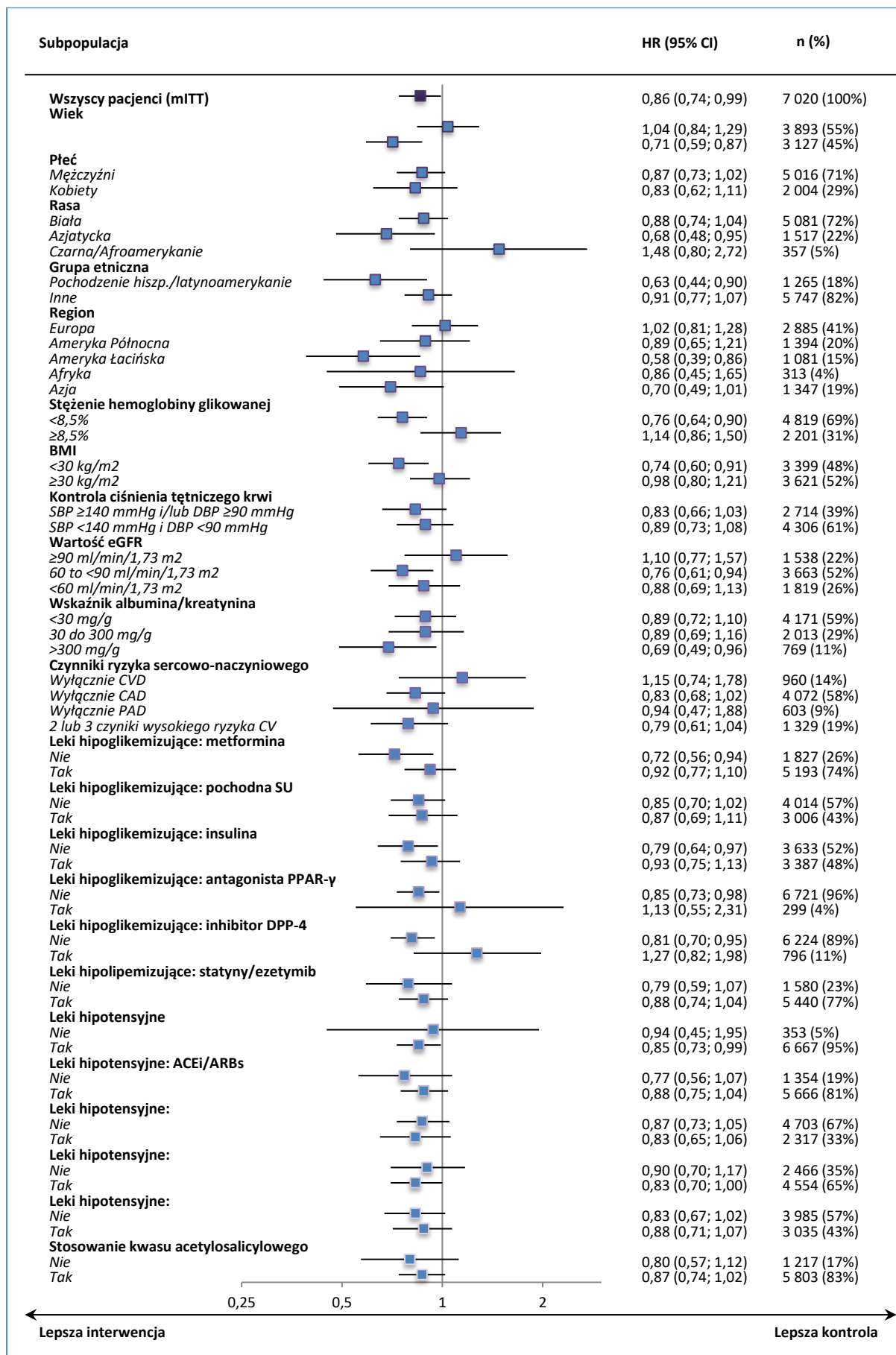
* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji.

Planowa analiza podgrup w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego 3P-MACE wykazała spójność kierunku efektu empagliflozyny w rozpatrywanych subpopulacjach z wynikiem uzyskanym w populacji mITT (tj. zmniejszenie ryzyka 3P-MACE u leczonych empagliflozyną) w zakresie większości badanych charakterystyk wyjściowych, w tym płci, BMI, kontroli ciśnienia tętniczego krwi, wskaźnika albumina/kreatynina, leczenie insuliną, stosowanie statyn lub ezetymibu, stosowania leczenia hipotensyjnego, terapia lekiem z grup ACEi lub ARBs oraz stosowanie leku beta-adrenolitycznego.

Odwroćcie kierunku efektu empagliflozyny (zwiększenie ryzyka 3P-MACE u leczonych empagliflozyną), obserwowano z następującymi wyjściowymi charakterystykami pacjentów: wiek < 65 r.ż., rasa czarna, region Europa, zawartość HbA_{1c} ≥ 8,5%, wartość eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m², obciążenie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wyłącznie ze względu na chorobę naczyń mózgowych, stosowanie leku z grupy antagonistów PPAR-γ oraz stosowanie inhibitora DPP-4. W przypadku żadnej z rozpatrywanych subpopulacji zwiększenie ryzyka 3P-MACE nie było istotne statystycznie. Istotność statystyczną interakcji czynników testowanego leczenia i charakterystyki wyjściowej stwierdzono wyłącznie w odniesieniu do wieku (< / ≥ 65 r.ż.; p = 0,01) i zawartości HbA_{1c} (< / ≥ 8,5%; p = 0,01).

Wyniki analizy podgrup dla punktu końcowego 3P-MACE zilustrowano niżej na wykresie typu *forest plot*. Subpopulację wnioskowaną (chorzy nieleczeni insuliną) wyróżniono graficznie. Proporcje wielkości znaczników (wagi) na wykresie odpowiadają stosunkowi liczebności danej subpopulacji do populacji mITT.

Wykres 3. Analiza subpopulacji dla 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki pełnej analizy podgrup dla punktu końcowego zgon sercowo-naczyniowy, przeprowadzonej przez autorów badania *EMPA-REG OUTCOMES*. Wyniki przedstawiono w postaci względnego hazardu dla każdej z wyodrębnionych podgrup oraz wartości p dla badanych interakcji pomiędzy testowanym leczeniem a czynnikiem różnicującym pacjentów na badane podgrupy.

Tabela 35. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – pełna analiza subpopulacji dla punktu końcowego zgon sercowo-naczyniowy; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
Wszyscy pacjenci (mITT)	4687	172 (3,7)	2333	137 (5,9)	0,62 (0,49; 0,77)
Wiek (p = 0,21)					
< 65 lat	2596	85 (3,3)	1297	59 (4,5)	0,72 (0,52; 1,01)
≥65 lat	2091	87 (4,2)	1036	78 (7,5)	0,54 (0,40; 0,73)
Płeć (p = 0,32)					
Mężczyźni	3336	125 (3,7)	1680	107 (6,4)	0,58 (0,45; 0,75)
Kobiety	1351	47 (3,5)	653	30 (4,6)	0,76 (0,48; 1,20)
Rasa (p = 0,43)					
Biała	3403	134 (3,9)	1678	102 (6,1)	0,64 (0,50; 0,83)
Azjatycka	1006	22 (2,2)	511	25 (4,9)	0,44 (0,25; 0,78)
Czarna/Afroamerykanie	237	13 (5,5)	120	9 (7,5)	0,77 (0,33; 1,79)
Grupa etniczna (p = 0,49)					
Pochodzenie hiszpańskie/Latynoamerykanie	847	31 (3,7)	418	28 (6,7)	0,53 (0,32; 0,88)
Inne	3835	141 (3,7)	1912	109 (5,7)	0,64 (0,50; 0,83)
Region (p = 0,15)					
Europa	1926	80 (4,2)	959	56 (5,8)	0,72 (0,51; 1,01)
Ameryka Północna	932	40 (4,3)	462	25 (5,4)	0,81 (0,49; 1,33)
Ameryka Łacińska	721	22 (3,1)	360	24 (6,7)	0,43 (0,24; 0,77)
Afryka	211	12 (5,7)	102	7 (6,9)	0,80 (0,31; 2,03)
Azja	897	18 (2)	450	25 (5,6)	0,35 (0,19; 0,65)

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
Zawartość hemoglobiny glikowanej (p = 0,51)					
< 8,5%	3212	114 (3,5)	1607	96 (6)	0,59 (0,45; 0,77)
≥8,5%	1475	58 (3,9)	726	41 (5,6)	0,69 (0,46; 1,03)
BMI (p = 0,054)					
< 30 kg/m ²	2279	80 (3,5)	1120	78 (7)	0,50 (0,37; 0,68)
≥30 kg/m ²	2408	92 (3,8)	1213	59 (4,9)	0,78 (0,56; 1,08)
Kontrola ciśnienia tętniczego krwi (p = 0,44)					
SBP ≥140 mmHg i/lub DBP ≥90 mmHg	1780	72 (4)	934	65 (7)	0,56 (0,40; 0,79)
SBP < 140 mmHg i DBP < 90 mmHg	2907	100 (3,4)	1399	72 (5,1)	0,67 (0,50; 0,91)
Wartość eGFR (p = 0,15)					
≥90 ml/min/1,73 m ²	1050	28 (2,7)	488	19 (3,9)	0,70 (0,39; 1,25)
60 to < 90 ml/min/1,73 m ²	2425	69 (2,8)	1238	70 (5,7)	0,49 (0,35; 0,68)
< 60 ml/min/1,73 m ²	1212	75 (6,2)	607	48 (7,9)	0,78 (0,54; 1,12)
Wskaźnik albumina/kreatynina (p = 0,22)					
< 30 mg/g	2789	81 (2,9)	1382	52 (3,8)	0,77 (0,55; 1,10)
30 do 300 mg/g	1338	48 (3,6)	675	49 (7,3)	0,49 (0,33; 0,74)
>300 mg/g	509	42 (8,3)	260	36 (13,8)	0,55 (0,35; 0,86)
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (p = 0,39)					
Wyłącznie choroba naczyniowa mózgu	635	21 (3,3)	325	15 (4,6)	0,72 (0,37; 1,39)
Wyłącznie choroba naczyń wieńcowych	2732	90 (3,3)	1340	63 (4,7)	0,69 (0,50; 0,95)
Wyłącznie choroba naczyń obwodowych	412	13 (3,2)	191	7 (3,7)	0,85 (0,34; 2,13)
Obecność czynników z 2 lub 3 kategorii wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	878	46 (5,2)	451	50 (11,1)	0,47 (0,31; 0,70)
Stosowane leki hipoglikemizujące: metformina (p = 0,07)					
Nie	1228	54 (4,4)	599	53 (8,8)	0,46 (0,32; 0,68)
Tak	3459	118 (3,4)	1734	84 (4,8)	0,71 (0,54; 0,94)
Stosowane leki hipoglikemizujące: pochodna sulfonilomocznika (p = 0,85)					
Nie	2673	105 (3,9)	1341	86 (6,4)	0,61 (0,46; 0,81)
Tak	2014	67 (3,3)	992	51 (5,1)	0,64 (0,44; 0,92)

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
Stosowane leki hipoglikemizujące: insulina (p = 0,92)					
Nie	2435	79 (3,2)	1198	63 (5,3)	0,61 (0,44; 0,85)
Tak	2252	93 (4,1)	1135	74 (6,5)	0,63 (0,46; 0,85)
Stosowane leki hipoglikemizujące: antagonisty PPAR-γ (p = n.d.†)					
Nie	4489	165 (3,7)	2232	131 (5,9)	n.d.†
Tak	198	7 (3,5)	101	6 (5,9)	n.d.†
Stosowane leki hipoglikemizujące: inhibitor DPP-4 (p = 0,11)					
Nie	4158	156 (3,8)	2066	130 (6,3)	0,59 (0,46; 0,74)
Tak	529	16 (3,0)	267	7 (2,6)	1,23 (0,51; 2,99)
Stosowane leki hipolipemizujące: statyny/ezetymib (p = 0,23)					
Nie	1029	41 (4,0)	551	43 (7,8)	0,50 (0,32; 0,76)
Tak	3658	131 (3,6)	1782	94 (5,3)	0,68 (0,52; 0,88)
Stosowanie leków hipotensyjnych (p = 0,41)					
Nie	241	10 (4,1)	112	5 (4,5)	0,97 (0,33; 2,83)
Tak	4446	162 (3,6)	2221	132 (5,9)	0,61 (0,48; 0,76)
Stosowane leki hipotensyjne: ACEi/ARBs (p = 0,86)					
Nie	889	35 (3,9)	465	28 (6)	0,65 (0,39; 1,06)
Tak	3798	137 (3,6)	1868	109 (5,8)	0,61 (0,48; 0,79)
Stosowane leki hipotensyjne: antagonisty wapnia (p = 0,29)					
Nie	3158	120 (3,8)	1545	87 (5,6)	0,67 (0,51; 0,89)
Tak	1529	52 (3,4)	788	50 (6,3)	0,52 (0,35; 0,77)
Stosowane leki hipotensyjne: lek beta-adrenolityczny (p = 0,99)					
Nie	1631	61 (3,7)	835	49 (5,9)	0,62 (0,43; 0,90)
Tak	3056	111 (3,6)	1498	88 (5,9)	0,62 (0,47; 0,82)
Stosowane leki hipotensyjne: lek moczopędny (p = 0,46)					
Nie	2640	76 (2,9)	1345	57 (4,2)	0,68 (0,48; 0,95)
Tak	2047	96 (4,7)	988	80 (8,1)	0,57 (0,42; 0,77)
Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (p = 0,99)					
Nie	811	40 (4,9)	406	31 (7,6)	0,62 (0,39; 0,99)

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
Tak	3876	132 (3,4)	1927	106 (5,5)	0,62 (0,48; 0,80)

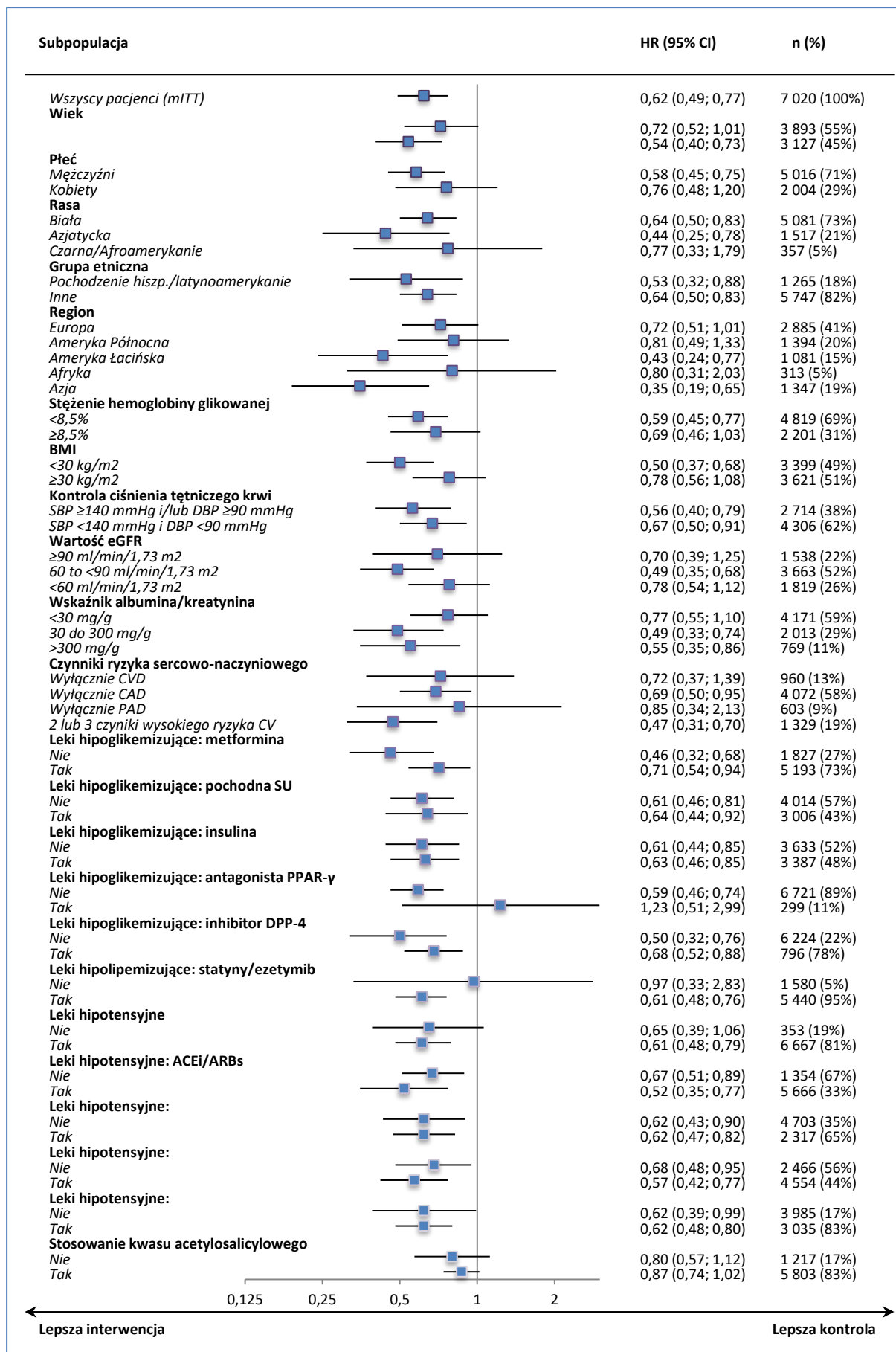
* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

† zgodnie z protokołem badania hazardu zgonu nie analizowano jeżeli liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie w co najmniej jednej podgrupie była < 14.

Przeprowadzona *post-hoc* analiza podgrup w odniesieniu do zgonu sercowo-naczyniowego wykazała wyraźną homogeniczność kierunku efektu empagliflozyny w rozpatrywanych subpopulacjach z wynikiem uzyskanym w populacji mITT (tj. zmniejszenie ryzyka 3P-MACE u leczonych empagliflozyną). Odwrócenie kierunku efektu empagliflozyny (zwiększenie ryzyka 3P-MACE u leczonych empagliflozyną), odnotowano w przypadku tylko jednej subpopulacji, wyodrębnionej na podstawie wyjściowego stosowania leku z grupy inhibitorów DPP-4. Obserwowane zwiększenie odsetka zgonów sercowo-naczyniowych, ani interakcja pomiędzy leczeniem a stosowaniem inhibitora DPP-4, nie były istotne statystycznie, ponadto subpopulacja chorych leczonych wyjściowo inhibitorami DPP-4 stanowiła niewielką (11%) podgrupę w populacji mITT, co związane było z wysoce nieprecyzyjnym oszacowaniem efektu (szeroki 95% przedział ufności wokół HR).

Wyniki analizy podgrup dla zgonu sercowo-naczyniowego zilustrowano niżej na wykresie typu *forest plot*. Subpopulację wnioskowaną (chorzy nieleczeni insuliną) wyróżniono graficznie. Proporcje wielkości znaczników (wagi) odpowiadają stosunkowi liczebności danej subpopulacji do populacji mITT.

Wykres 4. Analiza subpopulacji dla zgonu CV; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.



3.4.2.5. Wyniki analizy wrażliwości

Analizę wrażliwości, uwzględniającą zestawy wyników zróżnicowane pod względem zakresu analizowanej populacji i czasu wystąpienia ocenianych zdarzeń, opublikowano dla pierwszorzędowego punktu końcowego 3P-MACE (w trzech zestawach wyników – analiza zaplanowana w protokole badania) oraz zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończonym zgonem, zawału serca ogółem, udaru mózgu niezakończonym zgonem oraz udaru mózgu ogółem (zaplanowane protokołem analizy w zestawie *on-treatment set* oraz analizy *post hoc* z uwzględnieniem chorych którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku).

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy wrażliwości oszacowania efektu empagliflozyny na definicję zestawu danych w analizie, w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego 3P-MACE. Interpretując wyniki w tabeli należy mieć na uwadze zmniejszenie mocy statystycznej, związane ze zmniejszeniem liczby analizowanych zdarzeń w porównaniu do analizy głównej.

Tabela 36. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – analiza wrażliwości dla punktu końcowego 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Zestaw danych uwzględniony w analizie wrażliwości	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI) p =
	N	n (%)	N	n (%)	
Pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku, zdarzenia odnotowane ≤ 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku	4687	412 (8,8)	2333	229 (9,8)	0,87 (0,74; 1,02) p = 0,09
Pacjenci, leczeni ≥ 30 dni (łącznie), zdarzenia odnotowane ≤ 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (<i>on treatment set</i>)	4607	407 (8,8)	2308	227 (9,8)	0,87 (0,74; 1,02) p = 0,08
Pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku, w przypadku których nie stwierdzono istotnych odstępstw od protokołu badania (<i>per-protocol set</i>)	4654	487 (10,5)	2316	278 (12,0)	0,86 (0,75; 1,00) p = 0,05

Predefiniowana analiza wrażliwości nie wykazała wrażliwości oszacowania efektu empagliflozyny w postaci zmniejszenia ryzyka zdarzenia 3P-MACE u leczonych pacjentów na sposób zdefiniowania zestawu danych do analizy. Kierunki różnic oraz wartości estymatorów HR oszacowane z uwzględnieniem wyłącznie zdarzeń, jakie wystąpiły do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku u chorych którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, a także u chorych leczonych testowanym lekiem przez co najmniej 30 dni, jak również w populacji *per-protocol* były bardzo zbliżone do oszacowania uzyskanego w populacji mITT (analiza główna), jakkolwiek wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oszacowania efektu empagliflozyny na definicję zestawu danych w analizie, w odniesieniu do zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca

ogółem (zawał śmiertelny lub nie), zawału serca niezakończony zgonem, udaru mózgu ogółem (udar śmiertelny lub nie) oraz udaru mózgu niezakończony zgonem. Interpretując wyniki w tabeli należy mieć na uwadze zmniejszenie mocy statystycznej, związane ze zmniejszeniem liczby analizowanych zdarzeń w porównaniu do analizy głównej.

Tabela 37. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – analiza wrażliwości dla pozostałych zdarzeń sercowo-naczyniowych; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Pacjenci, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku, zdarzenia odnotowane ≤30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku†					
Zgon sercowo-naczyniowy	4687	114 (2,4)	2333	92 (3,9)	0,59 (0,45; 0,78) p < 0,001
Zawał serca (śmiertelny lub nie)	4687	202 (4,3)	2333	108 (4,6)	0,90 (0,71; 1,14) p = 0,39
Zawał serca niezakończony zgonem	4687	193 (4,1)	2333	103 (4,4)	0,90 (0,71; 1,15) p = 0,40
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	4687	143 (3,1)	2333	66 (2,8)	1,06 (0,79; 1,41) p = 0,71
Udar mózgu niezakończony zgonem	4687	133 (2,8)	2333	58 (2,5)	1,12 (0,82; 1,52) p = 0,48
Pacjenci leczeni ≥30 dni (łącznie), zdarzenia odnotowane ≤30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku††					
Zgon sercowo-naczyniowy	4607	112 (2,4)	2308	90 (3,9)	0,60 (0,45; 0,79) p < 0,001
Zawał serca (śmiertelny lub nie)	4607	200 (4,3)	2308	107 (4,6)	0,90 (0,71; 1,14) p = 0,39
Zawał serca niezakończony zgonem	4607	192 (4,2)	2308	102 (4,4)	0,91 (0,71; 1,15) p = 0,43
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	4607	141 (3,1)	2308	66 (2,9)	1,04 (0,78; 1,40) p = 0,78
Udar mózgu niezakończony zgonem	4607	131 (2,8)	2308	58 (2,5)	1,10 (0,81; 1,50) p = 0,54

† analizy *post-hoc*;

†† *on treatment set*.

Zarówno analiza wrażliwości predefiniowana w protokole (w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku, z uwzględnieniem zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku), jak i dodatkowy wariant analizy wrażliwości wykonany *post-hoc* (w populacji pacjentów leczonych łącznie przez co najmniej 30 dni, z uwzględnieniem zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku) nie wykazały wrażliwości wyników analizy głównej na założenia dotyczące definicji zestawu wyników. W odniesieniu do udarów mózgu autorzy badania zauważają, że zawężenie zakresu analizowanych zdarzeń do udarów, które wystąpiły nie później niż 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku w badaniu (analiza planowa) skutkuje zbliżeniem częstości występowania tego powikłania w grupie empagliflozyny i kontrolnej (zbliżenie wartości HR do jedności w porównaniu z analizą ITT).

3.4.3. Wyniki związane z niewydolnością serca

Ocena wpływu empagliflozyny na ryzyko zdarzeń związanych z rozwojem niewydolności serca została przeprowadzona na podstawie porównania wyników uzyskanych w łącznej grupie pacjentów leczonych empagliflozyną względem grupy kontrolnej (analiza główna) w populacji mITT, w predefiniowanych subpopulacjach – z uwzględnieniem chorych nieleczonych insuliną, a także w analizach dodatkowych z podziałem na dawki empagliflozyny.

W populacji mITT przeprowadzono ocenę częstości występowania zdarzeń „niewydolność serca”, „ciężka niewydolność serca”, „hospitalizacja z powodu niewydolności serca”, „rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych” oraz złożonych punktów końcowych, zdefiniowanych jako „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu”, „hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca”, „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych” oraz „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy lub rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych”. Analiza z podziałem grupy leczonej empagliflozyną na dawki 10 mg i 25 mg obejmowała wszystkie wymienione punkty końcowe, z wyłączeniem wyników obejmujących ocenę stosowania diuretyków pętlowych. W subpopulacji chorych nieleczonych insuliną oceniono dwa złożone punkty końcowe - „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu” oraz „hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca”. Dodatkowe dane (wartości HR) z analizy hospitalizacji z powodu niewydolności serca odnaleziono w materiałach konferencyjnych (abstrakt konferencyjny *Jurišić-Eržen 2016*), a dane dotyczące subpopulacji chorych nieleczonych insuliną zostały uzupełnione na podstawie CTR.

Wyniki zostały wyrażone w wartości HR, a dla porównania EMPA vs STD+PBO w populacji mITT autorzy badania podali również różnicę częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (IRD, ang. *incidence rate difference*) dla punktów końcowych „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu” oraz „hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca”.

3.4.3.1. EMPA vs STD+PBO

Wyniki w populacji mITT

Częstość zdarzeń związanych z niewydolnością serca w łącznej grupie pacjentów leczonych empagliflozyną oraz w grupie kontrolnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		HR (95% CI), p [^]	IRD [‡] (95% CI)
	N (%)	n/1000 pt-y	N (%)	n/1000 pt-y		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	265 (5,7)	19,7	198 (8,5)	30,1	0,66 (0,55; 0,79) p < 0,001	-10,5 (-15,3; -5,6) p < 0,001
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	129 (2,8)	9,6	104 (4,5)	15,8	0,61 (0,47; 0,79) p < 0,001	-6,2*
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	126 (2,7)	9,4	95 (4,1)	14,5	0,65 (0,50; 0,85) p = 0,002	-5,1 (-8,4; -1,8) p = 0,003
Niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	204 (4,4)	15,3	143 (6,1)	22,0	0,70 (0,56; 0,87) p = 0,001	-6,5*
Ciężka niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	192 (4,1)	14,4	136 (5,8)	20,9	0,69 (0,55; 0,86) p = 0,001	-21,4*
Rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych ^{**}	340 (8,6)	bd.	262 (13,3)	bd.	0,62 (0,53; 0,73) p < 0,001	n.d.
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych [^]	411 (10,2)	bd.	313 (15,5)	bd.	0,63 (0,54; 0,73) p < 0,001	n.d.
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy ^{**} lub rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych ^{^^}	532 (13,1)	bd.	399 (19,5)	bd.	0,64 (0,56; 0,73) p < 0,001	n.d.

pt-y – liczba osobolet (ang. *patient-year*);

• obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

** z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu;

‡ różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osoboleta (n/1000 osobolet), ang. *incidence rate difference*;

** dane dostępne dla N=3962 w grupie EMPA i N=1969 w grupie STD+PBO;

^ dane dostępne dla N=4027 w grupie EMPA i N=2013 w grupie STD+PBO;

^^ dane dostępne dla N=4066 w grupie EMPA i N=2044 w grupie STD+PBO.

Analiza wyników badania *EMPA-REG OUTCOME* związanych z niewydolnością serca wykazała, że w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą ChUSN, w przeciętnie (mediana) 3,1-letnim okresie obserwacji leczenie empagliflozyną zamiast stosowania terapii standardowej związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia każdego z punktów końcowych ocenionych w tej kategorii.

Wielkości efektu w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych były zbliżone i mieściły się w zakresie od HR = 0,61 (95% CI: 0,47; 0,79) dla hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca do HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87) dla niewydolności serca. Leczenie empagliflozyną wiennej dawce 10 lub 25 mg pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia hospitalizacji lub zgonu z powodu

niewydolności serca o 39% ($p < 0,001$), konieczności rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych – o 38% ($p < 0,001$), hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych – o 37% ($p < 0,001$), hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych – o 36% ($p < 0,001$), hospitalizacji z powodu niewydolności serca – o 35% ($p = 0,002$), hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu) – o 34% ($p < 0,001$), ciężkiej niewydolności serca – o 31% ($p = 0,001$) oraz niewydolności serca (ogółem) – o 30% ($p = 0,001$), względem terapii standardowej.

W publikacji z badania podano ponadto szczegółowe dane dotyczące hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego, w zakresie liczb i odsetków pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił jedno- lub wielokrotnie w okresie obserwacji, a także powtarzane występowanie zdarzenia (co najmniej jeden nawrót oraz całkowite liczby nawrotów) u pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca. Omówione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy – rozkład częstości zdarzeń wielokrotnych; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy		Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	
	EMPA	STD+PBO	EMPA	STD+PBO
	N = 4687 n (%)	N = 2333 n (%)	N = 4687 n (%)	N = 2333 n (%)
	Liczba zdarzeń / 1 pacjenta			
1 zdarzenie	222 (4,7)	155 (6,6)	91 (1,9)	70 (3,0)
2 zdarzenia	27 (0,6)	30 (1,3)	27 (0,6)	16 (0,7)
3 zdarzenia	12 (0,3)	5 (0,2)	4 (0,1)	2 (0,1)
4 zdarzenia	3 (0,1)	3 (0,1)	3 (0,1)	2 (0,1)
5 zdarzeń	0	3 (0,1)	0	3 (0,1)
6 zdarzeń	0	1 (< 0,1)	0	1 (< 0,1)
7 zdarzeń	0	1 (< 0,1)	0	1 (< 0,1)
8 zdarzeń	0	0	1 (< 0,1)	0
9 zdarzeń	1 (< 0,1)	0	0	0

Punkt końcowy	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy		Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	
	EMPA	STD+PBO	EMPA	STD+PBO
	N = 4687 n (%)	N = 2333 n (%)	N = 4687 n (%)	N = 2333 n (%)
Częstotliwość zdarzeń				
Co najmniej jeden nawrót (powtórne zdarzenie) w populacji pacjentów co najmniej raz hospitalizowanych z powodu niewydolności serca	43/126	43/95	35/126	25/95
Całkowita liczba nawrotów (powtórnych zdarzeń) w populacji pacjentów co najmniej raz hospitalizowanych z powodu niewydolności serca	111/126	115/95	86/126	74/95

Z przedstawionych wyżej danych wynika, że stosowanie empagliflozyny związane było z konsekwentnym spadkiem częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego oraz odrębnie analizowanej hospitalizacji z powodu niewydolności serca, w kategorii zdarzeń odnotowanych jednokrotnie oraz dwukrotnie. Pozostałe analizowane kategorie częstości zdarzeń (3-9 zdarzeń na 1 chorego) występowały już u bardzo nielicznych pacjentów (< 0,4%) w obu porównywanych grupach.

Autorzy badania podali ponadto, że wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca chorzy leczeni empagliflozyną byli w mniejszym stopniu narażeni na zgon sercowo-naczyniowy – z przyczyn sercowo naczyniowych zmarło, odpowiednio, 13,5% (17/126) vs 24,2% (23/95).

Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną

Ocenę ryzyka zdarzeń związanych z niewydolnością serca z wyodrębnieniem subpopulacji chorych, którzy przed włączeniem do badania nie byli leczeni insuliną, przeprowadzono dla dwóch punktów końcowych: „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy” oraz „hospitalizacja z powodu niewydolności serca”. W pełnotekstowych publikacjach z badania *EMPA-REG OUTCOME* wspomniane wyniki przedstawiono wyłącznie w postaci graficznej. Z tego względu wartości liczbowe, przedstawione w poniższej tabeli, zostały zaczerpnięte z abstraktu konferencyjnego *Jurišić-Eržen 2016* oraz CTR.

Tabela 40. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	2435	██████████	1198	██████████	██████████
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	2435	██████████	1198	██████████	██████████
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	2252	██████████	1135	██████████	██████████
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	2252	██████████	1135	██████████	██████████

€ dane niepublikowane (██████████).

Wyniki oceny punktu końcowego „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy” przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów nieleczonych insuliną były spójne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej (mITT) – ██████████

██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

3.4.3.2. EMPA-10 vs STD+PBO

Wyniki w populacji mITT

Częstość zdarzeń związanych z niewydolnością serca w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną wiennej dawce 10 mg oraz w grupie kontrolnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUT-COME.

Punkt końcowy	EMPA-10 N = 2345 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	HR (95% CI)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	133 (5,7)	198 (8,5)	0,66 (0,53; 0,83), p < 0,001
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	62 (2,6)	104 (4,5)	0,59 (0,43; 0,81), p = 0,001
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	60 (2,6)	95 (4,1)	0,62 (0,45; 0,86), p = 0,004
Niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	106 (4,5)	143 (6,1)	0,73 (0,57; 0,94), p = 0,014
Ciężka niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	99 (4,2)	136 (5,8)	0,72 (0,55; 0,93), p = 0,012

Wyniki analizy ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z niewydolnością serca przeprowadzonej z wyodrębnieniem grupy chorych leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg były spójne z wynikiem głównego porównania, przeprowadzonego dla łącznej grupy leczonej empagliflozyną. Stosowanie empagliflozyny 10 mg związane było ze zmniejszeniem ryzyka każdego z ocenionych punktów końcowych, a wartości HR były zbliżone do uzyskanych w analizie EMPA vs STD+placebo. Pomimo zmniejszenia mocy statystycznej względem analizy głównej (mniejsza liczebność grupy pacjentów leczonych empagliflozyną), każda z ocenionych różnic była statystycznie istotna na korzyść empagliflozyny.

Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insulinq

Ocenę ryzyka zdarzeń związanych z niewydolnością serca z wyodrębnieniem subpopulacji chorych, którzy przed włączeniem do badania nie byli leczeni insulinq, przeprowadzono dla dwóch punktów końcowych: „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy” oraz „hospitalizacja z powodu niewydolności serca”. Dane dotyczące częstości ocenianych punktów końco-

3.4.3.3. EMPA-25 vs STD+PBO

Wyniki w populacji MITT

Częstość zdarzeń związanych z niewydolnością serca w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną w dziennej dawce 25 mg oraz w grupie kontrolnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUT-COME.

Punkt końcowy	EMPA-25	STD+PBO	HR (95% CI)
	N = 2342 n (%)	N = 2333 n (%)	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	132 (5,6)	198 (8,5)	0,65 (0,52; 0,81), p < 0,001
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	67 (2,9)	104 (4,5)	0,63 (0,46; 0,86), p = 0,003
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	66 (2,8)	95 (4,1)	0,68 (0,50; 0,93), p = 0,017
Niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	98 (4,2)	143 (6,1)	0,67 (0,52; 0,86), p = 0,002
Ciężka niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	93 (4,0)	136 (5,8)	0,67 (0,51; 0,87), p = 0,003

Wyniki analizy ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z niewydolnością serca przeprowadzonej z wyodrębnieniem grupy chorych leczonych empagliflozyną w dawce 25 mg były spójne z wynikiem głównego porównania, przeprowadzonego dla łącznej grupy leczonej empagliflozyną. Stosowanie empagliflozyny 25 mg związane było ze zmniejszeniem ryzyka każdego z ocenionych punktów końcowych, a wartości HR były zbliżone do uzyskanych w analizie EMPA vs STD+placebo. Pomimo zmniejszenia mocy statystycznej względem analizy głównej (mniej pacjentów leczonych empagliflozyną), każda z ocenionych różnic była statystycznie istotna na korzyść empagliflozyny.

Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną

Ocenę ryzyka zdarzeń związanych z niewydolnością serca z wyodrębnieniem subpopulacji chorych, którzy przed włączeniem do badania nie byli leczeni insuliną, przeprowadzono dla dwóch punktów końcowych: „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy” oraz „hospitalizacja z powodu niewydolności serca”. Dane dotyczące częstości ocenianych punktów końcowych w grupach pacjentów leczonych empagliflozyną i kontrolnej oraz wyniki analizy porównawczej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-25 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-25		STD+PBO		HR (95% CI) [€]
	N	n (%) [€]	N	n (%) [€]	
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	1222	██████	1198	██████	██████
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	1222	██████	1198	██████	██████
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	1120	██████	1135	██████	██████
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	1120	██████	1135	██████	██████

[€] dane niepublikowane (CTR).

Wyniki oceny punktu końcowego „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy” oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca (analizowanej odrębnie) przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów nieleczonych insuliną były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji mITT w odniesieniu do kierunku obserwowanych różnic – ██████████

██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

3.4.4. Zdarzenia mikronaczyniowe

Ocenę wpływu empagliflozyny na ryzyko zdarzeń mikronaczyniowych przeprowadzono w ramach porównania wyników uzyskanych w łącznej grupie pacjentów leczonych empagliflozyną względem grupy kontrolnej (analiza główna) w populacji mITT, w predefiniowanych subpopulacjach – z uwzględnieniem chorych nieleczonych insuliną, a także w analizach dodatkowych z podziałem na dawki empagliflozyny. W kategorii zdarzeń mikronaczyniowych oceniano zdarzenia związane z dysfunkcją nerek (nefropatią cukrzycową) oraz uszkodzeniem siatkówki oka (retinopatią cukrzycową), jak również złożone punkty końcowe obejmujące zdarzenia z każdej z wymienionych kategorii.

Ogólną ocenę wpływu leczenia na ryzyko zdarzeń mikronaczyniowych przeprowadzono na podstawie złożonego punktu końcowego „wystąpienie zdarzenia mikronaczyniowego” odnotowywanego w przypadku wystąpienia rozpoczęcia laserowej terapii retinopatii, krwotoku do ciała szklanego, ślepoty związanej z cukrzycą lub nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii. Oceniono również złożony punkt końcowy zdefiniowany jako stwierdzenie nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii lub zgonu sercowo-naczyniowego. W zakresie nefropatii cukrzycowej oceniono wyniki zdefiniowane jako:

- „nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii”;
- „podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy $eGFR \leq 45$ ml/min/1,73 m², rozpoczęcie terapii nerkozastępczej lub zgon z powodu choroby nerek”;
- „progresja do makroalbuminurii”;
- „podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy $eGFR \leq 45$ ml/min/1,73 m²”;
- „rozpoczęcie terapii nerkozastępczej”;
- „wystąpienie albuminurii”;
- zgon z powodu choroby nerek.

W zakresie retinopatii cukrzycowej oceniono rozpoczynanie laserowej terapii retinopatii, częstość krwotoków do ciała szklanego oraz ryzyko wystąpienia ślepoty związanej z cukrzycą.

Analizie w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (mITT) zostały poddane wszystkie wyżej wymienione punkty końcowe, w ramach porównania EMPA vs STD+PBO, przy czym zgodnie z protokołem ocenę nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii (analizowanej odrębnie lub jako składowa złożonego punktu końcowego) przeprowadzono wyłącznie z uwzględnieniem chorych, u których wyjściowo nie stwierdzono makroalbuminurii i w przypadku których dostępne były wyniki pomiarów stężenia kreatyniny w osoczu (wyjściowe i późniejsze) oraz wyniki oceny wskaźnika

albumina/kreatynina. W subpopulacji chorych nieleczonych insuliną oceniono punkt końcowy „nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii” (dane uzupełnione na podstawie CTR). Analiza z podziałem grupy leczonej empagliflozyną na dawki 10 mg i 25 mg obejmowała wyniki zdefiniowane jako „nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy” oraz „nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii”.

Wyniki zostały wyrażone w wartości HR, z wyjątkiem punktów końcowych zgon z powodu choroby nerek oraz ślepota związana z cukrzycą, dla których nie odnotowano wystarczającej liczby zdarzeń (dla tych punktów końcowych podano wartości RR obliczone w analizie własnej).

3.4.4.1. EMPA vs STD+PBO

Wyniki w populacji mITT

Częstość zdarzeń mikronaczyniowych w łącznej grupie pacjentów leczonych empagliflozyną oraz w grupie kontrolnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA			STD+PBO			HR (95% CI) p < 0,001	IRD [‡]
	N	n (%)	n/1000 pt-y	N	n (%)	n/1000 pt-y		
Złożone punkty końcowe obejmujące zróżnicowane zdarzenia mikronaczyniowe								
Zdarzenie mikronaczyniowe (MV) – złożony punkt końcowy [§]	4132 ^{§§}	577 (14,0)	52,8	2068	424 (20,5)	83,6	0,62 (0,54; 0,70) p < 0,001	-30,8*
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	4170 ^{§§}	675 (16,2)	60,7	2102	497 (23,6)	95,9	0,61 (0,55; 0,69) p < 0,001	-35,2*
Nefropatia cukrzycowa								
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii ^{MV}	4124 ^{§§}	525 (12,7)	47,8	2061	388 (18,8)	76,0	0,61 (0,53; 0,70) p < 0,001	-28,2*
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m ² , rozpoczęcie terapii nerkozastępczej lub zgon z powodu choroby nerek	4645	81 (1,7)	6,3	2323	71 (3,1)	11,5	0,54 (0,40; 0,75) p < 0,001	-5,2*
Progresja do makroalbuminurii	4091	459 (11,2)	41,8	2033	330 (16,2)	64,9	0,62 (0,54; 0,72) p < 0,001	-23,1*
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m ²	4645	70 (1,5)	5,5	2323	60 (2,6)	9,7	0,56 (0,39; 0,79) p < 0,001	-4,2*
Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej	4687	13 (0,3)	1,0	2333	14 (0,6)	2,1	0,45 (0,21; 0,97) p = 0,04	-1,1*
Wystąpienie albuminurii ^{**}	2779	1430 (51,5)	252,5	1374	703 (51,2)	266,0	0,95 (0,87; 1,04) p = 0,25	-13,5*
Zgon z powodu choroby nerek	4687	3 (0,1)	bd.	2333	0	0	3,49 (0,18; 67,44) [†] p = 0,4089	n.d.

Punkt końcowy	EMPA			STD+PBO			HR (95% CI)	IRD [‡]
	N	n (%)	n/1000 pt-y	N	n (%)	n/1000 pt-y		
Retinopatia cukrzycowa								
Rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii ^{MV}	4687	41 (0,9)	3,0	2333	29 (1,2)	4,4	0,69 (0,43; 1,12) p = 0,134	-1,4*
Krwotok do ciała szklanego ^{MV}	4687	30 (0,6)	2,2	2333	16 (0,7)	2,4	0,93 (0,51; 1,71) p = 0,815	-0,2*
Ślepota związana z cukrzycą ^{MV}	4687	4 (0,1)	0,3	2333	2 (0,1)	0,3	1,00 (0,18; 5,43) [†] p = 0,9959	-0,0*

[‡] różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolatą (n/1000 osobolat), ang. *incidence rate difference*;

[§] rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii, krwotok do ciała szklanego, ślepota związana z cukrzycą, nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii;

^{§§} zgodnie z protokołem ocenę nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii (analizowanej odrębnie lub jako składowa złożonego punktu końcowego) przeprowadzono w populacji chorych leczonych, u których wyjściowo nie stwierdzono makroalbuminurii i w przypadku których dostępne były wyniki pomiarów stężenia kreatyniny w osoczu (wyjściowe i późniejsze) oraz wyniki oceny wskaźnika albumina/kreatynina;

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

** u pacjentów z wyjściowo prawidłowym stężeniem albumin;

† wartość RR (obliczenia własne), brak możliwości oszacowania HR - autorzy badania nie przeprowadzili analizy statystycznej dla tego punktu końcowego ze względu na zbyt niską liczbę pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie (zasada predefiniowana w protokole badania);

^{MV} składowa złożonego mikronaczyniowego punktu końcowego (MV).

Analiza wyników mikronaczyniowych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* wykazała, że w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą ChUSN, w przeciętnie (mediana) 3,1-letnim okresie obserwacji, leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie ($p < 0,001$) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń mikronaczyniowych (rozpoczęcia laserowej terapii retinopatii, krwotoku do ciała szklanego, ślepoty związanej z cukrzycą lub nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii) o 38% względem terapii standardowej; HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,70). Z analizy różnic w zakresie wyników składowych można wnioskować, że do końcowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego mikronaczyniowego punktu końcowego przyczyniła się w największym stopniu redukcja ryzyka nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii (statystycznie istotna różnica na korzyść empagliflozyny); w mniejszym stopniu – zmniejszenie ryzyka konieczności rozpoczęcia laserowej terapii retinopatii i ryzyka krwotoku do ciała szklanego (nieistotne statystycznie różnice na korzyść empagliflozyny), natomiast brak względnej redukcji ryzyka ślepoty związanej z cukrzycą miało prawdopodobnie marginalny wpływ na końcowy wynik (ryzyko względne bliskie jedności, bardzo mała liczba zdarzeń).

Ryzyko wystąpienia nefropatii lub pogorszenia nefropatii wyjściowo obecnej u pacjenta lub zgonu sercowo-naczyniowego zostało zmniejszone w wyniku zastosowania empagliflozyny o 39% względem terapii standardowej i wykazana różnica była statystycznie istotna ($p < 0,001$); HR = 0,61 (95% CI: 0,55; 0,69).

Odrębna analiza częstości poszczególnych zdarzeń związanych z dysfunkcją nerek wskazała na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia większości z nich (z wyjątkiem ryzyka wystąpienia al-

buminurii oraz zgonu z powodu choroby nerek, dla których różnice nie były znamienne) u chorych leczonych empagliflozyną, w porównaniu do pacjentów poddawanych wyłącznie standardowej terapii hipoglikemizującej. Wielkości efektu w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych mieściły się w zakresie od HR = 0,45 (95% CI: 0,21; 0,97) dla rozpoczęcia terapii nerkozastępczej do HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,72) dla progresji do makroalbuminurii. Zatem dzięki zastosowaniu empagliflozyny ryzyko wystąpienia poszczególnych powikłań nerkowych został zmniejszone, względem terapii standardowej, o wartość w zakresie od 38 do 55%.

Ponadto, nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu empagliflozyny na wyniki związane z retinopatią cukrzycową, tj. rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii, krwotoku do ciała szklistego ani ślepoty związanej z cukrzycą.

Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną

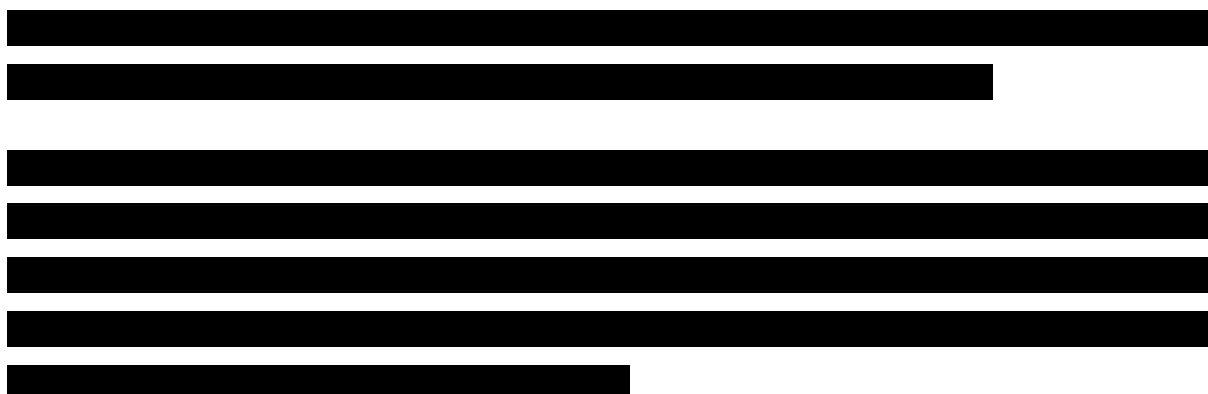
Ocena ryzyka zdarzeń mikronaczyniowych z wyodrębnieniem subpopulacji chorych, którzy przed włączeniem do badania nie byli leczeni insuliną, była ograniczona do jednego punktu końcowego: „nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii”. W pełnotekstowej publikacji z badania *EMPA-REG OUTCOME* wspomniany wynik przedstawiono wyłącznie na wykresie (*Wanner 2016, Figure S1*) – z tego względu dane liczbowe do analizy własnej zaczerpnięto z [redacted]. Dostępne dane liczbowe i wynik analizy porównawczej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI) [€]
	N	n (%) [€]	N	n (%) [€]	
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	2203	[redacted]	1098	[redacted]	[redacted]
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	1921	[redacted]	963	[redacted]	[redacted]

[€] dane niepublikowane ([redacted]).

Wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów nieleczonych insuliną były spójne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej (mITT) [redacted]



3.4.4.2. EMPA-10 vs STD+PBO

Wyniki w subpopulacji mITT

Wyniki oceny wpływu leczenia empagliflozyną w dziennej dawce 10 mg na częstość zdarzeń mikronaczyniowych w porównaniu z leczeniem standardowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-10 N = 2055 n (%)	STD+PBO N = 2061 n (%)	HR (95% CI) p < 0,001
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	bd.	bd.	0,62 (0,54; 0,72) p < 0,001
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	bd.	bd.	0,61 (0,53; 0,72) p < 0,001

Wyniki analizy ryzyka zdarzeń mikronaczyniowych przeprowadzonej z wyodrębnieniem grupy chorych leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg były spójne z wynikiem głównego porównania, przeprowadzonego dla łącznej grupy leczonej empagliflozyną. W grupie leczonej empagliflozyną 10 mg obserwowano niższe ryzyko nowego rozpoznania lub pogorszenia nefropatii lub zgonu sercowo-naczyniowego oraz nowego rozpoznania lub pogorszenia nefropatii, a wartości HR były zbliżone do uzyskanych w analizie EMPA vs STD+placebo. Pomimo zmniejszenia mocy statystycznej względem analizy głównej (mniejsza liczebność grupy pacjentów leczonych empagliflozyną), każda z ocenionych różnic była statystycznie istotna na korzyść empagliflozyny.

Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną

Ocena ryzyka zdarzeń mikronaczyniowych z wyodrębnieniem subpopulacji chorych, którzy przed włączeniem do badania nie byli leczeni insuliną, była ograniczona do punktu końcowego „nowe wy-

Tabela 49. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-25	STD+PBO	HR (95% CI)
	N = 2069	N = 2061	
	n (%)	n (%)	
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	bd.	bd.	0,61 (0,53; 0,70) p < 0,001
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	bd.	bd.	0,61 (0,52; 0,71) p < 0,001

Wyniki analizy ryzyka zdarzeń mikronaczyniowych przeprowadzonej z wyodrębnieniem grupy chorych leczonych empagliflozyną w dawce 25 mg były spójne z wynikiem głównego porównania, przeprowadzonego dla łącznej grupy leczonej empagliflozyną. W grupie leczonej empagliflozyną 25 mg obserwowano niższe ryzyko nowego rozpoznania lub pogorszenia nefropatii lub zgonu sercowo-naczyniowego oraz nowego rozpoznania lub pogorszenia nefropatii, a wartości HR były zbliżone do uzyskanych w analizie EMPA vs STD+placebo. Pomimo zmniejszenia mocy statystycznej względem analizy głównej (mniejsza liczebność grupy pacjentów leczonych empagliflozyną), każda z ocenionych różnic była statystycznie istotna na korzyść empagliflozyny (p < 0,001).

Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną

Ocena ryzyka zdarzeń mikronaczyniowych z wyodrębnieniem subpopulacji chorych, którzy przed włączeniem do badania nie byli leczeni insuliną, była ograniczona do punktu końcowego „nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii”. Dostępne dane liczbowe i wynik analizy porównawczej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA-25 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-25		STD+PBO		HR (95% CI) [€]
	N	n (%) [€]	N	n (%) [€]	
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	1109		1098		
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	960		963		

[€] dane niepublikowane (CTR).

Wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów nieleczonych insuliną były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji mITT

[Redacted text]

3.4.5. Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową

Informacje na temat częstości zgonów innych, niż związanych z chorobą sercowo-naczyniową (ang. *non-CV death*) w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* zidentyfikowano w materiałach konferencyjnych (abstrakt *Fitchett 2016a*). Analizę przeprowadzono dla porównania EMPA vs STD+PBO, w populacji mITT. Dostępne dane liczbowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową (mITT); EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA	STD+PBO	HR (95% CI)
	N = 4687 n (%)	N = 2333 n (%)	
Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową†	97 (2,1)	57 (2,4)	0,84 (0,60; 1,16) p = 0,285

† Identyfikacja na podstawie haseł MedDRA (*preferred terms*).

W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* w grupie chorych leczonych empagliflozyną odnotowano niższy odsetek zgonów z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową niż w grupie pacjentów leczonych standardowo (2,1 vs 2,4%), ale obserwowana różnica nie była istotna statystycznie; HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,16), p = 0,285.

W tabeli poniżej przedstawiono rozkład częstości zgonów z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową, odnotowanych w grupach EMPA i STD+PBO, w podziale na poszczególne kategorie zgonów, według przyczyn.

Tabela 52. Zgony z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową w rozbiciu na kategorie; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową: kategorie†	EMPA	STD+PBO
	N = 4687 n^ (%)	N = 2333 n^ (%)
Nowotwory	50 (1,1)	19 (0,8)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	20 (0,4)	17 (0,7)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9 (0,2)	5 (0,2)
Zaburzenia żołądka i jelit	2 (< 0,1)	6 (0,3)
Inne	24 (0,5)	15 (0,6)

^ podane liczby zgonów z określonej przyczyny nie sumują się do całkowitej liczby zgonów niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową, co może sugerować zakwalifikowanie jednego pacjenta do kilku kategorii przyczyn zgonu;

† Identyfikacja na podstawie haseł MedDRA (*preferred terms*).

W większości wyodrębnionych kategorii zgonów niezwiązanych z chorobą naczyniową częstość zdarzeń była niższa wśród chorych leczonych empagliflozyną w porównaniu do grupy leczonej standardowo.

3.4.6. Hospitalizacja

W analizie całkowitej częstości hospitalizacji (*all-cause hospitalization*) w badaniu EMPA-REG OUTCOME uwzględniano każdą hospitalizację związaną z wystąpieniem dowolnego zdarzenia niepożądanego. Wyniki zostały wyrażone w wartości hazardu względnego (HR).

3.4.6.1. EMPA vs STD+PBO

Częstość hospitalizacji w łącznej grupie pacjentów leczonych empagliflozyną oraz w grupie kontrolnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Hospitalizacja; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		HR (95% CI)	IRD* (95% CI)
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y		
Hospitalizacja (bez względu na przyczynę)	1725 (36,8)	161,9	925 (39,6)	183,3	0,89 (0,82; 0,96) p = 0,003	-21,4*

pt-y – liczba osobolat (ang. *patient-year*);

* różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (n/1000 osobolat), ang. *incidence rate difference*.

W badaniu EMPA-REG OUTCOME leczenie empagliflozyną związane było z niższą częstością hospitalizacji, niż stosowanie wyłącznie terapii standardowej (36,8% vs 39,6%). W grupie pacjentów przyjmują-

jących empagliflozynę uzyskano istotnie statystycznie ($p = 0,003$) zmniejszenie ryzyka hospitalizacji o 11% względem terapii standardowej; HR = 0,89 (95% CI: 0,82; 0,96).

3.4.6.2. EMPA-10 vs STD+PBO

Częstość hospitalizacji w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną w dziennej dawce 10 mg oraz w grupie kontrolnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Hospitalizacja; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-10 N = 2345 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	HR (95% CI)
Hospitalizacja (bez względu na przyczynę)	828 (35,3)	925 (39,6)	0,84 (0,77; 0,92), $p < 0,001$

Wyniki oceny ryzyka hospitalizacji przeprowadzonej z wyodrębnieniem grupy chorych leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg były spójne z wynikiem głównego porównania, przeprowadzonego dla łącznej grupy leczonej empagliflozyną. Leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg dziennie związane było z niższym ryzykiem hospitalizacji, niż stosowaniem wyłącznie terapii standardowej (25,3% vs 39,6%). W grupie pacjentów przyjmujących empagliflozynę 10 mg uzyskano istotnie statystycznie ($p < 0,001$) zmniejszenie ryzyka zgonu o 16% względem terapii standardowej; HR = 0,84 (95% CI: 0,77; 0,92). Korzystny efekt empagliflozyny 10 mg względem terapii STD+placebo (wyrażony wartością HR) był nieznacznie większy, niż w uzyskany w porównaniu EMPA vs STD+placebo.

Powyższy wynik uzyskano pomimo zmniejszenia mocy statystycznej związanego z uwzględnieniem tylko połowy ogółu chorych leczonych empagliflozyną.

3.4.6.3. EMPA-25 vs STD+PBO

Częstość hospitalizacji w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną w dziennej dawce 25 mg oraz w grupie kontrolnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Hospitalizacja; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-25 N = 2342 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	HR (95% CI)
Hospitalizacja (bez względu na przyczynę)	897 (38,3)	925 (39,6)	0,93 (0,85; 1,02), $p = 0,149$

Wyniki oceny ryzyka hospitalizacji przeprowadzonej z wyodrębnieniem grupy chorych leczonych empagliflozyną w dawce 25 mg były spójne z wynikiem głównego porównania, przeprowadzonego dla łącznej grupy leczonej empagliflozyną. Leczenie empagliflozyną w dawce 25 mg dziennie związane było z niższym ryzykiem hospitalizacji, niż stosowanie wyłącznie terapii standardowej (38,3% vs 39,6%). Zmniejszenie ryzyka hospitalizacji związane z zastosowaniem empagliflozyny 25 mg o 7% względem terapii standardowej było mniejsze niż obliczone dla porównania EMPA vs STD+PBO i nie spełniło kryterium istotności statystycznej; HR = 0,93 (95% CI: 0,85; 1,02), p = 0,149. Należy jednak mieć na uwadze ograniczoną moc statystyczną porównania EMPA-25 vs STD+PBO w porównaniu z analizą główną EMPA vs STD+PBO.

3.4.7. Kontrola glikemii

W publikacjach i doniesieniach konferencyjnych z badania *EMPA-REG OUTCOME* zidentyfikowano następujące punkty końcowe pozwalające na ocenę efektywności kontroli glikemii u chorych leczonych empagliflozyną: dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej, zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), oraz zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (FPG). Wyniki oceny wymienionych punktów końcowych były dostępne wyłącznie dla populacji MITT.

3.4.7.1. Zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c})

W publikacjach z badania *EMPA-REG OUTCOME* wyniki oceny wpływu stosowania empagliflozyny na zawartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) przedstawiono w postaci różnic średnich HbA_{1c} w trzech wyodrębnionych punktach czasowych: w pierwszych 12 tygodniach badania (okres utrzymywania stabilnego leczenia podstawowego), po upływie 94 oraz 206 tygodni badania. Dokładne wyniki oceny różnic w zawartości HbA_{1c} podano wyłącznie dla porównań uwzględniających dawkę empagliflozyny (EMPA-10 vs STD+PBO; EMPA-25 vs STD+PBO). Szczegółowo przebieg zmian średnich HbA_{1c} w okresie badania w grupach EMPA-10, EMPA-25 oraz STD+PBO przedstawiono również graficznie, w publikacji *Zinman 2015 (Figure 3)*.

Ponadto w materiałach konferencyjnych (*Jurišić-Eržen 2016, Jurišić-Eržen 2016a, Scherthaner 2016, Scherthaner 2016a*) przedstawiono analizę średnich zmian zawartości HbA_{1c} po upływie 12 oraz 164 tygodni leczenia. Wyniki podano wyłącznie dla porównań uwzględniających dawkę empagliflozyny (EMPA-10 vs STD+PBO; EMPA-25 vs STD+PBO).

3.4.7.1.1. EMPA vs STD+PBO

Wartości średnich zawartości HbA_{1c} w grupie chorych leczonych empagliflozyną oraz grupie kontrolnej przedstawiono w tabeli poniżej. Autorzy badania nie podali danych dotyczących rozrzutu wartości wokół średnich ani o wynikach statystycznego testu różnicy pomiędzy grupami empagliflozyny i kontrolną.

Tabela 56. Średnie zawartości HbA_{1c}; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Okres obserwacji	EMPA	STD+PBO	MD (95% CI) [%]
	N = 4687 średnia (SD) [%]	N = 2333 średnia (SD) [%]	
206 tygodni	7,81 (bd.)	8,16 (bd.)	-0,35*, bd.

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

^ średnie zawartości HbA_{1c} w każdym tygodniu obserwacji w każdej grupie przedstawiono wyłącznie na wykresie, w publikacji *Zinman 2015 (Figure 3)*.

W 206 tygodniu obserwacji średnie zawartości HbA_{1c} wynosiły 7,81% w łącznej grupie chorych leczonych empagliflozyną i 8,16% w grupie kontrolnej. W 206 tygodniu średnia końcowa zawartość HbA_{1c} była niższa w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną o 0,35 punktu procentowego w porównaniu z grupą kontrolną. Obliczenie granic 95% przedziału ufności wokół różnicy średnich nie było możliwe.

3.4.7.1.2. EMPA-10 vs STD+PBO

Z analizy przebiegu zmian zawartości HbA_{1c} w porównywanych grupach badania *EMPA-REG OUTCOME* oraz podanych wartości różnic w kolejnych punktach czasowych wynika, że w całym okresie badania zawartość HbA_{1c} była niższa u pacjentów leczonych empagliflozyną 10 mg niż w grupie chorych poddawanych jedynie terapii standardowej. Z analizy wykresu przedstawionego w publikacji *Zinman 2015 (Figure 3)* wynika, że średnia zawartość hemoglobiny glikowanej w grupie STD+PBO bardzo nieznacznie wzrosła w trakcie trwania badania, natomiast w grupie EMPA-10 po początkowym spadku obserwowano stopniowy wzrost glikemii w kolejnych tygodniach badania.

W tabeli poniżej przedstawiono średnie zmiany HbA_{1c} po upływie 12, 94, 164 oraz 206 tygodni leczenia oraz różnicę wielkości zmian pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną 10 mg i kontrolną.

Tabela 57. Średnia zmiana zawartości HbA_{1c}; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Okres obserwacji	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)* [%]
	N	średnia (SE) [%]	N	średnia (SE) [%]	
12 tygodni†	2272	-0,65 (0,02)	2272	-0,11 (0,02)	-0,54 (-0,58; -0,49) p < 0,001

94 tygodnie	bd.	bd. [^]	bd.	bd. [^]	-0,42 (-0,48; -0,36), bd.
164 tygodnie	1006	-0,29 (0,03)	962	0,03 (0,03)	-0,31 (-0,40; -0,23) p < 0,001
206 tygodni	bd.	bd. [^]	bd.	bd. [^]	-0,24 (-0,40; -0,08), bd.

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających;

† okres utrzymywania stabilnego leczenia podstawowego;

[^] średnie zawartości HbA_{1c} w każdym tygodniu obserwacji w każdej grupie przedstawiono wyłącznie na wykresie, w publikacji Zinman 2015 (Figure 3).

Po 12 tygodniach trwania badania średnie zmniejszenie zawartość HbA_{1c} było większe w grupie leczonych empagliflozyną 10 mg od średniego zmniejszenia zawartości w grupie kontrolnej, o 0,54 (95% CI: 0,49; 0,58) p.p., co było znamiennej statystycznie różnicą (p < 0,001). W kolejnych tygodniach również obserwowano istotnie większą poprawę zawartości HbA_{1c} u chorych leczonych empagliflozyną, w porównaniu do kontroli: po 94 tygodniach leczenia różnica wyniosła -0,42 (95% CI: -0,48; -0,36) p.p., po 164 tygodniach -0,31 (95% CI: -0,40; -0,23) p.p., natomiast po 206 tygodniach -0,24 (95% CI: -0,40; -0,08) p.p. Podane różnice średnich na korzyść empagliflozyny 10 mg były istotne statystycznie w każdym analizowanym punkcie czasowym, niemniej w miarę upływu czasu następowało stopniowe zbliżanie się do siebie średnich HbA_{1c} w porównywanych grupach, o czym świadczy malejąca różnica efektu między grupami.

Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną

W posterze dla doniesienia konferencyjnego *Jurišić-Eržen 2016* przedstawiono informacje o zmianie zawartości HbA_{1c} po 164 tygodniach leczenia w podziale na podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wcześniejszego leczenia insulin – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 58. Średnia zmiana zawartości HbA_{1c} w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania insuliny; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Okres obserwacji	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)* [%]
	N	średnia (SE) [%]	N	średnia (SE) [%]	
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
164 tygodnie	557	-0,41 (0,04)	540	-0,03 (0,04)	-0,38 (-0,50; -0,26); p < 0,0001
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
164 tygodnie	449	-0,16 (0,05)	422	0,08 (0,05)	-0,24 (-0,37; -0,11); p = 0,0004

Wśród pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną obserwowano znamienne wyższy wpływ empagliflozyny 10 mg na poprawę zawartości HbA_{1c} w porównaniu do grupy kontrolnej, MD = -0,38 (95% CI: -

0,50; -0,26) p.p., $p < 0,0001$ i efekt ten był nieco wyższy niż w populacji ogólnej (-0,31). W populacji chorych otrzymujących wcześniej leczenie efekt był mniejszy, ale wciąż istotny wobec grupy kontrolnej.

3.4.7.1.3. EMPA-25 vs STD+PBO

Z analizy przebiegu zmian zawartości HbA_{1c} w porównywanych grupach badania *EMPA-REG OUTCOME* oraz podanych wartości różnic w kolejnych punktach czasowych wynika, że w całym okresie badania zawartość HbA_{1c} była niższa u pacjentów leczonych empagliflozyną 25 mg niż w grupie chorych poddawanych jedynie terapii standardowej. Z analizy wykresu przedstawionego w publikacji *Zinman 2015 (Figure 3)* wynika, że średnia zawartość hemoglobiny glikowanej w grupie STD+PBO nieznacznie wzrosła w trakcie trwania badania, natomiast w grupie EMPA-25 po początkowym spadku obserwowano stopniowy wzrost glikemii w kolejnych tygodniach badania.

W tabeli poniżej przedstawiono średnie zmiany HbA_{1c} po upływie 12, 94, 164 oraz 206 tygodni leczenia oraz różnicę wielkości zmian pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną 25 mg i kontrolną.

Tabela 59. Średnia zmiana zawartości HbA_{1c}; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Okres obserwacji	EMPA-25		STD+PBO		MD (95% CI)* [%]
	N	średnia (SE) [%]	N	średnia (SE) [%]	
12 tygodni†	2280	-0,71 (0,02)	2272	-0,11 (0,02)	-0,60 (-0,64; -0,55) p < 0,001
94 tygodnie	bd.	bd.^	bd.	bd.^	-0,47 (-0,54; -0,41), bd.
164 tygodnie	1043	-0,40 (0,03)	962	0,03 (0,03)	-0,42 (-0,51; -0,34) p < 0,001
206 tygodni	bd.	bd.^	bd.	bd.^	-0,36 (-0,51; -0,20), bd.

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających;

† okres utrzymywania stabilnego leczenia podstawowego;

^ średnie zawartości HbA_{1c} w każdym tygodniu obserwacji w każdej grupie przedstawiono wyłącznie na wykresie, w publikacji *Zinman 2015 (Figure 3)*.

Po 12 tygodniach trwania badania zmniejszenie zawartości HbA_{1c} było większe w grupie chorych leczonych empagliflozyną 10 mg od średniego zmniejszenia w grupie kontrolnej, o 0,60 (95% CI: 0,55; 0,64) p.p., co było znamiennej statystycznie różnicą ($p < 0,001$). W kolejnych tygodniach leczenia również obserwowano różnice świadczące o korzystnym efekcie empagliflozyny: po 94 tygodniach różnica zmian między analizowanymi grupami wyniosła -0,47 (95% CI: -0,54; 0,41) p.p., po 164 tygodniach -0,42 (95% CI: -0,51; -0,34) p.p., natomiast po 206 tygodniach różnica ta wyniosła -0,36 (95% CI: -0,51; -0,20) p.p. Podane różnice średnich na korzyść empagliflozyny 25 mg były istotne statystycznie

w każdym analizowanym punkcie czasowym, niemniej w miarę upływu czasu następowało stopniowe zbliżanie się do siebie średnich HbA_{1c} w porównywanych grupach.

Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny zmian HbA_{1c} w podziale na podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wcześniejszego leczenia insuliną (dane z posteru dla doniesienia *Jurišić-Eržen 2016*).

Tabela 60. Średnia zmiana zawartości HbA_{1c} w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania insuliny; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Okres obserwacji	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)* [%]
	N	średnia (SE) [%]	N	średnia (SE) [%]	
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
164 tygodnie	588	-0,51 (0,04)	540	-0,03 (0,04)	-0,48 (-0,60; -0,36); p < 0,0001
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
164 tygodnie	455	-0,27 (0,05)	422	0,08 (0,05)	-0,35 (-0,48; -0,22); p < 0,0001

Podobnie jak w populacji ogólnej, u chorych nieleczonych wcześniej insuliną empagliflozyna 25 mg skutecznie zmniejszała zawartość HbA_{1c} w porównaniu do kontroli: MD = -0,48 (95% CI: -0,60; -0,36) p.p., p < 0,0001, a wielkość efektu była nieco wyższa niż obserwowana w populacji ogólnej (-0,42). Istotność efektu wykazano również w podgrupie chorych leczonych wcześniej insuliną, choć był on mniejszy liczbowo.

3.4.7.2. Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej

Populacja chorych włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME* składała się z chorych w większości objętych wyjściowo farmakologicznym leczeniem hipoglikemizującym (rozdz. 3.2.3.). Lekarz prowadzący mógł, po upływie pierwszych 12 tygodni fazy randomizowanej, dowolnie modyfikować farmakoterapię stosowaną jako leczenie podstawowe, zgodnie z obowiązującymi lokalnymi standardami (rozdz. 3.3.).

W publikacjach z badania *EMPA-REG OUTCOME* podano dane pozwalające ocenić wpływ stosowania empagliflozyny na intensywność stosowania innych leków hipoglikemizujących (z uwzględnieniem insuliny). W publikacji z badania (*Zinman 2015*) podano liczby i odsetki pacjentów, u których rozpoczęto stosowanie nowego leku podczas trwania badania (w pełnym okresie obserwacji), w grupie EMPA

i STD+PBO (populacja mITT). Dodatkowo w materiałach konferencyjnych (abstrakt *Scherthaner 2016* i poster *Scherthaner 2016a*) podano odsetki pacjentów, u których w czasie badania dokonano intensyfikacji terapii hipoglikemizującej stosowanej wyjściowo u pacjenta, dodano lek hipoglikemizujący, bądź wdrożono obie z wymienionych modyfikacji przebiegu leczenia. Opisane informacje podano dla populacji mITT, z podziałem na grupy przyjmujące empagliflozynę w dawkach 10 i 25 mg.

Dodanie nowego leku hipoglikemizującego odnotowywano w przypadku włączenia nowych leków stosowanych przez co najmniej 7 dni lub do momentu przerwania leczenia w badaniu. Intensyfikację terapii hipoglikemizującej zdefiniowano jako zwiększenie dawki dotychczas stosowanego leku powyżej poziomu dawki wyjściowej (w przypadku insuliny – wzrost całkowitej przepisanej dawki dziennej o >10% u pacjentów stosujących ≥40 jednostek dziennie lub o >4 jednostki dziennie u pacjentów leczonych w dawce < 40 jednostek dziennie) przez co najmniej 7 dni lub do momentu przerwania leczenia w badaniu.

3.4.7.2.1. EMPA vs STD+PBO

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów w grupie leczonych empagliflozyną oraz grupie kontrolnej, u których w trakcie trwania badania (pełny okres obserwacji, obejmujący fazę testowanego leczenia oraz obserwacji po wycofaniu testowanego leczenia) dodano nowy lek hipoglikemizujący, a także liczby i odsetki chorych, u których dokonano intensyfikacji terapii hipoglikemizującej (zwiększenie dawek leków dotychczas stosowanych u pacjenta), dodano leku hipoglikemizującego, bądź wdrożono obie z wymienionych modyfikacji przebiegu leczenia dokonano w okresie testowanego leczenia (*treatment phase*).

Względne i bezwzględne parametry korzyści klinicznej obliczono w ramach analizy własnej.

Tabela 61. Ordynacja dodatkowych leków hipoglikemizujących lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipoglikemizującej; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Charakterystyka wyjściowa	EMPA	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 4687 n (%)	N = 2333 n (%)		
Dodanie leku hipoglikemizującego w trakcie trwania badania				
Dowolny lek hipoglikemizujący	914 (19,5)	736 (31,5)	0,62 (0,57; 0,67) NNT = 9 (8; 11) p < 0,0001	-0,12 (-0,14; -0,10) p < 0,0001
Metformina	172 (3,7)	112 (4,8)	0,76 (0,61; 0,96) NNT = 89 (47; 909) p = 0,0237	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0299
Pochodna sulfonilomocznika	176 (3,8)	164 (7,0)	0,53 (0,43; 0,66) NNT = 31 (23; 48) p < 0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02) p < 0,0001

Charakterystyka wyjściowa	EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Inhibitor DPP-4	263 (5,6)	193 (8,3)	0,68 (0,57; 0,81) NNT = 38 (26; 74) p < 0,0001	-0,03 (-0,04; -0,01) p < 0,0001
Agonista PPAR-γ	56 (1,2)	68 (2,9)	0,41 (0,29; 0,58) NNT = 59 (41; 104) p < 0,0001	-0,02 (-0,02; -0,01) p < 0,0001
Agonista GLP-1	65 (1,4)	57 (2,4)	0,57 (0,40; 0,81) NNT = 95 (57; 289) p = 0,0016	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0036
Insulina	273 (5,8)	268 (11,5)	0,51 (0,43; 0,60) NNT = 18 (15; 24) p < 0,0001	-0,06 (-0,07; -0,04) p < 0,0001
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja terapii hipoglikemizującej w fazie leczenia				
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia	1523* (32,5)	1264* (54,2)	0,60 (0,57; 0,63) NNT = 5 (5; 6) p < 0,0001	-0,22 (-0,24; -0,19) p < 0,0001
Intensyfikacja dotychczasowego leczenia	1092* (23,3*)	931* (39,9)	0,58 (0,54; 0,63) NNT = 7 (6; 8) p < 0,0001	-0,17 (-0,19; -0,14) p < 0,0001
Dodanie leku hipoglikemizującego	691* (14,7*)	630* (27,0)	0,55 (0,50; 0,60) NNT = 9 (7; 10) p < 0,0001	-0,12 (-0,14; -0,10) p < 0,0001

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

W ok. 3-letnim okresie obserwacji w grupie leczonej empagliflozyną odnotowano zmniejszone, względem grupy kontrolnej, zapotrzebowanie na dodanie kolejnego leku hipoglikemizującego (19,5% vs 31,5%). Względne ryzyko dodania leku hipoglikemizującego wynosi 0,62 (95% CI: 0,57; 0,67), co oznacza zmniejszenie prawdopodobieństwa dodania leku hipoglikemizującego o 38% i jest istotne statystycznie (p < 0,0001). Wartość NNT wskazuje, że w czasie trwającej około 3 lat terapii z udziałem empagliflozyny na każdych 9 (95% CI: 8; 11) leczonych pacjentów jeden chory uniknie w tym okresie konieczności dalszej intensyfikacji leczenia hipoglikemizującego w postaci ordynacji kolejnego leku przeciwcukrzycowego.

Odnotowany, istotny statystycznie, wpływ empagliflozyny ograniczający konieczność dalszej intensyfikacji kontroli glikemii był widoczny w przypadku każdej analizowanej klasy leków. Wartości względnego zmniejszenia ryzyka kształtowały się w zakresie od 59 do 24%, wynosząc 59% dla agonistów PPAR-γ, 43% dla insuliny, 47% dla pochodnych sulfonilomocznika, 43% dla agonistów GLP-1, 32% dla inhibitorów DPP-4 oraz 24% dla metforminy.

Mniejsze zapotrzebowanie na intensyfikację innego leczenia hipoglikemizującego u chorych leczonych empagliflozyną potwierdzono także w analizie danych uzyskanych wyłącznie w fazie leczenia (z wyłączeniem około miesięcznej obserwacji po wycofaniu leczenia testowanego – empagliflozyny lub placebo). W okresie leczenia trwającym przeciętnie (mediana) 2,6 roku dodania dodatkowego leku

lub intensyfikacji terapii lekami dotychczas stosowanymi w kontroli glikemii wymagało 32,5% pacjentów leczonych empagliflozyną i 54,2% chorych leczonych standardowo. Względne ryzyko dodania dodatkowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacji terapii wynosi 0,60 (95% CI: 0,57; 0,63), co oznacza zmniejszenie prawdopodobieństwa rozpatrywanej modyfikacji terapii o 40% i jest istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Wartość NNT wskazuje, że w czasie trwającej około 2,6 lat terapii z udziałem empagliflozyny na każdych 5 (95% CI: 5; 6) leczonych pacjentów jeden chory uniknie w tym okresie konieczności dalszej intensyfikacji leczenia hipoglikemizującego w postaci ordynacji kolejnego leku przeciwcukrzycowego lub zwiększenia dawki leków dotychczas stosowanych. Zbliżone, istotne statystycznie wyniki na korzyść empagliflozyny uzyskano także w odrębnych analizach ryzyka intensyfikacji dotychczasowego leczenia oraz ryzyka dodania leku hipoglikemizującego; redukcja względnego ryzyka związana z zastosowaniem ocenianego leczenia wyniosła w przypadku wymienionych punktów końcowych odpowiednio 42% i 45%.

3.4.7.2.2. EMPA-10 vs STD+PBO

Dane dotyczące dodania leku hipoglikemizującego lub intensyfikacji terapii hipoglikemizującej w fazie testowanego leczenia w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną w dziennej dawce 10 mg oraz w grupie kontrolnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Ordynacja dodatkowych leków hipoglikemizujących lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipoglikemizującej; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Charakterystyka wyjściowa	EMPA-10	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 2345 n (%)	N = 2333 n (%)		
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja terapii hipoglikemizującej w fazie leczenia				
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia	779* (33,2)	1264* (54,2)	0,61 (0,57; 0,66) NNT = 5 (5; 6) p < 0,0001	-0,21 (-0,24; -0,18) p < 0,0001
Intensyfikacja dotychczasowego leczenia	556* (23,7)	931* (39,9)	0,59 (0,54; 0,65) NNT = 7 (6; 8) p < 0,0001	-0,16 (-0,19; -0,14) p < 0,0001
Dodanie leku hipoglikemizującego	363* (15,5)	630* (27,0)	0,57 (0,51; 0,64) NNT = 9 (8; 11) p < 0,0001	-0,12 (-0,14; -0,09) p < 0,0001

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

W okresie leczenia trwającym przeciętnie (mediana) 2,6 roku dodania dodatkowego leku lub intensyfikacji terapii lekami dotychczas stosowanymi w kontroli glikemii wymagało 33,2% pacjentów leczonych empagliflozyną 10 mg i 54,2% chorych leczonych standardowo. Względne ryzyko dodania dodatkowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacji terapii wynosi 0,61 (95% CI: 0,57; 0,66), co oznacza zmniejszenie prawdopodobieństwa rozpatrywanej modyfikacji terapii o 39% i jest istotne

statystycznie ($p < 0,0001$). Wartość NNT wskazuje, że w czasie trwającej około 2,6 lat terapii z udziałem empagliflozyny 10 mg na każdych 5 (95% CI: 5; 6) leczonych pacjentów jeden chory uniknie w tym okresie konieczności dalszej intensyfikacji leczenia hipoglikemizującego w postaci ordynacji kolejnego leku przeciwcukrzycowego lub zwiększenia dawki leków dotychczas stosowanych. Zbliżone, istotne statystycznie wyniki na korzyść empagliflozyny 10 mg uzyskano także w odrębnych analizach ryzyka intensyfikacji dotychczasowego leczenia oraz ryzyka dodania leku hipoglikemizującego; redukcja względnego ryzyka związana z zastosowaniem ocenianego leczenia wyniosła w przypadku wymienionych punktów końcowych odpowiednio 41% i 43%.

3.4.7.2.3. EMPA-25 vs STD+PBO

Dane dotyczące dodania leku hipoglikemizującego lub intensyfikacji terapii hipoglikemizującej w fazie testowanego leczenia w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną w dziennej dawce 25 mg oraz w grupie kontrolnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Ordynacja dodatkowych leków hipoglikemizujących lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipoglikemizującej; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Charakterystyka wyjściowa	EMPA-25 N = 2342 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja terapii hipoglikemizującej w fazie leczenia				
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia	745* (31,8)	1264* (54,2)	0,59 (0,55; 0,63) NNT = 5 (4; 6) $p < 0,0001$	-0,22 (-0,25; -0,20) $p < 0,0001$
Intensyfikacja dotychczasowego leczenia	536* (22,9)	931* (39,9)	0,57 (0,52; 0,63) NNT = 6 (6; 7) $p < 0,0001$	-0,17 (-0,20; -0,14) $p < 0,0001$
Dodanie leku hipoglikemizującego	328* (14,0)	630* (27,0)	0,52 (0,46; 0,59) NNT = 8 (7; 10) $p < 0,0001$	-0,13 (-0,15; -0,11) $p < 0,0001$

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

W okresie leczenia trwającym przeciętnie (mediana) 2,6 roku dodania dodatkowego leku lub intensyfikacji terapii lekami dotychczas stosowanymi w kontroli glikemii wymagało 31,8% pacjentów leczonych empagliflozyną 25 mg i 54,2% chorych leczonych standardowo. Względne ryzyko konieczności dodania dodatkowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacji terapii wynosi 0,59 (95% CI: 0,55; 0,63), co oznacza zmniejszenie prawdopodobieństwa rozpatrywanej modyfikacji terapii o 41% i jest istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Wartość NNT wskazuje, że w czasie trwającej około 2,6 lat terapii z udziałem empagliflozyny 25 mg na każdych 5 (95% CI: 4; 6) leczonych pacjentów jeden chory uniknie w tym okresie konieczności dalszej intensyfikacji leczenia hipoglikemizującego w postaci ordynacji kolejnego leku przeciwcukrzycowego lub zwiększenia dawki leków dotychczas stosowanych. Zbliżone,

istotne statystycznie wyniki na korzyść empagliflozyny 25 mg uzyskano także w odrębnych analizach ryzyka intensyfikacji dotychczasowego leczenia oraz ryzyka dodania leku hipoglikemizującego; redukcja względnego ryzyka związana z zastosowaniem ocenianego leczenia wyniosła w przypadku wymienionych punktów końcowych odpowiednio 43% i 48%.

3.4.7.3. Zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (FPG)

Dane dotyczące wpływu stosowania empagliflozyny na stężenie glukozy na czczo (FPG) w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* zidentyfikowano w materiałach konferencyjnych (*Schernthaler 2016, Schernthaler 2016a*). W dostępnych źródłach zaprezentowano analizę średnich zmian stężeń FPG po upływie 12 oraz 164 tygodni leczenia. Wyniki podano wyłącznie dla porównań uwzględniających dawkę empagliflozyny (EMPA-10 vs STD+PBO; EMPA-25 vs STD+PBO).

3.4.7.3.1. EMPA-10 vs STD+PBO

W tabeli poniżej przedstawiono średnie zmiany stężeń FPG po upływie 12 oraz 164 tygodni leczenia oraz różnicę wielkości zmian pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną 10 mg i kontrolną.

Tabela 64. Średnia zmiana stężenia FPG; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Okres obserwacji	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)* [mg/dl]
	N	średnia (SE) [mg/dl]	N	średnia (SE) [mg/dl]	
12 tygodni†	2228	-15,2 (0,8)	2226	5,2 (0,8)	-20,4 (-22,6; -18,2) p < 0,001
164 tygodnie	1012	-3,6 (1,4)	965	4,7 (1,4)	-8,2 (-12,0; -4,5) p < 0,001

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających;

† okres utrzymywania stabilnego leczenia podstawowego.

W okresie 12 początkowych tygodni badania w grupie empagliflozyny 10 mg odnotowano zmniejszenie stężenia FPG względem poziomu wyjściowego, przy jednoczesnym wzroście glikemii w grupie kontrolnej. Średnia różnica zmian tego parametru na pomiędzy grupą EMPA-10 a grupą STD+PBO była statystycznie istotna ($p < 0,001$) na korzyść empagliflozyny; MD = -20,4 (95% CI: -22,6; -18,2) mg/dl.

Po upływie 164 tygodni u chorych leczonych empagliflozyną 10 mg stężenie FPG było nadal obniżone względem wartości wyjściowej, a w grupie kontrolnej utrzymywało się zwiększenie stężenia FPG względem wartości wyjściowej. Średnia różnica zmian stężenia FPG względem poziomu wyjściowego była statystycznie istotna ($p < 0,001$) na korzyść empagliflozyny; MD = -8,2 (95% CI: -12,0; -4,5) mg/dl.

3.4.7.3.2. EMPA-25 vs STD+PBO

W tabeli poniżej przedstawiono średnie zmiany stężeń FPG po upływie 12 oraz 164 tygodni leczenia oraz różnicę wielkości zmian pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną 25 mg i kontrolną.

Tabela 65. Średnia zmiana stężenia FPG; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Okres obserwacji	EMPA-25		STD+PBO		MD (95% CI)* [mg/dl]
	N	średnia (SE) [mg/dl]	N	średnia (SE) [mg/dl]	
12 tygodni†	2234	-18,6 (0,8)	2226	5,2 (0,8)	-23,8 (-26,0; -21,6) p < 0,001
164 tygodnie	1053	-9,3 (1,3)	965	4,7 (1,4)	-13,9 (-17,7; -10,2) p < 0,001

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających;

† okres utrzymywania stabilnego leczenia podstawowego.

W okresie 12 początkowych tygodni badania w grupie empagliflozyny 25 mg odnotowano zmniejszenie stężenia FPG względem poziomu wyjściowego, przy jednoczesnym wzroście glikemii w grupie kontrolnej. Średnia różnica zmian tego parametru na pomiędzy grupą EMPA-25 a grupą STD+PBO była statystycznie istotna ($p < 0,001$) na korzyść empagliflozyny; MD = -23,8 (95% CI: -26,0; -21,6) mg/dl.

Po upływie 164 tygodni u chorych leczonych empagliflozyną 25 mg stężenie FPG było nadal obniżone względem wartości wyjściowej, a w grupie kontrolnej utrzymywało się zwiększenie poziomu FPG względem wartości wyjściowej. Średnia różnica zmian stężenia FPG względem poziomu wyjściowego była statystycznie istotna ($p < 0,001$) na korzyść empagliflozyny; MD = -13,9 (95% CI: -17,7; -10,2) mg/dl.

3.4.8. Kontrola masy ciała

W publikacjach i doniesieniach konferencyjnych z badania EMPA-REG OUTCOME zidentyfikowano następujące punkty końcowe pozwalające na ocenę efektywności kontroli masy ciała u chorych leczonych empagliflozyną: zmiana wagi ciała oraz zmiany w zakresie innych stosowanych w diagnostyce otyłości mierników otyłości i otłuszczenia ciała: obwód talii (ang. *waist circumference*), wskaźnik otyłości centralnej (ang. *index of central obesity*) oraz odsetkowy wskaźnik zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie (ang. *estimated total body fat*). Wyniki oceny wymienionych punktów końcowych były dostępne wyłącznie dla populacji mITT.

3.4.8.1. Zmiana masy ciała

W publikacjach z badania EMPA-REG OUTCOME (Zinman 2015) wyniki dotyczące zmian masy ciała pacjentów przedstawiono wyłącznie w postaci graficznej (wykres w załączniku do publikacji Zinman 2015, Section P) oraz narracyjnego podsumowania. Dane liczbowe dotyczące zmian masy ciała ziden-

tyfikowano w materiałach konferencyjnych: *Neeland 2016, Neeland 2016b, Jurišić-Eržen 2016, Jurišić-Eržen 2016a, Scherthaner 2016 i Scherthaner 2016a*. W dostępnych źródłach zaprezentowano analizę średnich zmian masy ciała (kg) po upływie 12 oraz 164 tygodni leczenia. Wyniki podano wyłącznie dla porównań uwzględniających dawkę empagliflozyny (EMPA-10 vs STD+PBO; EMPA-25 vs STD+PBO).

3.4.8.1.1. EMPA-10 vs STD+PBO

W tabeli poniżej przedstawiono średnie zmiany masy ciała pacjentów po upływie 12 oraz 164 tygodni leczenia oraz różnicę wielkości zmian pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną 10 mg i kontrolną.

Tabela 66. Średnia zmiana masy ciała; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Okres obserwacji	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)* [kg]
	N	średnia (SE) [kg]	N	średnia (SE) [kg]	
12 tygodni†	1893	-1,4 (0,1)	1915	-0,2 (0,1)	-1,2 (-1,4; -1,1) p < 0,001
164 tygodnie	1298	-2,4 (0,1)	1239	-0,8 (0,1)	-1,60 (-1,97; -1,23) p < 0,001

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających;

† okres utrzymywania stabilnego leczenia podstawowego.

W obu grupach badania obserwowano niewielki spadek masy ciała względem wartości wyjściowych, zarówno w 12, jak i w 164 tygodniu obserwacji. W obu analizowanych przedziałach czasowych średnia różnica zmian, zmniejszenie o odpowiednio 1,2 (95% CI: 1,1; 1,4) i 1,60 (95% CI: 1,23; 1,97) kg, była statystycznie istotna (p < 0,001) na korzyść empagliflozyny 10 mg.

Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny zmian masy ciała w podziale na podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wcześniejszego leczenia insuliną (dane z posteru dla doniesienia *Jurišić-Eržen 2016*).

Tabela 67. Średnia zmiana masy ciała w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania insuliny; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Okres obserwacji	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)* [%]
	N	średnia (SE) [%]	N	średnia (SE) [%]	
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
164 tygodnie	702	-2,5 (0,2)	666	-1,2 (0,2)	-1,3 (-1,8; -0,8); p < 0,0001

Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
164 tygodnie	596	-2,2 (0,2)	573	-0,3 (0,2)	-1,9 (-2,5; -1,4); p < 0,0001

Masa ciała u chorych nieleczonych wcześniej insuliną uległa znamienemu zmniejszeniu podczas terapii empagliflozyną 10 mg w porównaniu do kontroli, a wielkość efektu była zbliżona do tego obserwowanego w populacji ogólnej: MD = -1,3 (95% CI: -1,8; -0,8), p < 0,0001. W podgrupie otrzymujących wcześniej leczenie insuliną efekt również był istotny i liczbowo nieco większy.

3.4.8.1.2. EMPA-25 vs STD+PBO

W tabeli poniżej przedstawiono średnie zmiany wagi ciała pacjentów po upływie 12 oraz 164 tygodni leczenia oraz różnicę wielkości zmian pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną 25 mg i kontrolną.

Tabela 68. Średnia zmiana wagi ciała; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Okres obserwacji	EMPA-25		STD+PBO		MD (95% CI)* [kg]
	N	średnia (SE) [kg]	N	średnia (SE) [kg]	
12 tygodni†	1891	-1,7 (0,1)	1915	-0,2 (0,1)	-1,5 (-1,7; -1,3) p < 0,001
164 tygodnie	1335	-2,7 (0,1)	1239	-0,8 (0,1)	-2,0 (-2,3; -1,6) p < 0,001

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających;

† okres utrzymywania stabilnego leczenia podstawowego.

W obu grupach badania obserwowano niewielki spadek wagi ciała względem wartości wyjściowych, zarówno w 12, jak i w 164 tygodniu obserwacji. W obu analizowanych przedziałach czasowych średnia różnica zmian, zmniejszenie o odpowiednio 1,5 (95% CI: 1,3; 1,7) i 2,0 (95% CI: 1,6; 2,3) kg, była statystycznie istotna (p < 0,001) na korzyść empagliflozyny 25 mg.

Wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną

W posterze dla doniesienia konferencyjnego *Jurišić-Eržen 2016* przedstawiono informacje o zmianie masy ciała po 164 tygodniach leczenia w podziale na podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wcześniejszego leczenia insulin – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 69. Średnia zmiana masy ciała w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania insuliny; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Okres obserwacji	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)* [%]
	N	średnia (SE) [%]	N	średnia (SE) [%]	
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
164 tygodnie	719	-3,0 (0,2)	666	-1,2 (0,2)	-1,8 (-2,3; -1,3); p < 0,0001

Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
164 tygodnie	616	-2,4 (0,2)	573	-0,3 (0,2)	-2,2 (-2,7; -1,6); p < 0,0001

Wśród chorych nieleczonych wcześniej insuliną, empagliflozyna 25 mg znamienne zmniejszała masę ciała w porównaniu z kontrolą: MD = -1,8 (95% CI: -2,3; -1,3) kg, p < 0,0001, co było wynikiem zbliżonym do tego obserwowanego w populacji ogólnej. W podgrupie chorych leczonych wcześniej insuliną również obserwowano istotne różnice na korzyść empagliflozyny, przy czym efekt był liczbowo wyższy.

3.4.8.2. Inne mierniki otyłości i otłuszczenia ciała

W publikacjach z badania *EMPA-REG OUTCOME* (Zinman 2015) przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące zmian obwodu talii pacjentów, w postaci graficznej (wykres w załączniku do publikacji Zinman 2015, Section P) oraz narracyjnego podsumowania. W abstrakcie konferencyjnym *Neeland 2016* zidentyfikowano dane liczbowe, w postaci różnicy zmian pomiędzy grupami względem wartości wyjściowych w okresie 164 tygodni, umożliwiające ocenę wpływu stosowania empagliflozyny na następujące mierniki otyłości i otłuszczenia ciała (stosowane w diagnostyce otyłości): obwód talii (ang. *waist circumference*), wskaźnik otyłości centralnej (ang. *index of central obesity*) oraz odsetkowy wskaźnik zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie (ang. *estimated total body fat*). Wyniki podano wyłącznie dla porównań uwzględniających dawkę empagliflozyny (EMPA-10 vs STD+PBO; EMPA-25 vs STD+PBO).

3.4.8.2.1. EMPA-10 vs STD+PBO

W tabeli poniżej przedstawiono różnice pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną 10 mg i kontrolną średnich zmian względem wartości wyjściowych wskaźników otyłości – obwodu talii, wskaźnika otyłości centralnej i szacunkowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie - po 164 tygodniach leczenia.

Tabela 70. Średnie zmiany wartości mierników otyłości i otłuszczenia ciała; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)*
	N	średnia (SE)	N	średnia (SE)	
Obwód talii [cm]	1285	bd.	1220	bd.	-1,5 (-1,9; -1,0) p < 0,001
Wskaźnik otyłości centralnej	1285	bd.	1220	bd.	-0,008 (-0,011; -0,006) p < 0,001

Szacunkowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie [%]	1282	bd.	1217	bd.	-0,45 (-0,83; -0,07) p < 0,05
--	------	-----	------	-----	----------------------------------

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających.

Wyniki porównawczej oceny zmian mierników otyłości i otłuszczenia ciała u chorych leczonych empagliflozyną 10 mg i pacjentów poddawanych wyłącznie standardowej terapii hipoglikemizującej wskazują, że stosowanie empagliflozyny w okresie 164 tygodni związane jest z redukcją całkowitego i trzewnego otłuszczenia ciała. U chorych leczonych empagliflozyną 10 mg odnotowano zmniejszenie średniego obwodu talii o 1,5 (95% CI: 1,0; 1,9) cm; średniej wartości wskaźnika otyłości centralnej o 0,008 (95% CI: 0,006; 0,011) jednostki oraz średniego szacunkowego odsetka tkanki tłuszczowej w organizmie o 0,45 (95% CI: 0,07; 0,83) p.p. Wszystkie opisane różnice były istotne statystycznie.

3.4.8.2.2. EMPA-25 vs STD+PBO

W tabeli poniżej przedstawiono różnice pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną 25 mg i kontrolną średnich zmian względem wartości wyjściowych wskaźników otyłości – obwodu talii, wskaźnika otyłości centralnej i szacunkowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie - po 164 tygodniach leczenia.

Tabela 71. Średnie zmiany wartości mierników otyłości i otłuszczenia ciała; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-25		STD+PBO		MD (95% CI)*
	N	średnia (SE)	N	średnia (SE)	
Obwód talii [cm]	1329	bd.	1220	bd.	-1,6 (-2,0; -1,1) p < 0,001
Wskaźnik otyłości centralnej	1329	bd.	1220	bd.	-0,009 (-0,012; -0,007) p < 0,001
Szacunkowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie [%]	1327	bd.	1217	bd.	-0,49 (-0,87; -0,12) p < 0,05

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających;

† okres utrzymywania stabilnego leczenia podstawowego.

Wyniki porównawczej oceny zmian mierników otyłości i otłuszczenia ciała u chorych leczonych empagliflozyną 25 mg i pacjentów poddawanych wyłącznie standardowej terapii hipoglikemizującej wskazują, że stosowanie empagliflozyny w okresie 164 tygodni związane jest z redukcją całkowitego i trzewnego otłuszczenia ciała. U chorych leczonych empagliflozyną 25 mg odnotowano zmniejszenie średniego obwodu talii o 1,6 (95% CI: 1,1; 2,0) cm; średniej wartości wskaźnika otyłości centralnej o 0,009 (95% CI: 0,007; 0,012) jednostki oraz średniego szacunkowego odsetka tkanki tłuszczowej w organizmie o 0,49 (95% CI: 0,12; 0,87) p.p. Wszystkie opisane różnice były istotne statystycznie.

3.4.9. Kontrola ciśnienia tętniczego krwi

W publikacjach i doniesieniach konferencyjnych z badania *EMPA-REG OUTCOME* zidentyfikowano następujące punkty końcowe pozwalające na ocenę efektywności kontroli ciśnienia tętniczego krwi u chorych leczonych empagliflozyną: dodanie leku hipotensyjnego, zmiana ciśnienia tętniczego krwi – skurczowego i rozkurczowego oraz zmiana częstości rytmu serca. Wyniki oceny wymienionych punktów końcowych były dostępne wyłącznie dla populacji mITT.

3.4.9.1. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi

Jak podają autorzy badania, w okresie obserwacji stosowanie empagliflozyny związane było z niewielkim zmniejszeniem – w porównaniu z grupą kontrolną – skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Wyniki dla wymienionych punktów końcowych przedstawiono w postaci graficznej – na wykresach, w załączniku do publikacji *Zinman 2015 (Section P)*. [REDACTED]

3.4.9.2. Dodanie leku hipotensyjnego

Ze względu na współistniejącą ChUSN populacja chorych włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME* składała się z chorych w większości objętych wyjściowo farmakologicznym leczeniem nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii oraz profilaktyką przeciwzakrzepową (rozdz. 3.2.3.). Lekarz prowadzący mógł, po upływie pierwszych 12 tygodni fazy randomizowanej, dowolnie modyfikować farmakoterapię stosowaną jako leczenie podstawowe, zgodnie z obowiązującymi lokalnymi standardami (rozdz. 3.3.).

W publikacjach z badania *EMPA-REG OUTCOME* podano dane pozwalające ocenić wpływ stosowania empagliflozyny na intensywność stosowania leków podawanych w kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, tj. w kontroli ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu we krwi oraz w profilaktyce przeciwzakrzepowej. W publikacji z badania (*Zinman 2015*) podano jako liczby i odsetki pacjentów, u których rozpoczęto stosowanie nowego leku podczas trwania badania (w pełnym okresie obserwacji), w grupie EMPA i STD+PBO (populacja mITT).

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów w grupie leczonych empagliflozyną oraz grupie kontrolnej, u których w trakcie trwania badania dodano nowy lek hipotensyjny oraz względne i bezwzględne parametry korzyści klinicznej, obliczone w ramach analizy własnej.

Tabela 72. Ordynacja dodatkowych leków hipotensyjnych; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Charakterystyka wyjściowa	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dowolny lek hipotensyjny	1903 (40,6)	1106 (47,4)	0,86 (0,81; 0,90) NNT = 15 (11; 24) p < 0,0001	-0,07 (-0,09; -0,04) p < 0,0001
Inhibitory konwertazy angiotensyny	1108 (23,6)	640 (27,4)	0,86 (0,79; 0,94) NNT = 27 (17; 63) p = 0,0005	-0,04 (-0,06; -0,02) p = 0,0007
Leki beta-adrenolityczne	745 (15,9)	420 (18,0)	0,88 (0,79; 0,98) NNT = 48 (26; 436) p = 0,0249	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0278
Leki moczopędne	760 (16,2)	530 (22,7)	0,71 (0,65; 0,79) NNT = 16 (12; 23) p < 0,0001	-0,07 (-0,09; -0,05) p < 0,0001
Antagoniści wapnia	592 (12,6)	427 (18,3)	0,69 (0,62; 0,77) NNT = 18 (14; 27) p < 0,0001	-0,06 (-0,08; -0,04) p < 0,0001
Antagoniści receptorów aldosteronowych	135 (2,9)	110 (4,7)	0,61 (0,48; 0,78) NNT = 55 (36; 118) p < 0,0001	-0,02 (-0,03; -0,01) p = 0,0003
Inhibitory reniny	8 (0,2)	6 (0,3)	0,66 (0,23; 1,91) p = 0,4473	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4746
Inne	234 (5,0)	138 (5,9)	0,84 (0,69; 1,04) p = 0,1040	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1135

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

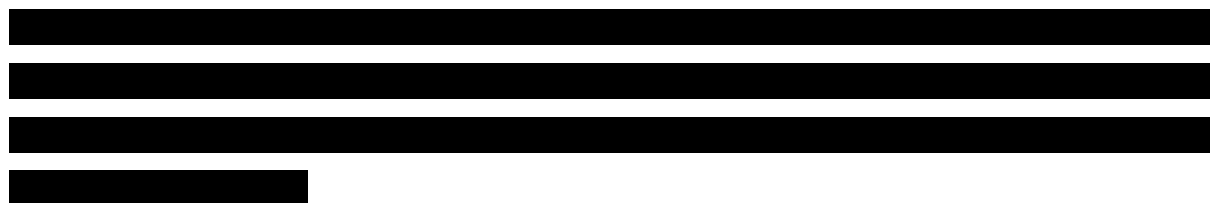
W ok. 3-letnim okresie obserwacji w grupie leczonej empagliflozyną odnotowano zmniejszone, względem grupy kontrolnej, zapotrzebowanie na dodanie kolejnego leku hipotensyjnego (40,6% vs 47,4%). Względne ryzyko dodania leku hipotensyjnego wynosi 0,86 (95% CI: 0,81; 0,90), co oznacza zmniejszenie prawdopodobieństwa dodania leku hipotensyjnego o 14%, i jest istotne statystycznie (p < 0,0001). Wartość NNT wskazuje, że w czasie trwającej około 3 lat terapii z udziałem empagliflozyny na każdych 15 (95% CI: 11; 24) leczonych pacjentów jeden chory uniknie w tym okresie konieczności dalszej intensyfikacji leczenia obniżającego ciśnienie tętnicze krwi, w postaci ordynacji kolejnego leku.

Odnotowany, istotny statystycznie, wpływ empagliflozyny ograniczający konieczność dalszej intensyfikacji kontroli tętniczego ciśnienia krwi ujawnił się w przypadku większości analizowanych klas leków

hipotensyjnych. Wartości zmniejszenia względnego ryzyka (wartości istotne statystycznie) kształtowały się w zakresie od 39 do 12%, wynosząc: 39% dla antagonistów receptorów aldosteronowych, 31% dla antagonistów wapnia, 29% dla leków moczopędnych, 14% dla inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz 12% dla leków beta-adrenolitycznych. Wpływ stosowania empagliflozyny nie był statystycznie istotny w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka zastosowania inhibitora reniny (stosowane przez kilku chorych) lub leków sklasyfikowanych jako „inne”.

3.4.9.3. Zmiana częstości rytmu serca

Jak podają autorzy badania, w okresie obserwacji stosowanie empagliflozyny nie było związane – w porównaniu z grupą kontrolną - ze wzrostem częstości rytmu serca. Wyniki przedstawiono wyłącznie w postaci graficznej - na wykresach, w załączniku do publikacji *Zinman 2015 (Section P)*. Nie podano wartości w postaci liczbowej, ani wyników testów statystycznych różnic pomiędzy grupami.



3.4.10. Kontrola stężenia lipidów

W publikacjach i doniesieniach konferencyjnych z badania *EMPA-REG OUTCOME* zidentyfikowano następujące punkty końcowe pozwalające na ocenę efektywności kontroli stężenia lipidów we krwi u chorych leczonych empagliflozyną: dodanie leku hipolipemizującego, zmiana stężenia cholesterolu we krwi – frakcji LDL i HDL. Wyniki oceny wymienionych punktów końcowych były dostępne wyłącznie dla populacji MITT.

3.4.10.1. Dodanie leku hipolipemizującego

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów w grupie leczonych empagliflozyną oraz grupie kontrolnej, u których w trakcie trwania badania dodano nowy lek hipolipemizujący oraz względne i bezwzględne parametry korzyści klinicznej, obliczone w ramach analizy własnej.

Tabela 73. Ordynacja dodatkowych leków hipolipemizujących; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Charakterystyka wyjściowa	EMPA	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 4687 n (%)	N = 2333 n (%)		
Dowolny lek hipolipemizujący	1245 (26,6)	643 (27,6)	0,96 (0,89; 1,05) p = 0,3732	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3761
Statyny	1040 (22,2)	529 (22,7)	0,98 (0,89; 1,07) p = 0,6451	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,6463
Fibraty	188 (4,0)	118 (5,1)	0,79 (0,63; 0,99) NNT = 96 (48; 19938) p = 0,0432	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0511
Ezetymib	87 (1,9)	44 (1,9)	0,98 (0,69; 1,41) p = 0,9308	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9310
Kwas nikotynowy	23 (0,5)	12 (0,5)	0,95 (0,48; 1,91) p = 0,8946	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,8954
Inne	92 (2,0)	64 (2,7)	0,72 (0,52; 0,98) NNT = 129 (65; 12989) p = 0,0374	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0478

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

W ok. 3-letnim okresie obserwacji w grupie leczonej empagliflozyną nie zaobserwowano wyraźnego zmniejszenia konieczności intensyfikacji kontroli stężenia cholesterolu w postaci dodania kolejnego, dowolnego leku hipolipemizującego, w porównaniu z grupą kontrolną (26,6% vs 27,6%). Względne ryzyko dodania leku hipotensyjnego wynosi 0,96 (95% CI: 0,89; 1,05) i nie jest istotne statystycznie.

W przypadku każdej rozpatrywanej grupy leków hipolipemizujących odsetki pacjentów, u których dodano kolejny lek w czasie trwania badania były niższe u chorych leczonych empagliflozyną niż w grupie kontrolnej. Względne ryzyko dodania kolejnego leku hipolipemizującego jest istotne statystycznie w przypadku leków z grupy fibratów (zmniejszenie ryzyka o 21%) i leków sklasyfikowanych jako „inne” (zmniejszenie ryzyka o 28%). Zmniejszenie ryzyka ordynacji jako dodatkowego leku statyny, ezetymibu lub kwasu nikotynowego nie spełnia kryterium istotności statystycznej.

3.4.10.2. Zmiana stężenia cholesterolu we krwi

Jak podają autorzy badania, w okresie obserwacji stosowanie empagliflozyny związane było z niewielkim wzrostem – w porównaniu z grupą kontrolną - stężeń cholesterolu LDL i HDL. Wyniki dla wymienionych punktów końcowych przedstawiono w postaci graficznej - na wykresach, w załączniku do publikacji Zinman 2015 (Section P).

3.4.11. Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej

W publikacjach i doniesieniach konferencyjnych z badania *EMPA-REG OUTCOME* zidentyfikowano następujące punkty końcowe pozwalające na ocenę wpływu stosowania empagliflozyny na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą ChUSN: dodanie leku przeciwzakrzepowego.

3.4.11.1. Dodanie leku przeciwzakrzepowego

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów w grupie leczonych empagliflozyną oraz grupie kontrolnej, u których w trakcie trwania badania dodano nowy lek przeciwzakrzepowy oraz względne i bezwzględne parametry korzyści klinicznej, obliczone w ramach analizy własnej.

Tabela 74. Ordynacja dodatkowych leków przeciwzakrzepowych; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Charakterystyka wyjściowa	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
Dowolny lek przeciwzakrzepowy	1179 (25,2)	623 (26,7)	0,94 (0,87; 1,02) p = 0,1603	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1643
Kwas acetylosalicylowy	736 (15,7)	402 (17,2)	0,91 (0,82; 1,02) p = 0,1009	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,1060
Klopidogrel	224 (4,8)	112 (4,8)	1,00 (0,80; 1,24) p = 0,9683	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9683
Antagoniści witaminy K	136 (2,9)	89 (3,8)	0,76 (0,58; 0,99) NNT = 110 (55; 154381) p = 0,0411	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0502

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach

W ok. 3-letnim okresie obserwacji nie zaobserwowano wyraźnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą kontrolną pod względem ryzyka konieczności intensyfikacji profilaktyki przeciwzakrzepowej w postaci dodania kolejnego, dowolnego antykoagulantu (25,2% vs 26,7%). Względne ryzyko dodania leku przeciwzakrzepowego wynosi 0,94 (95% CI: 0,87; 1,02) i nie jest istotne statystycznie.

W przypadku każdej rozpatrywanej grupy leków przeciwzakrzepowych odsetki pacjentów, u których dodano kolejny antykoagulant w czasie trwania badania były niższe u chorych leczonych empagliflozyną niż w grupie kontrolnej. Względne ryzyko dodania kolejnego leku przeciwzakrzepowego jest

istotne statystycznie w przypadku antagonistów witaminy K (zmniejszenie ryzyka o 24%). Zmniejszenie ryzyka ordynacji jako kwasu acetylosalicylowego lub kłopidogrelu nie spełnia kryterium istotności statystycznej.

3.4.12. Utrzymanie czynności nerek

Poziom utrzymania / utraty czynności nerek u pacjentów uczestniczących w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* oceniano poprzez monitorowanie zmian średnich szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, wartości wyliczane według równania CKD-EPI) w czasie trwania badania. Ocenie poddano również stężenie kwasu moczowego.

3.4.12.1. Zmiana wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR)

Wyniki w publikacji *Wanner 2016* przedstawiono:

- graficznie – z uwzględnieniem wszystkich punktów czasowych, w których dokonano pomiarów, do 192 tygodnia obserwacji (*Figure 3*) oraz
- jako wartości i różnice średnich zmian eGFR w porównywanych grupach – w całym okresie trwania badania oraz z podziałem na okresy do 4 tygodnia, od 4 do ostatniego tygodnia leczenia (okresy w których przyjmowano badany lek, łącznie trwające 3 lata) i końcową fazę obserwacji bez leczenia (mediana: 34 dni).

Wyniki podano z podziałem na grupy stosujące odmienne dawki dzienne empagliflozyny (EMPA-10 vs STD+PBO; EMPA-25 vs STD+PBO).

3.4.12.1.1. EMPA-10 vs STD+PBO

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości średnich zmian eGFR [ml/min/1,73 m²] w grupie chorych leczonych empagliflozyną 10 mg oraz grupie kontrolnej, ocenionych w okresach wyodrębnionych przez autorów badania.

Tabela 75. Średnia zmiana eGFR (CKD-EPI); EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Etap badania, okres czasu	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI) [ml/min/1,73 m ²]	
	N	średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	N	średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]		
Do 4 tyg. – zmiana tygodniowa	2290†	-0,62 (1,91*)	2295†	0,01 (1,92*)	-0,63* (-0,74; -0,52)*	4,7 (4,0; 5,5) p < 0,001
	Mediana: 30 lat				p < 0,001	p < 0,001

Od 4 tyg. do ostatniego tygodnia leczenia – zmiana roczna	1642‡	-0,19 (4,46*)	1555‡	-1,67 (5,13*)	1,48* (1,15; 1,81)* p < 0,001
Od ostatniego dnia leczenia do ukończenia obserwacji (faza bez leczenia); mediana: 34 dni – zmiana tygodniowa	1642‡	0,48 (1,62*)	1555‡	-0,04 (1,58*)	0,52* (0,41; 0,63)* p < 0,001

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

† liczby analizowanych pacjentów na podst. danych podanych na wykresie - tydzień 4. (Wanner 2016, Figure 3 A);

‡ liczby analizowanych pacjentów na podst. danych podanych na wykresie (Wanner 2016, Figure 3 B).

W pierwszym 4-tygodniowym okresie leczenia w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* obserwowano krótkotrwałe pogorszenie czynności nerek (spadek eGFR) w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną 10 mg, przy niewielkim wzroście eGFR w grupie STD+PBO. Różnica średnich tygodniowych zmian eGFR wyniosła 0,63 (95% CI: 0,52; 0,74) ml/min/1,73 m² na niekorzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie (p < 0,001).

W drugim analizowanym okresie, trwającym od czwartego do ostatniego tygodnia leczenia (długotrwałe leczenie w badaniu), opisana wyżej tendencja uległa odwróceniu. Wartość eGFR w grupie EMPA-10 uległa tylko nieznacznemu spadkowi, przy wyraźnym nasilającym się pogorszeniu czynności nerek w grupie STD+PBO. Różnica średnich rocznych zmian eGFR wyniosła 1,48 (95% CI: 1,15; 1,81) ml/min/1,73 m² na korzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie (p < 0,001).

W końcowej fazie badania, obejmującej ok. miesięczny okres obserwacji po zaprzestaniu przyjmowania testowanego leku (faza bez badanego leczenia), u chorych leczonych empagliflozyną 10 mg nastąpił wzrost eGFR, a w grupie kontrolnej – niewielki spadek. Różnica średnich tygodniowych zmian eGFR wyniosła 0,52 (95% CI: 0,41; 0,63) ml/min/1,73 m² na korzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie (p < 0,001).

Ogółem, w pełnym okresie obserwacji w badaniu, różnica średnich zmian eGFR wyniosła 4,7 (95% CI: 4,0; 5,5) ml/min/1,73 m² na korzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie (p < 0,001), co wskazuje na spowolnienie procesu utraty czynności nerek u chorych leczonych empagliflozyną, w porównaniu z pacjentami poddawanyymi terapii standardowej.

3.4.12.1.2. EMPA-25 vs STD+PBO

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości średnich zmian eGFR [ml/min/1,73 m²] w grupie chorych leczonych empagliflozyną 25 mg oraz grupie kontrolnej, ocenionych w okresach wyodrębnionych przez autorów badania.

Tabela 76. Średnia zmiana eGFR (CKD-EPI); EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Etap badania	EMPA-25		STD+PBO		MD (95% CI) [ml/min/1,73 m ²]	
	N	średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	N	średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]		
Do 4 tyg. – zmiana tygodniowa	2288†	-0,82 (1,91)	2295†	0,01 (1,92)	-0,83 (-0,94; -0,72)*	
Od 4 tyg. do ostatniego tygodnia leczenia – zmiana roczna	1686‡	-0,19 (4,52)	1555‡	-1,67 (5,13)	1,48 (1,15; 1,81)*	4,7 (4,0; 5,5) p < 0,001
Od ostatniego dnia leczenia do ukończenia obserwacji (faza bez leczenia); mediana: 34 dni – zmiana tygodniowa	1686‡	0,55 (1,64)	1555‡	-0,04 (1,58)	0,59 (0,48; 0,70)*	

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

† liczby analizowanych pacjentów na podst. danych podanych na wykresie - tydzień 4. (Wanner 2016, Figure 3 A);

‡ liczby analizowanych pacjentów na podst. danych podanych na wykresie (Wanner 2016, Figure 3 B).

W pierwszym 4-tygodniowym okresie leczenia w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* obserwowano krótkotrwałe pogorszenie czynności nerek (spadek eGFR) w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną 25 mg, przy niewielkim wzroście eGFR w grupie STD+PBO. Różnica średnich tygodniowych zmian eGFR wyniosła 0,83 (95% CI: 0,72; 0,94) ml/min/1,73 m² na niekorzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie (p < 0,001).

W drugim analizowanym okresie, trwającym od czwartego do ostatniego tygodnia leczenia (długotrwałe leczenie w badaniu), opisana wyżej tendencja uległa odwróceniu. Stężenie eGFR w grupie EMPA-25 uległo tylko nieznacznemu spadkowi, przy wyraźnie nasilającym się pogorszeniu czynności nerek w grupie STD+PBO. Różnica średnich rocznych zmian eGFR wyniosła 1,48 (95% CI: 1,81; 1,15) ml/min/1,73 m² na korzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie (p < 0,001).

W końcowej fazie badania, obejmującej ok. miesięczny okres obserwacji po zaprzestaniu przyjmowania testowanego leku (faza bez badanego leczenia), u chorych leczonych empagliflozyną 25 mg nastąpił wzrost eGFR, a w grupie kontrolnej – niewielki spadek. Różnica średnich tygodniowych zmian eGFR wyniosła 0,59 (95% CI: 0,48; 0,70) ml/min/1,73 m² na korzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie (p < 0,001).

Ogółem, w pełnym okresie obserwacji w badaniu, różnica średnich zmian eGFR wyniosła 4,7 (95% CI: 4,0; 5,5) ml/min/1,73 m² na korzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie (p < 0,001), co wskazuje na spowolnienie procesu utraty czynności nerek u chorych leczonych empagliflozyną, w porównaniu z pacjentami poddawany terapii standardowej.

3.4.12.2. Zmiana stężenia kwasu moczowego

Jak podają autorzy badania, w okresie obserwacji stosowanie empagliflozyny związane było z niewielkim zmniejszeniem – w porównaniu z grupą kontrolną – stężenia kwasu moczowego. Wyniki przedstawiono w postaci graficznej – na wykresach, w załączniku do publikacji *Zinman 2015 (Section P)*. Nie podano wartości w postaci liczbowej, ani wyników testów statystycznych różnic pomiędzy grupami. Wyliczenie wartości średnich różnic pomiędzy grupami w analizie własnej, w związku z brakiem niezbędnych danych liczbowych, nie było możliwe.

3.5. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo terapii z udziałem empagliflozyny w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* oceniano na podstawie częstości zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły w okresie leczenia oraz 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. Zdarzenia niepożądane kodowano przy użyciu międzynarodowego słownika terminologii medycznej MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), wersja 18.0. Częstość zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych empagliflozyną podano dla grupy łącznej EMPA oraz z podziałem na grupy leczone w dawce 10 mg i 25 mg.

W publikacjach z badania *EMPA-REG OUTCOME* przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem – z wyodrębnieniem zdarzeń poważnych (*severe*) i ciężkich (*serious*) oraz zdefiniowanych protokołem zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI, ang. *Adverse Events of Special Interest*). W analizie własnej podstawowym źródłem danych o liczbie i odsetkach pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane była publikacja *Zinman 2015*, w której wyniki podano dla populacji mITT. W publikacjach *Fitchett 2016* i *Wanner 2016* wyniki podano z podziałem na wyodrębnione subpopulacje chorych (podział grup względem wyjściowej obecności lub nieobecności niewydolności serca w publikacji *Fitchett 2016* oraz względem $eGFR < i \geq 60$ ml/min/1,73 m² w publikacji *Wanner 2016*), które nie stanowiły predefiniowanych populacji docelowych w niniejszym przeglądzie systematycznym. Autorzy publikacji *Fitchett 2016* zaznaczyli, że u chorych z wyjściowo obecną niewydolnością serca ciężkie, poważne oraz prowadzące do przerwania leczenia zdarzenia niepożądane występowały częściej niż u chorych bez wyjściowej niewydolności serca, jednak w grupie empagliflozyny zdarzenia te występowały rzadziej niż w grupie placebo. Z kolei w próbie *Wanner 2016* zauważono, że zdarzenia te występowały z podobną częstością u chorych z podgrup wyróżnionych na podstawie eGFR.

W publikacji (*Zinman 2015*) dostępne były również wyniki dotyczące zmian parametrów laboratoryjnych o istotnym znaczeniu klinicznym – informujących o zmianach czynności szpiku kostnego, nerek i wątroby oraz stężenia elektrolitów. Zmiany parametrów laboratoryjnych obliczono jako różnice

między stężeniem wyjściowym a wynikiem ostatniego pomiaru dokonanego do 3 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku w badaniu. Wyniki analizy zmian parametrów laboratoryjnych u chorych leczonych empagliflozyną podano wyłącznie w podziale na grupy leczone w dawce 10 mg i 25 mg.

Z publikacji z badania *EMPA-REG OUTCOME* zaczerpnięto dane dotyczące bezpieczeństwa podane dla populacji mITT. Dodatkowe dane dotyczące występowania wybranych zdarzeń niepożądanych w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną (analiza ryzyka hipoglikemii) uzupełniono danymi dostępnymi w abstrakcie konferencyjnym *Duarte 2016* oraz zidentyfikowanymi w CTR.

3.5.1. Zdarzenia niepożądane

3.5.1.1. *EMPA vs STD+PBO*

Wyniki w populacji ITT

Liczby i odsetki pacjentów w grupie leczonej empagliflozyną oraz kontrolnej, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, przedstawiono w tabeli poniżej. Wartości względnych i bezwzględnych parametrów korzyści lub ryzyka klinicznego (w zależności od kierunku różnicy) związanego ze stosowaniem empagliflozyny zamiast wyłącznie standardowego leczenia hipoglikemizującego obliczono w ramach analizy własnej.

Tabela 77. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; *EMPA vs STD+PBO* (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane ogółem, według nasilenia i ciężkości				
Zdarzenie niepożądane (dowolne)*	4230 (90,2)	2139 (91,7)	0,98 (0,97; 1,00) NNT = 70 (36; 3449) p = 0,0450	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0455
Poważne zdarzenie niepożądane (severe adverse event)	1100 (23,5)	592 (25,4)	0,92 (0,85; 1,01) p = 0,0775	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0812
Ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)	1789 (38,2)	988 (42,3)	0,90 (0,85; 0,96) NNT = 24 (16; 58) p = 0,0007	-0,04 (-0,07; -0,02) p = 0,0008
Ciężkie zdarzenie niepożądane – zgon	176 (3,8)	119 (5,1)	0,74 (0,59; 0,92) NNT = 75 (42; 334) p = 0,0083	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0117
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	813 (17,3)	453 (19,4)	0,89 (0,81; 0,99) NNT = 49 (25; 745) p = 0,0329	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0361
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)				
Epizody hipoglikemii				

Punkt końcowy	EMPA	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
	N = 4687	N = 2333			
	n (%)	n (%)			
Potwierdzony epizod hipoglikemii**	1303 (27,8)	650 (27,9)	1,00 (0,92; 1,08) p = 0,9573	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9573	
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	63 (1,3)	36 (1,5)	0,87 (0,58; 1,31) p = 0,5057	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5151	
Zakażenia dróg moczowo-płciowych					
Zakażenie dróg moczowych	842 (18,0)	423 (18,1)	0,99 (0,89; 1,10) p = 0,8641	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8643	
u mężczyzn†	350 (10,5)	158 (9,4)	1,12 (0,93; 1,33) p = 0,2297	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2210	
u kobiet††	492 (36,4)	265 (40,6)	0,90 (0,80; 1,01) p = 0,0686	-0,04 (-0,09; 0,00) p = 0,0733^	
Powikłane zakażenie dróg moczowych [§]	82 (1,7)	41 (1,8)	1,00 (0,69; 1,44) p = 0,9811	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9811	
Powikłane zakażenia dróg moczowych – w rozbiciu na hasła MedDRA	Zakażenie dróg moczowych	29 (0,6)	16 (0,7)	0,90 (0,49; 1,66) p = 0,7402	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7443
	Urosepsa (posocznica moczowa)	17 (0,4)	3 (0,1)	2,82 (0,83; 9,62) p = 0,0975	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0417
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	13 (0,3)	4 (0,2)	1,62 (0,53; 4,96) p = 0,3997	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3573
	Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	10 (0,2)	10 (0,4)	0,50 (0,21; 1,19) p = 0,1182	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1543
	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	8 (0,2)	6 (0,3)	0,66 (0,23; 1,91) p = 0,4473	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4746
	Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	2 (0,1)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,1364	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2165
	Zakażenie nerek	4 (0,1)	2 (0,1)	1,00 (0,18; 5,43) p = 0,9959	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9959
	Grzybicze zakażenie dróg moczowych	3 (0,1)	0 (0,0)	3,49 (0,18; 67,44) p = 0,4089	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2013
	Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4323
	Zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez pałeczkę okrężnicy	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4323
	Zakażenie dróg moczowych wywołane przez pałeczkę ropy błękitnej	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5938
	Gruczołowe zapalenie pęcherza moczowego	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5938
	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4323
	Zapalenie nerek	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5938
Zakażenie narządów płciowych	301 (6,4)	42 (1,8)	3,57 (2,59; 4,91) NNH = 22 (19; 27) p < 0,0001	0,05 (0,04; 0,06) p < 0,0001	
u mężczyzn†	166 (5,0)	25 (1,5)	3,34 (2,21; 5,07) NNH = 29 (23; 40) p < 0,0001	0,03 (0,03; 0,04) p < 0,0001	

Punkt końcowy	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
u kobiet ^{††}	135 (10,0)	17 (2,6)	3,84 (2,34; 6,30) NNH = 14 (11; 19) p < 0,0001	0,07 (0,05; 0,09) p < 0,0001
Inne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu				
Zmniejszenie objętości płynów	239 (5,1)	115 (4,9)	1,03 (0,83; 1,28) p = 0,7593	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7580
Ostra niewydolność nerek	246 (5,2)	155 (6,6)	0,79 (0,65; 0,96) NNT = 72 (39; 501) p = 0,0177	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0222
Ostre uszkodzenie nerek	45 (1,0)	37 (1,6)	0,61 (0,39; 0,93) NNT = 160 (84; 2123) p = 0,0228	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,0340
Obrzęk	212 (4,5)	216 (9,3)	0,49 (0,41; 0,59) NNT = 22 (17; 30) p < 0,0001	-0,05 (-0,06; -0,03) p < 0,0001
Cukrzycowa kwasica ketonowa	4 (0,1)	1 (0,0)	1,99 (0,22; 17,80) p = 0,5378	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4823
Incydent zakrzepowo-zatorowy	30 (0,6)	20 (0,9)	0,75 (0,42; 1,31) p = 0,3096	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3314
Złamanie kości	179 (3,8)	91 (3,9)	0,98 (0,76; 1,25) p = 0,8672	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8676
Inne analizowane zdarzenia niepożądane				
Hiperkaliemia [‡]	93* (2,0*)	78* (3,3*)	0,59 (0,44; 0,80) NNT = 74 (46; 190) p = 0,0006	-0,01 (-0,02; -0,01) p = 0,0014

szczegółowy wykaz ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu EMPA-REG OUTCOME został udostępniony w domenie publicznej, w rejestrze badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov 2016*);

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** stężenie glukozy we krwi < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) lub hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej;

§ odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica moczowa lub ciężkie zdarzenie spójne z definicją zakażenia dróg moczowych;

‡ liczba pacjentów ocenionych w grupie EMPA = 4685;

† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji mężczyzn (N=3336 w grupie EMPA i 1680 w grupie STD+PBO);

†† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji kobiet (N=1351 w grupie EMPA i 653 w grupie STD+PBO).

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 90,2% pacjentów leczonych empagliflozyną i 91,7% pacjentów poddawanych terapii standardowej. Względne ryzyko wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego u chorego leczonego empagliflozyną wynosi 0,98 (95% CI: 0,97; 1,00) i jest istotne statystycznie (p = 0,0450), niemniej wysoka wartość NNT = 70 wskazuje na umiarkowaną istotność wykazanej różnicy.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły z niższą częstością u chorych leczonych empagliflozyną w porównaniu z grupą leczoną standardowo (38,2% vs 42,3%). Względne ryzyko wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego u chorego leczonego empagliflozyną wynosi 0,90

(95% CI: 0,85; 0,96) i jest istotne statystycznie. Wartość NNT wskazuje, że trwająca około 3 lat terapia z udziałem empagliflozyny pozwala na uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego na każdą grupę 24 leczonych pacjentów.

W grupie chorych leczonych empagliflozyną odnotowano ponadto niższe odsetki zgonów, zarejestrowanych jako ciężkie zdarzenia niepożądane, niż w grupie poddawanej terapii standardowej. Względne ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego w postaci zgonu chorego leczonego empagliflozyną wynosi 0,74 (95% CI: 0,59; 0,92) i jest istotne statystycznie ($p = 0,0083$). Wartość NNT wskazuje, że trwająca około 3 lat terapia z udziałem empagliflozyny pozwala na uniknięcie dodatkowo jednego zgonu na 75 leczonych pacjentów.

Leczenie z udziałem empagliflozyny było rzadziej niż postępowanie kontrolne związane z przerywaniem leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego. Względne ryzyko przerywania leczenia wynosi 0,89 (95% CI: 0,81; 0,99) i jest istotne statystycznie ($p = 0,0329$). Wartość NNT = 49 wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną tego efektu.

Ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego o znacznym nasileniu (poważnego – *severe*) było niższe w grupie empagliflozyny. Różnica nie była jednak statystycznie istotna.

W analizie zdarzeń o szczególnym znaczeniu stwierdzono, że terapia z udziałem empagliflozyny była związana ze zwiększoną częstością występowania zakażeń narządów płciowych, względem leczenia standardowego (6,4% vs 1,8%). Względne ryzyko wystąpienia zakażenia narządów płciowych u pacjenta leczonego empagliflozyną wynosi 3,57 (95% CI: 2,59; 4,91) i jest istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Wartość NNH wskazuje, że na każdą grupę 22 chorych leczonych empagliflozyną należy spodziewać się występowania zakażeń narządów płciowych u jednego dodatkowego pacjenta. W obu badanych grupach zakażenia narządów płciowych występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn. Względne ryzyko zakażenia związane z zastosowaniem empagliflozyny jest zbliżone u obu płci, natomiast bezwzględne zwiększenie ryzyka związane ze stosowaniem empagliflozyny jest wyższe u kobiet (NNH = 14) niż u mężczyzn (NNH = 29).

Zakażenia dróg moczowych, ogółem oraz powikłane, występowały ze zbliżoną częstością u pacjentów leczonych empagliflozyną i w grupie kontrolnej. W szczegółowej ocenie zakażeń dróg moczowych, w rozbiciu względem etiologii, w grupie empagliflozyny odnotowano wyższy odsetek chorych, u których doszło do rozwoju urosepsy, w porównaniu z grupą kontrolną (0,4% vs 0,1%). Względne ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w związku z zastosowaniem empagliflozyny wynosi 2,82 (95% CI: 0,83; 9,62) i nie jest statystycznie istotne. Obliczone w analizie własnej bezwzględne

zwiększenie ryzyka było istotne statystycznie ($p = 0,04$). Ze względu na bardzo niskie częstości zdarzeń w obu porównywanych grupach wartość różnicy na niekorzyść empagliflozyny była jednak znikoma, co daje bardzo wysoką wartość NNH - dodatkowy przypadek urosepsy może wystąpić dodatkowo u jednego na 428 leczonych pacjentów.

Stosowanie empagliflozyny związane było z niższą częstością zdarzeń niepożądanych związanych z dysfunkcją nerek, tj. ostrej niewydolności nerek (5,2% vs 6,6%), ostrego uszkodzenia nerek (1,0% vs 1,6%) i obrzęków (4,5% vs 9,3%). Wartości RR wystąpienia wymienionych zdarzeń u chorego leczonego empagliflozyną wynoszą odpowiednio 0,79 (95% CI: 0,65; 0,96); 0,61 (95% CI: 0,39; 0,93) i 0,49 (95% CI: 0,41; 0,59) – wszystkie wyniki istotne statystycznie ($p = 0,0177$, $p = 0,0228$, $p < 0,0001$). Wartości parametrów NNT wynoszą 22 dla uniknięcia obrzęku, 72 – ostrej niewydolności nerek i 160 – ostrego uszkodzenia nerek.

Leczenie empagliflozyną związane było ponadto ze zmniejszeniem ryzyka hiperkaliemii (2,0% vs 3,3%); RR = 0,59 (95% CI: 0,44; 0,80), wynik istotny statystycznie. Uzyskanie jednego dodatkowego przypadku uniknięcia hiperkaliemii wymaga zastosowania empagliflozyny u 74 chorych.

Pozostałe analizowane zdarzenia niepożądane - epizody hipoglikemii, zmniejszenie objętości płynów, cukrzycowa kwasica ketonowa, incydenty zakrzepowo-zatorowe i złamania kości - występowały z porównywalną częstością u chorych leczonych empagliflozyną oraz pacjentów poddawanych wyłącznie terapii standardowej.

Wyniki w populacji chorych nieleczonych insuliną

Wyniki oceny ryzyka hipoglikemii w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio insuliną zidentyfikowano w doniesieniu konferencyjnym *Duarte 2016*. Informacje podane w pracy *Duarte 2016* (odsetki chorych, u których wystąpiło oceniane zdarzenie) uzupełniono bardziej precyzyjnymi danymi pozyskanymi z [redacted] (liczby pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie, wyodrębnienie dodatkowych podkategorii epizodów hipoglikemii). Liczby i odsetki pacjentów oraz wyniki analizy porównawczej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 2435 n (%)	N = 1198 n (%)		
Potwierdzony epizod hipoglikemii**	345* (14,2*)	167 (13,9)	1,02 (0,86; 1,21) $p = 0,8525$	0,00 (-0,02; 0,03) $p = 0,8521$

Punkt końcowy	EMPA	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 2435	N = 1198		
	n (%)	n (%)		
Objawowy epizod hipoglikemii, przy PG < 54 mg/dl	██████████	██████████	██████████	██████████
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	██████████	██████████	██████████	██████████

PG – stężenie glukozy we krwi (ang. *plasma glucose*);

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** stężenie glukozy we krwi < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) lub hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej.

Wyniki oceny ryzyka wystąpienia hipoglikemii w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną są spójne z wynikami analizy głównej. Co najmniej jeden potwierdzony epizod hipoglikemii odnotowano u 14,2% pacjentów przyjmujących empagliflozynę oraz u 13,9% chorych w grupie poddawanej leczeniu standardowemu; objawowy epizod hipoglikemii, przy stężeniu glukozy we krwi < 54 mg/dl – odpowiednio ██████████ a hipoglikemię wymagającą pomocy medycznej – ██████████ pacjentów.

3.5.1.2. EMPA-10 vs STD+PBO

Wyniki w populacji ITT

Liczby i odsetki pacjentów w grupie leczonej empagliflozyną 10 mg oraz kontrolnej, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, przedstawiono w tabeli poniżej. Wartości względnych i bezwzględnych parametrów korzyści lub ryzyka klinicznego (w zależności od kierunku różnicy) związanego ze stosowaniem empagliflozyny zamiast wyłącznie standardowego leczenia hipoglikemizującego obliczono w ramach analizy własnej.

Tabela 79. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-10	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 2345	N = 2333		
	n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem, według nasilenia i ciężkości				
Zdarzenie niepożądane (dowolne)	2112 (90,1)	2139 (91,7)	0,98 (0,96; 1,00) p = 0,0544	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0542
Poważne zdarzenie niepożądane	536 (22,9)	592 (25,4)	0,90 (0,81; 1,00) NNT = 40 (21; 1491) p = 0,0443	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0440
Ciężkie zdarzenie niepożądane (dowolne)	876 (37,4)	988 (42,3)	0,88 (0,82; 0,95) NNT = 21 (13; 46) p = 0,0005	-0,05 (-0,08; -0,02) p = 0,0005
Ciężkie zdarzenie niepożądane - zgon	97 (4,1)	119 (5,1)	0,81 (0,62; 1,05) p = 0,1169	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1161
Zdarzenie niepożądane prowadzące	416 (17,7)	453 (19,4)	0,91 (0,81; 1,03)	-0,02 (-0,04; 0,01)

Punkt końcowy	EMPA-10	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
	N = 2345	N = 2333			
	n (%)	n (%)			
do przerwania leczenia			p = 0,1405	p = 0,1402	
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)					
Epizody hipoglikemii					
Potwierdzony epizod hipoglikemii**	656 (28,0)	650 (27,9)	1,00 (0,92; 1,10) p = 0,9312	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,9312	
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	33 (1,4)	36 (1,5)	0,91 (0,57; 1,46) p = 0,7001	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7000	
Zakażenia dróg moczowo-płciowych					
Zakażenie dróg moczowych	426 (18,2)	423 (18,1)	1,00 (0,89; 1,13) p = 0,9751	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9751	
u mężczyzn†	180 (10,9)	158 (9,4)	1,16 (0,95; 1,42) p = 0,1562	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,1558	
u kobiet††	246 (35,5)	265 (40,6)	0,88 (0,76; 1,00) p = 0,0576	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0572	
Powikłane zakażenie dróg moczowych [§]	34 (1,4)	41 (1,8)	0,83 (0,53; 1,30) p = 0,4032	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4025	
Powikłane zakażenia dróg moczowych – w rozbiściu na hasła MedDRA	Zakażenie dróg moczowych	13 (0,6)	16 (0,7)	0,81 (0,39; 1,68) p = 0,5676	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5670
	Urosepsa (posocznica moczowa)	6 (0,3)	3 (0,1)	1,99 (0,50; 7,95) p = 0,3301	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3201
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	3 (0,1)	4 (0,2)	0,75 (0,17; 3,33) p = 0,7012	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7003
	Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	4 (0,2)	10 (0,4)	0,40 (0,12; 1,27) p = 0,1189	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1065
	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	7 (0,3)	6 (0,3)	1,16 (0,39; 3,45) p = 0,7885	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7883
	Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	2 (0,1)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2474
	Zakażenie nerek	1 (0,0)	2 (0,1)	0,50 (0,05; 5,48) p = 0,5685	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5609
	Grzybicze zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	0 (0,0)	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000
	Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4786
	Zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez pałeczkę okrężnicy	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4786
	Zakażenie dróg moczowych wywołane przez pałeczkę ropy błękitnej	0 (0,0)	0 (0,0)	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000
	Gruczołowe zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000
	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4786
	Zapalenie nerek	1 (0,0)	0 (0,0)	2,98 (0,12; 73,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4798

Punkt końcowy	EMPA-10	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 2345	N = 2333		
	n (%)	n (%)		
Zakażenie narządów płciowych	153 (6,5)	42 (1,8)	3,62 (2,59; 5,07) NNH = 22 (18; 28) p < 0,0001	0,05 (0,04; 0,06) p < 0,0001
u mężczyzn†	89 (5,4)	25 (1,5)	3,62 (2,33; 5,61) NNH = 26 (20; 38) p < 0,0001	0,04 (0,03; 0,05) p < 0,0001
u kobiet††	64 (9,2)	17 (2,6)	3,55 (2,10; 6,00) NNH = 16 (11; 25) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,09) p < 0,0001
Inne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu				
Zmniejszenie objętości płynów	115 (4,9)	115 (4,9)	0,99 (0,77; 1,28) p = 0,9682	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9682
Ostra niewydolność nerek	121 (5,2)	155 (6,6)	0,78 (0,62; 0,98) NNT = 68 (36; 748) p = 0,0318	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0312
Ostre uszkodzenie nerek	26 (1,1)	37 (1,6)	0,70 (0,42; 1,15) p = 0,1591	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1569
Cukrzycowa kwasica ketonowa	3 (0,1)	1 (0,0)	2,98 (0,31; 28,67) p = 0,3435	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3189
Incydent zakrzepowo-zatorowy	9 (0,4)	20 (0,9)	0,45 (0,20; 0,98) NNT = 212 (109; 4276) p = 0,0447	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0392
Złamanie kości	92 (3,9)	91 (3,9)	1,01 (0,76; 1,34) p = 0,9681	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9681

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** stężenie glukozy we krwi < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) lub hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej;

§ odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica moczowa lub ciężkie zdarzenie spójne z definicją zakażenia dróg moczowych;

† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji mężczyzn (N=1653 w grupie EMPA-10 i 1680 w grupie STD+PBO);

†† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji kobiet (N=692 w grupie EMPA-10 i 653 w grupie STD+PBO).

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 90,1% pacjentów leczonych empagliflozyną 10 mg i u 91,7% pacjentów poddawanych terapii standardowej. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Co najmniej jedno poważne (*severe*) zdarzenie niepożądane wystąpiło u 22,9% pacjentów leczonych empagliflozyną 10 mg i u 25,4% pacjentów w grupie kontrolnej. Różnica na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie; RR = 0,90 (95% CI: 0,81; 1,00), p = 0,0443. Uzyskanie jednego dodatkowego przypadku uniknięcia poważnego zdarzenia niepożądanego wymaga zastosowania empagliflozyny u 40 chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły z niższą częstością u chorych leczonych empagliflozyną 10 mg w porównaniu z grupą leczoną standardowo (37,4% vs 42,3%). Względne ryzyko wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego u chorego leczonego empagliflozyną wynosi 0,88 (95% CI: 0,82; 0,95) i jest istotne statystycznie (p = 0,0005). Wartość NNT wskazuje, że trwająca

około 3 lat terapia z udziałem empagliflozyny pozwala na uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego na każdą grupę 21 leczonych pacjentów.

W grupie chorych leczonych empagliflozyną 10 mg odnotowano ponadto niższe odsetki zgonów, zarejestrowanych jako ciężkie zdarzenia niepożądane, niż w grupie poddawanej terapii standardowej (4,1% vs 5,1%). Różnica nie była istotna statystycznie.

Pacjenci leczeni empagliflozyną 10 mg rzadziej niż chorzy w grupie kontrolnej przerywali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego (17,7% vs 19,4%), ale odnotowana różnica nie była statystycznie istotna.

W analizie zdarzeń o szczególnym znaczeniu stwierdzono, że terapia z udziałem empagliflozyny 10 mg była związana ze zwiększoną częstością występowania zakażeń narządów płciowych, względem leczenia standardowego (6,5% vs 1,8%). Względne ryzyko wystąpienia zakażenia narządów płciowych w związku z leczeniem empagliflozyną 10 mg wynosi 3,62 (95% CI: 2,59; 5,07) i jest istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Wartość NNH wskazuje, że na każdą grupę 22 chorych leczonych empagliflozyną 10 mg należy spodziewać się występowania zakażeń narządów płciowych u jednego dodatkowego pacjenta. W obu badanych grupach zakażenia narządów płciowych występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn. Względne ryzyko zakażenia związane z zastosowaniem empagliflozyny 10 mg jest zbliżone u obu płci, natomiast bezwzględne zwiększenie ryzyka związane ze stosowaniem empagliflozyny 10 mg jest wyższe u kobiet (NNH = 16) niż u mężczyzn (NNH = 26).

Zakażenia dróg moczowych, ogółem oraz powikłane, występowały ze zbliżoną częstością u pacjentów leczonych empagliflozyną 10 mg i w grupie kontrolnej. Podobnie jak w analizie głównej EMPA vs STD+PBO, w grupie empagliflozyny 10 mg odnotowano wyższy odsetek chorych, u których doszło do rozwoju urosepsy, w porównaniu z grupą kontrolną (0,3% vs 0,1%), niemniej parametry względne i bezwzględne wskazują, że wzrost ryzyka jest bardzo niewielki. Różnica nie była istotna statystycznie.

Stosowanie empagliflozyny 10 mg związane było z istotnie niższą częstością ostrej niewydolności nerek (5,2% vs 6,6%); RR = 0,78 (95% CI: 0,62; 0,98), $p = 0,0318$. Wartość parametru NNT dla uniknięcia dodatkowego przypadku ostrej niewydolności nerek wynosi 68. Ponadto wśród pacjentów leczonych empagliflozyną 10 mg rzadziej niż w grupie kontrolnej zgłaszano ostre uszkodzenie nerek (1,1% vs 1,6%), ale różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej.

W analizie własnej różnic pomiędzy empagliflozyną 10 mg a terapią standardową stwierdzono ponadto istotne statystycznie ($p = 0,0447$) zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentu zakrzepowatorowego u chorych leczonych empagliflozyną 10 mg (0,4% vs 0,9%); RR = 0,45 (95% CI: 0,20; 0,98).

Ze względu jednak na niskie częstości ocenianego zdarzenia niepożądanego w obu porównywanych grupach pacjentów, wartość bezwzględnych parametrów korzyści wskazuje na niewielką istotność kliniczną tego efektu (NNT = 212).

Pozostałe analizowane zdarzenia niepożądane – epizody hipoglikemii, zmniejszenie objętości płynów, cukrzycowa kwasica ketonowa i złamania kości – występowały z porównywalną częstością u chorych leczonych empagliflozyną 10 mg oraz pacjentów poddawanych wyłącznie terapii standardowej.

Wyniki w populacji chorych nieleczonych insuliną

Wyniki oceny ryzyka hipoglikemii w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio insuliną zidentyfikowano w doniesieniu konferencyjnym *Duarte 2016*. Informacje podane w pracy *Duarte 2016* (odsetki chorych, u których wystąpiło oceniane zdarzenie) uzupełniono bardziej precyzyjnymi danymi pozyskanymi z [redacted] (liczby pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie, wyodrębnienie dodatkowych podkategorii epizodów hipoglikemii). Liczby i odsetki pacjentów oraz wyniki analizy porównawczej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA-10 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-10	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 1213 n (%)	N = 1198 n (%)		
Potwierdzony epizod hipoglikemii**	162 (13,4)	167 (13,9)	0,96 (0,78; 1,17) p = 0,6759	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6759
Objawowy epizod hipoglikemii, przy PG < 54 mg/dl	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

PG – stężenie glukozy we krwi (ang. *plasma glucose*);

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** stężenie glukozy we krwi < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) lub hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej.

Wyniki oceny ryzyka wystąpienia hipoglikemii w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną są spójne z wynikami uzyskanymi w populacji mITT. Co najmniej jeden potwierdzony epizod hipoglikemii odnotowano u 13,4% pacjentów przyjmujących empagliflozynę 10 mg oraz u 13,9% chorych w grupie poddawanej leczeniu standardowemu; objawowy epizod hipoglikemii, przy stężeniu glukozy we krwi < 54 mg/dl – odpowiednio [redacted] a hipoglikemię wymagającą pomocy medycznej – u [redacted] pacjentów. [redacted].

3.5.1.3. EMPA-25 vs STD+PBO

Wyniki w populacji ITT

Liczby i odsetki pacjentów w grupie leczonej empagliflozyną 25 mg oraz kontrolnej, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, przedstawiono w tabeli poniżej. Wartości względnych i bezwzględnych parametrów korzyści lub ryzyka klinicznego (w zależności od kierunku różnicy) związanego ze stosowaniem empagliflozyny zamiast wyłącznie standardowego leczenia hipoglikemizującego obliczono w ramach analizy własnej.

Tabela 81. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-25 N = 2342 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
Zdarzenia niepożądane ogółem, według nasilenia i ciężkości				
Zdarzenie niepożądane (dowolne)	2118 (90,4)	2139 (91,7)	0,99 (0,97; 1,00) p = 0,1346	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1344
Poważne zdarzenie niepożądane (severe adverse event)	564 (24,1)	592 (25,4)	0,95 (0,86; 1,05) p = 0,3056	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3055
Ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)	913 (39,0)	988 (42,3)	0,92 (0,86; 0,99) NNT = 30 (17; 182) p = 0,0193	-0,03 (-0,06; -0,01) p = 0,0191
Ciężkie zdarzenie niepożądane - zgon	79 (3,4)	119 (5,1)	0,66 (0,50; 0,87) NNT = 58 (35; 175) p = 0,0036	-0,02 (-0,03; -0,01) p = 0,0033
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	397 (17,0)	453 (19,4)	0,87 (0,77; 0,99) NNT = 41 (22; 392) p = 0,0290	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0288
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)				
Epizody hipoglikemii				
Potwierdzony epizod hipoglikemii**	647 (27,6)	650 (27,9)	0,99 (0,90; 1,09) p = 0,8575	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8575
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	30 (1,3)	36 (1,5)	0,83 (0,51; 1,34) p = 0,4482	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4476
Zakażenia dróg moczowo-płciowych				
Zakażenie dróg moczowych	416 (17,8)	423 (18,1)	0,98 (0,87; 1,11) p = 0,7427	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7426
u mężczyzn†	170 (10,1)	158 (9,4)	1,07 (0,87; 1,32) p = 0,4963	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4962
u kobiet††	246 (37,3)	265 (40,6)	0,92 (0,80; 1,05) p = 0,2274	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2268
Powikłane zakażenie dróg moczowych§	48 (2,0)	41 (1,8)	1,17 (0,77; 1,76) p = 0,4654	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4648

Punkt końcowy	EMPA-25	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 2342	N = 2333		
	n (%)	n (%)		
Zakażenie dróg moczowych	16 (0,7)	16 (0,7)	1,00 (0,50; 1,99) p = 0,9913	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9913
Urosepsa (posocznica moczowa)	11 (0,5)	3 (0,1)	3,65 (1,02; 13,08) NNH = 294 (153; 3531) p = 0,0465	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,0326
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	10 (0,4)	4 (0,2)	2,49 (0,78; 7,93) p = 0,1225	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1095
Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	6 (0,3)	10 (0,4)	0,60 (0,22; 1,64) p = 0,3181	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3129
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (0,0)	6 (0,3)	0,17 (0,02; 1,38) p = 0,0963	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0582
Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	2 (0,1)	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,2976	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Zakażenie nerek	3 (0,1)	2 (0,1)	1,49 (0,25; 8,93) p = 0,6598	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6575
Grzybicze zakażenie dróg moczowych	3 (0,1)	0 (0,0)	6,97 (0,36; 134,92) p = 0,1989	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1334
Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,15) p = 0,4995	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4788
Zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez pałeczkę okrężnicy	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,15) p = 0,4995	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4788
Zakażenie dróg moczowych wywołane przez pałeczkę ropy błękitnej	1 (0,0)	0 (0,0)	2,99 (0,12; 73,32) p = 0,5025	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4796
Gruczołowe zapalenie pęcherza moczowego	1 (0,0)	0 (0,0)	2,99 (0,12; 73,32) p = 0,5025	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4796
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,15) p = 0,4995	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4788
Zapalenie nerek	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00 (0,02; 50,18) p = 0,9985	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000
Zakażenie narządów płciowych	148 (6,3)	42 (1,8)	3,51 (2,50; 4,92) NNH = 23 (18; 30) p < 0,0001	0,05 (0,03; 0,06) p < 0,0001
u mężczyzn†	77 (4,6)	25 (1,5)	3,07 (1,97; 4,80) NNH = 33 (24; 52) p < 0,0001	0,03 (0,02; 0,04) p < 0,0001
u kobiet††	71 (10,8)	17 (2,6)	4,14 (2,47; 6,95) NNH = 13 (10; 19) p < 0,0001	0,08 (0,06; 0,11) p < 0,0001
Inne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu				
Zmniejszenie objętości płynów	124 (5,3)	115 (4,9)	1,07 (0,84; 1,38) p = 0,5708	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5706
Ostra niewydolność nerek	125 (5,3)	155 (6,6)	0,80 (0,64; 1,01) p = 0,0604	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0597
Ostre uszkodzenie nerek	19 (0,8)	37 (1,6)	0,51 (0,30; 0,89) NNT = 130 (72; 663) p = 0,0169	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,0149

Punkt końcowy	EMPA-25	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 2342	N = 2333		
	n (%)	n (%)		
Cukrzycowa kwasica ketonowa	1 (0,0)	1 (0,0)	1,00 (0,06; 15,92) p = 0,9978	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9978
Incydent zakrzepowo-zatorowy	21 (0,9)	20 (0,9)	1,05 (0,57; 1,92) p = 0,8851	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,8851
Złamanie kości	87 (3,7)	91 (3,9)	0,95 (0,71; 1,27) p = 0,7400	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7400

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** stężenie glukozy we krwi < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) lub hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej;

§ odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica moczowa lub ciężkie zdarzenie spójne z definicją zakażenia dróg moczowych;

† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji mężczyzn (N=1683 w grupie EMPA-25 i 1680 w grupie STD+PBO);

†† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji kobiet (N=659 w grupie EMPA-25 i 653 w grupie STD+PBO).

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 90,4% pacjentów leczonych empagliflozyną 10 mg i u 91,7% pacjentów poddawanych terapii standardowej. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Co najmniej jedno poważne (*severe*) zdarzenie niepożądane wystąpiło u 24,1% pacjentów leczonych empagliflozyną 25 mg i u 25,4% pacjentów w grupie kontrolnej. Różnica na korzyść empagliflozyny 25 mg także nie była statystycznie istotna.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły z niższą częstością u chorych leczonych empagliflozyną 25 mg w porównaniu z grupą leczoną standardowo (39,0% vs 42,3%). Względne ryzyko wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego u chorego leczonego empagliflozyną 25 mg wynosi 0,92 (95% CI: 0,86; 0,99) i jest istotne statystycznie (p = 0,0193). Wartość NNT wskazuje, że trwająca około 3 lat terapia z udziałem empagliflozyny pozwala na uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego na każdą grupę 30 leczonych pacjentów.

W grupie chorych leczonych empagliflozyną 25 mg odnotowano ponadto niższe odsetki zgonów, zarejestrowanych jako ciężkie zdarzenia niepożądane, niż w grupie poddawanej terapii standardowej (3,4% vs 5,1%). Różnica była istotna statystycznie; RR = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87), p = 0,0036. Uniknięcie jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego w postaci zgonu wymaga stosowania empagliflozyny 25 mg przez ok. 3 lata u 58 chorych.

Pacjenci leczeni empagliflozyną 25 mg rzadziej niż chorzy w grupie kontrolnej przerywali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego (17,0% vs 19,4%). Odnotowana różnica była statystycznie istotna; RR = 0,87 (95% CI: 0,77; 0,99), p = 0,0290. Wartość NNT dla uniknięcia jednego dodatkowego przypadku dyskontynuacji terapii hipoglikemizującej z powodu zdarzenia niepożądanego dzięki zastosowaniu empagliflozyny 25 mg wynosi 41.

W analizie zdarzeń o szczególnym znaczeniu stwierdzono, że terapia z udziałem empagliflozyny 25 mg była związana ze zwiększoną częstością występowania zakażeń narządów płciowych, względem leczenia standardowego (6,3% vs 1,8%). Względne ryzyko wystąpienia zakażenia narządów płciowych w związku z leczeniem empagliflozyną 25 mg wynosi 3,51 (95% CI: 2,50; 4,92) i jest istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Wartość NNH wskazuje, że na każdą grupę 23 chorych leczonych empagliflozyną 25 mg należy spodziewać się występowania zakażeń narządów płciowych u jednego dodatkowego pacjenta. W obu badanych grupach zakażenia narządów płciowych występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn. Zarówno względne, jak i bezwzględne zwiększenie ryzyka zakażenia związane z zastosowaniem empagliflozyny 25 mg było wyższe u kobiet (RR = 4,14 [95% CI: 2,47; 6,95]; NNH = 13; $p < 0,0001$) niż u mężczyzn (RR = 3,07 [95% CI: 1,97; 4,80]; NNH = 33; $p < 0,0001$).

Zakażenia dróg moczowych, ogółem oraz powikłane, występowały ze zbliżoną częstością u pacjentów leczonych empagliflozyną 25 mg i w grupie kontrolnej. W szczegółowej ocenie zakażeń dróg moczowych, w rozbiciu względem etiologii, w grupie empagliflozyny odnotowano wyższy odsetek chorych, u których doszło do rozwoju urosepsy, w porównaniu z grupą kontrolną (0,5% vs 0,1%). Względne ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w związku z zastosowaniem empagliflozyny 25 mg wynosi 3,65 (95% CI: 1,02; 13,08) i jest statystycznie istotne ($p = 0,0465$). Ze względu na bardzo niskie częstości zdarzeń w obu porównywanych grupach wartość różnicy na niekorzyść empagliflozyny była jednak niewielka, co daje wysoką wartość NNH - dodatkowy przypadek urosepsy może wystąpić dodatkowo u jednego na 294 leczonych pacjentów.

Stosowanie empagliflozyny 25 mg związane było z istotnie ($p = 0,0169$) niższą częstością ostrego uszkodzenia nerek (0,8% vs 1,6%); RR = 0,51 (95% CI: 0,30; 0,89). Wartość parametru NNT dla uniknięcia dodatkowego przypadku ostrego uszkodzenia nerek wynosi 130. Ponadto wśród pacjentów leczonych empagliflozyną 25 mg rzadziej niż w grupie kontrolnej zgłaszano ostrą niewydolność nerek (5,3% vs 6,6%), ale różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej.

Pozostałe analizowane zdarzenia niepożądane – epizody hipoglikemii, zmniejszenie objętości płynów, cukrzycowa kwasica ketonowa, incydenty zakrzepowo-zatorowe i złamania kości – występowały z porównywalną częstością u chorych leczonych empagliflozyną 25 mg oraz pacjentów poddawanych wyłącznie terapii standardowej.

Wyniki w populacji chorych nieleczonych insuliną

Wyniki oceny ryzyka hipoglikemii w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio insuliną zidentyfikowano w doniesieniu konferencyjnym *Duarte 2016*. Informacje podane w pracy *Duarte 2016* (odsetki chorych, u których wystąpiło oceniane zdarzenie) uzupełniono bardziej precyzyjnymi danymi

pozyskanymi z [redacted] (liczby pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie, wyodrębnienie dodatkowych podkategorii epizodów hipoglikemii). Liczby i odsetki pacjentów oraz wyniki analizy porównawczej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA-25 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-25	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 1222	N = 1198		
	n (%)	n (%)		
Potwierdzony epizod hipoglikemii**	183 (15,0)	167 (13,9)	1,07 (0,88; 1,30) p = 0,4691	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4688
Objawowy epizod hipoglikemii, przy PG < 54 mg/dl	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

PG – stężenie glukozy we krwi (ang. *plasma glucose*);

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** stężenie glukozy we krwi < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) lub hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej.

Wyniki oceny ryzyka wystąpienia hipoglikemii w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji mITT. Co najmniej jeden potwierdzony epizod hipoglikemii odnotowano u 15,0% pacjentów przyjmujących empagliflozynę 25 mg oraz u 13,9% chorych w grupie poddawanej leczeniu standardowemu; wystąpienie objawowego epizodu hipoglikemii, przy stężeniu glukozy we krwi < 54 mg/dl – odpowiednio [redacted] a hipoglikemię wymagającą pomocy medycznej – [redacted]

3.5.2. Parametry laboratoryjne o istotnym znaczeniu klinicznym

3.5.2.1. EMPA-10 vs STD+PBO

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zmian w zakresie istotnych klinicznie parametrów laboratoryjnych, związanych z czynnością istotnych narządów wewnętrznych oraz stężenia elektrolitów u pacjentów leczonych empagliflozyną 10 mg i w grupie poddawanej wyłącznie terapii standardowej. Różnicę średnich zmian, z granicami 95% przedziału ufności dla każdego punktu końcowego, obliczono w ramach analizy własnej.

Tabela 83. Średnie zmian parametrów laboratoryjnych względem poziomu wyjściowego; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy†	EMPA-10	STD+PBO	MD (95% CI)*
	N = 2345	N = 2333	
	Średnia zmiana (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Parametry czynności szpiku kostnego, nerek i wątroby			
Hematokryt [%]	4,8 (5,5)	0,9 (4,7)	3,90 (3,61; 4,19) p < 0,0001
Hemoglobina [g/dl]	0,8 (1,3)	-0,1 (1,2)	0,90 (0,83; 0,97) p < 0,0001
Kreatynina w osoczu [mg/dl]	0,04 (0,18)	0,03 (0,22)	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0888
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	-2,3 (12,1)	-2,0 (11,5)	-0,30 (-0,98; 0,38) p = 0,3848
AST [j/l]	0 (15)	0 (24)	0,00 (-1,15; 1,15) p = 1,0000
ALT [j/l]	-1 (17)	0 (32)	-1,00 (-2,47; 0,47) p = 0,1817
ALP [j/l]	3 (33)	5 (33)	-2,00 (-3,89; -0,11) p = 0,0382
Elektrolyty			
Sód [mEq/l]	0 (2)	0 (2)	0,00 (-0,11; 0,11) p = 1,0000
Potas [mEq/l]	0,0 (0,4)	0,0 (0,4)	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Wapń [mEq/l]	0,0 (0,5)	0,0 (0,5)	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Magnez [mEq/l]	0,1 (0,2)	0,0 (0,2)	0,10 (0,09; 0,11) p < 0,0001
Chlor [mEq/l]	-1 (2)	-1 (2)	0,00 (-0,11; 0,11) p = 1,0000
Fosforany [mEq/l]	0,1 (0,3)	0,0 (0,3)	0,10 (0,08; 0,12) p < 0,0001

† zastosowane przeliczniki: kreatynina w osoczu – 1 mg/dl = 88,4 µmol/l; sód, potas, chlor i fosforany - 1 mEq/l = 1 mmol/l; wapń – 1 mg/dl = 0,25 mmol/l; magnez - 1 mEq/l = 0,5 mmol/l;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zmiany parametrów klinicznych oraz laboratoryjnych ogółem były niewielkie i w większości przypadków zbliżone w grupie otrzymującej empagliflozynę oraz w grupie kontrolnej, według autorów badania notowane zmiany stężeń elektrolitów w żadnej z porównywanych grup nie miały znaczenia klinicznego. W przypadku kilku parametrów wykazano istotne różnice wobec kontroli, świadczące najczęściej na korzyść empagliflozyny.

3.5.2.2. EMPA-25 vs STD+PBO

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zmian w zakresie istotnych klinicznie parametrów laboratoryjnych, związanych z czynnością istotnych narządów wewnętrznych oraz stężeń elektrolitów

u pacjentów leczonych empagliflozyną 25 mg i w grupie poddawanej wyłącznie terapii standardowej. Różnicę średnich zmian, z granicami 95% przedziału ufności dla każdego punktu końcowego, obliczono w ramach analizy własnej.

Tabela 84. Średnie zmian parametrów laboratoryjnych względem poziomu wyjściowego; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA-25	STD+PBO	MD (95% CI)*
	N = 2342	N = 2333	
	Średnia zmiana (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Hematokryt [%]	5,0 (5,3)	0,9 (4,7)	4,10 (3,81; 4,39) p < 0,0001
Hemoglobina [g/dl]	0,8 (1,3)	-0,1 (1,2)	0,90 (0,83; 0,97) p < 0,0001
Kreatynina w osoczu [mg/dl]	0,05 (0,18)	0,03 (0,22)	0,02 (0,01; 0,03) p = 0,0007
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	-2,9 (11,8)	-2,0 (11,5)	-0,90 (-1,57; -0,23) p = 0,0083
AST [j/l]	0 (26)	0 (24)	0,00 (-1,43; 1,43) p = 1,0000
ALT [j/l]	-2 (22)	0 (32)	-2,00 (-3,57; -0,43) p = 0,0127
ALP [j/l]	3 (26)	5 (33)	-2,00 (-3,70; -0,30) p = 0,0213
Elektrolity			
Sód [mEq/l]	0 (2)	0 (2)	0,00 (-0,11; 0,11) p = 1,0000
Potas [mEq/l]	0,0 (0,4)	0,0 (0,4)	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Wapń [mEq/l]	0,0 (0,5)	0,0 (0,5)	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Magnez [mEq/l]	0,1 (0,2)	0,0 (0,2)	0,10 (0,09; 0,11) p < 0,0001
Chlor [mEq/l]	-1 (2)	-1 (2)	0,00 (-0,11; 0,11) p = 1,0000
Fosforany [mEq/l]	0,1 (0,3)	0,0 (0,3)	0,10 (0,08; 0,12) p < 0,0001

† zastosowane przeliczniki: kreatynina w osoczu - 1 mg/dl = 88,4 μmol/l; sód, potas, chlor i fosforany - 1 mEq/l = 1 mmol/l; wapń - 1 mg/dl = 0,25 mmol/l; magnez - 1 mEq/l = 0,5 mmol/l;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zmiany parametrów klinicznych oraz laboratoryjnych ogółem były niewielkie i w przypadku kilku parametrów wykazano istotne różnice wobec kontroli, świadczące najczęściej na korzyść empagliflozyny. Według autorów badania notowane zmiany stężeń elektrolitów w żadnej z porównywanych grup nie miały znaczenia klinicznego.

4. Poszerzona porównawcza ocena bezpieczeństwa

4.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 9 badań z randomizacją, które umożliwiły analizę porównawczą empagliflozyny w dawce 10 lub 25 mg z placebo (inne dawki empagliflozyny, inne interwencje oraz empagliflozyna stosowana w ramach otwartych ramion tych prób nie zostały uwzględnione w niniejszym opisie). Próby te różniły się wcześniejszą terapią, do której dodawano ocenianą interwencję. Ponieważ badania nie oceniały populacji dokładnie odpowiadającej wnioskowanej nie przedstawiono opisanych w nich wyników skuteczności.

W badaniu *EMPA-REG METSU* (publikacje *Häring 2013* i *Häring 2015*) analizowane leczenie dodano do wcześniejszej terapii metforminą o natychmiastowym uwalnianiu (IR, z ang. *immediate release*) w połączeniu z pochodnymi sulfonylomocznika. Z kolei w próbach *EMPA-REG MET* (publikacje *Häring 2014* i *Merker 2015*), *Rosenstock 2013* i *Ross 2015* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa empagliflozyny względem placebo, dodanych do przyjmowanej wcześniej metforminy (w próbach *EMPA-REG MET* i *Ross 2015* sprecyzowano, że była to metformina o natychmiastowym uwalnianiu), a w badaniu *EMPA-REG PIO* (publikacje *Kovacs 2014* i *Kovacs 2015*) dodanych do pioglitazonu lub pioglitazonu z metforminą. W kolejnym odnalezionym badaniu, *Søfteland 2016*, przedstawiono porównanie empagliflozyny i placebo, dodanych do linagliptyny i metforminy. W trzech ostatnich analizowanych próbach (*EMPA-REG MONO* [publikacje *Roden 2013* i *Roden 2015*], *EMPA-REG DOSEJAPAN* [publikacja *Kadowaki 2014*] i *Ferrannini 2013* zestawiono empagliflozynę i placebo stosowane bez żadnych dodatkowych leków przeciwcukrzycowych (empagliflozyna w monoterapii nie jest objęta ocenianymi wskazaniami refundacyjnymi, ale próby te umożliwiały porównawczą ocenę bezpieczeństwa bez zakłóceń wprowadzanych przez leczenie towarzyszące i zostały zatem uwzględnione w poszerzonej analizie).

Większość analizowanych prób była wielośrodkowymi badaniami prowadzonymi w wielu krajach – jedynie próbę *EMPA-REG DOSEJAPAN* przeprowadzono wyłącznie na terenie Japonii, a w badaniu *Ross 2015* nie podano informacji na ten temat. Przeważnie do każdej z grup uwzględnionych badań włączono co najmniej 100 osób. Wyjątek stanowią próby *Rosenstock 2013* i *Ferrannini 2013*, w których w poszczególnych grupach uwzględniono odpowiednio około 70 i 80 osób.

Prawie wszystkie analizowane próby rozpoczynały się od 2-tygodniowej fazy wstępnej (*run-in*, z użyciem placebo), po której następowała randomizacja do poszczególnych grup interwencji. Z kolei w badaniu *Søfteland 2016* przed randomizacją pacjenci najpierw uczestniczyli w 16-tygodniowej fazie, w której otrzymywali linagliptynę w dawce 5 mg, a następnie w tygodniowej fazie z wykorzysta-

niem placebo. Podstawowy okres obserwacji badań wynosił 12-24 tygodni. Dodatkowo w próbach *EMPA-REG METSU*, *EMPA-REG MET*, *EMPA-REG PIO* i *EMPA-REG MONO* przedstawiono wyniki z faz wydłużonych (≥ 52 tygodnie), w których odnaleziono dane umożliwiające porównanie empagliflozyny z placebo, dodanych do wyjściowych terapii (lub w przypadku ostatniego badania stosowanych w monoterapii). Od podania ostatniej dawki leków chorych obserwowano jeszcze przez 7 dni.

Szczegółowe informacje o metodyce analizowanych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 85. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMI/ punk-tacja Jadad	Okres obserwacji (faza podstawowa/faza wydłużona)	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz w ocenie bezpieczeństwa	Liczba ośrodków	Sponsor
MET IR + SU®								
<i>EMPA-REG METSU</i> (Häring 2013, Häring 2015)	superiority	IIA/4 (R2;B1;W1)	24 tyg./ ≥ 52 tyg.	nie	226 vs 218 vs 225 vs 103 [^]	mITT ^{^^}	148 (12 krajów)	Boehringer Ingelheim
MET (IR)®								
<i>EMPA-REG MET</i> (Häring 2014, Merker 2015)	superiority	IIA/4 (R2;B1;W1)	24 tyg./ ≥ 52 tyg.	nie	217 vs 214 vs 207 vs 69 [^]	mITT ^{^^}	148 (12 krajów)	Boehringer Ingelheim i Eli Lilly
<i>Rosenstock 2013</i>	superiority	IIA/4 (R2;B1;W1)	12 tyg./-	tak	71 vs 70 vs 71 ⁺	mITT ^{^^}	104 (16 krajów)	Boehringer Ingelheim
<i>Ross 2015</i>	superiority*	IIA/4 (R2;B1;W1)	16 tyg./-	tak	220 vs 218 vs 107 ⁺	mITT ^{^^}	bd.	Boehringer Ingelheim i Eli Lilly and Company
PIO (\pm MET)®								
<i>EMPA-REG PIO</i> (Kovacs 2014, Kovacs 2015)	superiority	IIA/4 (R2;B1;W1)	24 tyg./ ≥ 52 tyg.	tak	165 vs 168 vs 165 [®]	mITT ^{^^}	69 (8 krajów)	Boehringer Ingelheim
LIN + MET®								
<i>Søfteland 2016</i>	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	24 tyg./-	tak	112 vs 111 vs 110 [®]	mITT ^{^^}	90 (10 krajów)	Boehringer Ingelheim i Eli Lilly and Company Diabetes Alliance
Brak®								
<i>EMPA-REG MONO</i> (Roden 2013, Roden 2015)	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	24 tyg./ ≥ 52 tyg.	tak	224 vs 224 vs 228 ⁺	mITT ^{^^}	124 (9 krajów)	Boehringer Ingelheim i Eli Lilly
<i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i> (Kadowaki 2014)	superiority	IIA/4 (R2;B1;W1)	12 tyg./40 tyg.**	tak	109 vs 109 vs 109 ⁺	mITT ^{^^}	32 (Japonia)	Boehringer Ingelheim i Eli Lilly
<i>Ferrannini 2013</i>	superiority	IIA/4 (R2;B2;W0)	12 tyg./-	nie	81 vs 82 vs 82 ⁺	mITT ^{^^}	75 (13 krajów)	Boehringer Ingelheim

* analiza główna w badaniu oceniała niemiejszą skuteczność (*non-inferiority*) empagliflozyny 12,5 mg dwa razy dziennie vs 25 mg raz dziennie oraz 5 mg dwa razy dziennie vs 10 mg raz dziennie; ocena *superiority* dotyczyła porównania empagliflozyny z placebo;

- ** faza wydłużona nie została opisana w analizie, gdyż nie zastosowano w niej placebo w grupie kontrolnej;
 ^ faza podstawowa; EMPA 10 mg vs EMPA 25 mg vs PBO vs EMPA 25 mg (bez zaślepienia i z pominięciem 2-tygodniowego okresu *run-in*; grupa nieopisana w analizie);
 ^^ ocena bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku;
 † faza podstawowa; EMPA 10 mg vs EMPA 25 mg vs PBO (pozostałe grupy analizowane w poszczególnych badaniach nie zostały uwzględnione w analizie);
 @ terapia, do której została dodana EMPA;
 @@ faza podstawowa; EMPA 10 mg vs EMPA 25 mg vs PBO;
 MET – metformina; SU – pochodne sulfonilomocznika; PIO – pioglitazon; LIN – linagliptyna; PBO – placebo; EMPA – empagliflozyna.

Sponsorem większości analizowanych badań była firma *Boehringer Ingelheim*. W części prób (*EMPA-REG MET*, *Ross 2015*, *EMPA-REG MONO* i *EMPA-REG DOSEJAPAN*) pomoc finansową zapewniła również firma *Eli Lilly*.

Większość analizowanych badań cechowała dobra jakość według oceny w skali Jadad (4/5 punktów), a próby *EMPA-REG MONO* i *Søfteland 2016* uzyskały najwyższą punktację, oznaczającą bardzo dobrą wiarygodność. W większości przypadków próby nie uzyskały pełnej punktacji w tej skali z uwagi na brak dokładnego opisu podwójnego zaślepienia, a badanie *Ferrannini 2013* za brak przedstawienia przepływu chorych. Szczegółową ocenę jakości badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Wynik oceny jakości badań RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
MET IR + SU@					
<i>EMPA-REG METSU</i>	Tak	randomizacja komputerowa z użyciem zewnętrznego interaktywnego systemu głosowego i internetowego; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c ($< 8,5\%$ i $\geq 8,5\%$), eGFR (≥ 90 , 60-89 i 30-59 ml/min/1,73 m ²) oraz region (Europa, Azja, Ameryka Północna i Ameryka Łacińska)	Tak	brak	Tak
MET (IR)@					
<i>EMPA-REG MET</i>	Tak	randomizacja komputerowa z użyciem zewnętrznego interaktywnego systemu głosowego i internetowego; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c ($< 8,5\%$ i $\geq 8,5\%$), eGFR (≥ 90 , 60-89 i 30-59 ml/min/1,73 m ²) oraz region (Europa, Azja, Ameryka Północna i Ameryka Łacińska)	Tak	brak	Tak
<i>Rosenstock 2013</i>	Tak	schemat randomizacji generowany komputerowo z użyciem interaktywnego systemu głosowego	Tak	brak	Tak
<i>Ross 2015</i>	Tak	randomizacja w stosunku 2:2:1; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c ($< 8,5\%$ i $\geq 8,5\%$), eGFR ($\leq 60-89$ i ≥ 90 ml/min/1,73 m ²) oraz region (Europa, Ameryka Północna i Ameryka Łacińska)	Tak	brak	Tak

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
PIO (± MET)[®]					
<i>EMPA-REG PIO</i>	Tak	randomizacja komputerowa z użyciem interaktywnego systemu głosowego i internetowego; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c (< 8,5% i ≥ 8,5%), eGFR (≥ 90, 60-89 i 30-59 ml/min/1,73 m ²) oraz wyjściowa terapia (PIO i PIO + MET)	Tak	brak	Tak
LIN + MET[®]					
<i>Søfteland 2016</i>	Tak	randomizacja komputerowa z użyciem zewnętrznego interaktywnego systemu głosowego i internetowego; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c (< 8,5% i ≥ 8,5%), eGFR (≥ 90, 60-89 i 30-59 ml/min/1,73 m ²) (oba pomiary na końcu 16-tygodniowej fazy z linagliptyną i metforminą) oraz region (Europa, Azja, Ameryka Północna i Ameryka Łacińska)	Tak	podwójne maskowanie (<i>double-dummy</i>)	Tak
Brak[®]					
<i>EMPA-REG MONO</i>	Tak	randomizacja komputerowa w stosunku 1:1:1, w blokach po 4, z użyciem interaktywnego systemu głosowego i internetowego; stratyfikacja ze względu na region (Europa, Azja i Ameryka Północna) zawartość HbA1c (< 8,5% i ≥ 8,5%) oraz eGFR (≥ 90, 60-89 i 50-59 ml/min/1,73 m ²)	Tak	potrójne maskowanie (<i>triple-dummy</i>)	Tak
<i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i>	Tak	randomizacja komputerowa z użyciem interaktywnego systemu głosowego i internetowego; stratyfikacja ze względu na wyjściową terapię przeciwcukrzycową (SU, inne niż SU i brak), zawartość HbA1c (< 8,5% i ≥ 8,5%), oraz czynność nerek (eGFR ≥ 90 i < 90 ml/min/1,73 m ² podczas skryningu)	Tak	brak	Tak
<i>Ferrannini 2013</i>	Tak	randomizacja komputerowa z użyciem interaktywnego systemu głosowego; stratyfikacja ze względu na kraj oraz liczbę poprzednich leków przeciwcukrzycowych	Tak	podawanie EMPA i PBO jako dwóch tabletek raz dziennie	Nie

[®] terapia, do której została dodana EMPA.

Przeprowadzono również ocenę ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „*risk of bias*”), której wyniki zestawiono w tabeli poniżej i na wykresie. Pełną oceną analizowanych badań według tego narzędzia przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

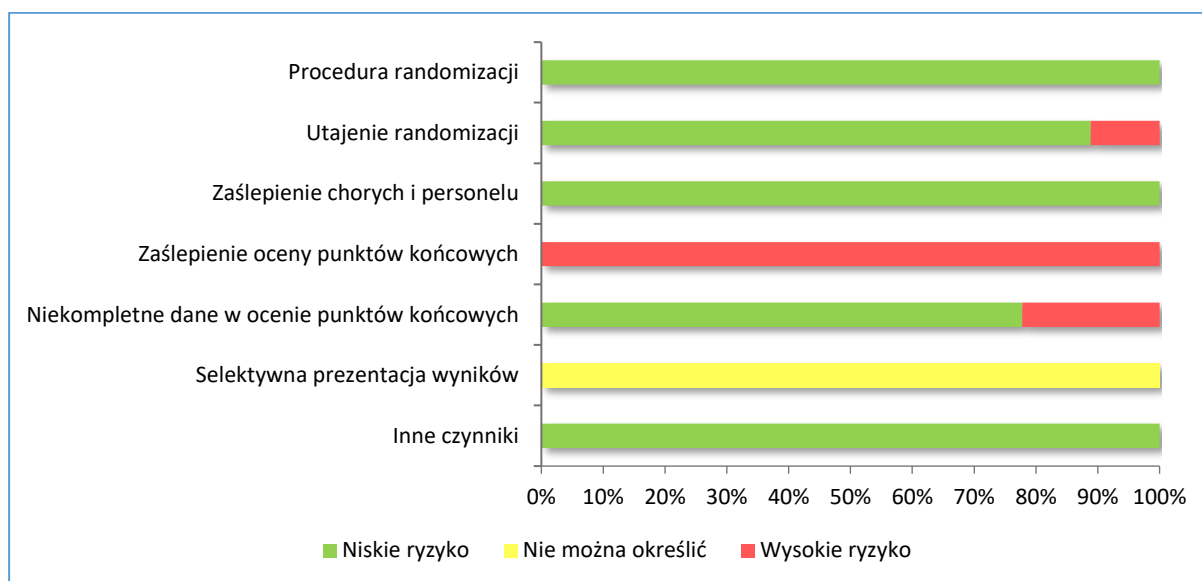
Tabela 87. Ocena jakości badań włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.

Badanie		EMPA-REG METSU	EMPA-REG MET	Rosenstock 2013	Ross 2015	EMPA-REG PIO	Søfteland 2016	EMPA-REG MONO	EMPA-REG DOSEJAPAN	Ferrannini 2013
Element oceny	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
	Uzasadnienie	randomizacja komputerowa z użyciem zewnętrznego interaktywnego systemu głosowego lub internetowego; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c (< 8,5% i ≥ 8,5%), eGFR (≥ 90, 60-89 i 30-59 ml/min/1,73 m ²) oraz region (Europa, Azja, Ameryka Północna i Ameryka Łacińska)	randomizacja komputerowa z użyciem zewnętrznego interaktywnego systemu głosowego lub internetowego; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c (< 8,5% i ≥ 8,5%), eGFR (≥ 90, 60-89 i 30-59 ml/min/1,73 m ²) oraz region (Europa, Azja, Ameryka Północna i Ameryka Łacińska)	schemat randomizacji generowany komputerowo z użyciem interaktywnego systemu głosowego	randomizacja w stosunku 2:2:1; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c (< 8,5% i ≥ 8,5%), eGFR (≤60-89 i ≥ 90 ml/min/1,73 m ²) oraz region (Europa, Ameryka Północna i Ameryka Łacińska)	randomizacja komputerowa z użyciem interaktywnego systemu głosowego lub internetowego; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c (< 8,5% i ≥ 8,5%), eGFR (≥ 90, 60-89 i 30-59 ml/min/1,73 m ²) oraz wyjściowa terapia (PIO + MET)	randomizacja komputerowa z użyciem zewnętrznego interaktywnego systemu głosowego i internetowego; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c (< 8,5% i ≥ 8,5%), eGFR (≥ 90, 60-89 i 30-59 ml/min/1,73 m ²) (oba pomiary na końcu 16-tygodniowej fazy z linagliptyną i metforminą) oraz region (Europa, Azja, Ameryka Północna i Ameryka Łacińska)	randomizacja komputerowa w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego lub internetowego; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c (< 8,5% i ≥ 8,5%), eGFR (≥ 90, 60-89 i 50-59 ml/min/1,73 m ²) oraz region (Europa, Azja i Ameryka Północna)	randomizacja komputerowa z użyciem interaktywnego systemu głosowego lub internetowego; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c (< 8,5% i ≥ 8,5%), eGFR (≥ 90 i < 90 ml/min/1,73 m ² podczas skryningu) oraz wyjściowa terapia (pochodne sulfonilomocznika, inne niż pochodne sulfonilomocznika i brak)	randomizacja komputerowa z użyciem interaktywnego systemu głosowego; stratyfikacja ze względu na kraj oraz liczbę poprzednich leków przeciwcukrzycowych
Element oceny	Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
	Uzasadnienie	randomizacja komputerowa z użyciem zewnętrznego interaktywnego systemu głosowego i internetowego	randomizacja komputerowa z użyciem zewnętrznego interaktywnego systemu głosowego i internetowego	schemat randomizacji generowany komputerowo z użyciem interaktywnego systemu głosowego	nie przedstawiono szczegółowego opisu potwierdzającego poprawność utajnienia procesu randomizacji	randomizacja komputerowa z użyciem interaktywnego systemu głosowego i internetowego	randomizacja komputerowa z użyciem zewnętrznego interaktywnego systemu głosowego i internetowego	randomizacja komputerowa z użyciem interaktywnego systemu głosowego i internetowego	randomizacja komputerowa z użyciem interaktywnego systemu głosowego i internetowego	randomizacja komputerowa z użyciem interaktywnego systemu głosowego

Element oceny	Badanie									
	EMPA-REG METSU	EMPA-REG MET	Rosenstock 2013	Ross 2015	EMPA-REG PIO	Søfteland 2016	EMPA-REG MONO	EMPA-REG DOSEJAPAN	Ferrannini 2013	
Zaślepienie chorych i personelu medycznego (performance bias)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
<i>Uzasadnienie</i>	zaślepienie chorych i personelu medycznego	zaślepienie chorych i personelu medycznego	zaślepienie chorych i personelu medycznego	zaślepienie chorych i personelu medycznego	zaślepienie chorych i personelu medycznego	zaślepienie chorych i personelu medycznego	zaślepienie chorych i personelu medycznego	zaślepienie chorych i personelu medycznego	zaślepienie chorych i personelu medycznego	zaślepienie chorych i personelu medycznego
Zaślepienie oceny punktów końcowych (detection bias)	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
<i>Uzasadnienie</i>	brak zaślepienia oceny punktów końcowych	brak zaślepienia oceny punktów końcowych	brak zaślepienia oceny punktów końcowych	brak zaślepienia oceny punktów końcowych	brak zaślepienia oceny punktów końcowych	brak zaślepienia oceny punktów końcowych	brak zaślepienia oceny punktów końcowych	brak zaślepienia oceny punktów końcowych	brak zaślepienia oceny punktów końcowych	brak zaślepienia oceny punktów końcowych
Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych (attrition bias)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	
<i>Uzasadnienie</i>	badanie przerwało odpowiednio 8%, 8% i 11% chorych [^]	badanie przerwało odpowiednio 4%, 8% i 10% chorych [^]	badanie przerwało odpowiednio 7%, 0% i 7% chorych [^]	badanie przerwało odpowiednio 9%, 6% i 4% chorych [^]	badanie przerwało odpowiednio 7%, 7% i 11% chorych [^]	badanie przerwało odpowiednio 8%, 4% i 5% chorych [^]	badanie przerwało odpowiednio 8%, 9% i 18% chorych [^]	badanie przerwało odpowiednio 1%, 3% i 8% chorych [^]	nie podano informacji na temat odsetka chorych, którzy przerwali przedwcześnie próbę	
Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
<i>Uzasadnienie</i>	brak protokołu badania	brak protokołu badania	brak protokołu badania	brak protokołu badania	brak protokołu badania	brak protokołu badania	brak protokołu badania	brak protokołu badania	brak protokołu badania	
Inny czynnik (other bias)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	
<i>Uzasadnienie</i>	nie zidentyfikowano innych czynników	nie zidentyfikowano innych czynników	nie zidentyfikowano innych czynników	nie zidentyfikowano innych czynników	nie zidentyfikowano innych czynników	nie zidentyfikowano innych czynników	nie zidentyfikowano innych czynników	nie zidentyfikowano innych czynników	nie zidentyfikowano innych czynników	

„⊕” niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego; „⊖” wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego; „?” brak możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego; [^] odpowiednio EMPA 10 mg vs EMPA 25 mg i PBO.

Wykres 5. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.



W poszczególnych badaniach większość potencjalnych czynników ryzyka błędu systematycznego uznano za niskie (ang. *low risk*), co świadczy o wysokiej jakości odnalezionych prób klinicznych. Jedynie w próbie *Ross 2015* za wysoką przyczynę błędu systematycznego uznano brak szczegółów na temat utajenia procesu randomizacji, w badaniu *EMPA-REG MONO* wyższy odsetek chorych przerywających leczenie w grupie placebo, a w próbie *Ferrannini 2013* brak informacji o odsetku pacjentów kończących przedwcześnie terapię. We wszystkich badaniach nie zastosowano zaślepienia odnośnie oceny punktów końcowych. Nie odnaleziono dodatkowych czynników, które mogłyby prowadzić do zmniejszenia wiarygodności analizowanych prób.

W większości analizowanych badań przedstawiono informacje o przepływie chorych w trakcie jego trwania – wyjątek stanowi próba *Ferrannini 2013*. Odsetek chorych utraconych z obserwacji w poszczególnych badaniach nie przekroczył 5%. Szczegółowe informacje odnośnie liczby pacjentów na poszczególnych etapach analizowanych prób zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 88. Przepływ chorych w badaniach RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.

Badanie	Grupa	Randomizacja	Otrzymanie ≥ 1 dawki leku [^]	Przerwanie udziału w badaniu							Ukończenie badania	Faza dodatkowa	Ukończenie fazy dodatko- wej
				Ogółem	AEs	Odmowa dal- szego leczenia	Utrata z obserwacji	Złamanie protokołu	Utrata sku- teczności	Inne			
MET IR + SU[®]													
<i>EMPA-REG METSU</i>	EMPA 10 mg	226	225 (99,6%)*	17 (8%*)	6 (3%*)	4 (2%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (3%*)	208 (92,4%*)	163 (72,4%*)	150 (92,0%*)
	EMPA 25 mg	218	216 (99,1%)*	17 (8%*)	7 (3%*)	2 (1%*)	3 (1%*)	2 (1%*)	0 (0%)	3 (1%*)	199 (92,1%*)	165 (76,4%*)	150 (90,9%*)
	PBO	225	225 (100%)	24 (11%*)	8 (4%*)	4 (2%*)	3 (1%*)	2 (1%*)	2 (1%*)	5 (2%*)	201 (89,3%*)	145 (64,4%*)	127 (87,6%*)
MET (IR)[®]													
<i>EMPA-REG MET</i>	EMPA 10 mg	217	217 (100%)	8 (4%*)	2 (1%*)	2 (1%*)	3 (1%*)	1 (0,5%*)	0 (0%)	0 (0%)	209 (96,3%*)	173 (79,7%*)	162 (93,6%*)
	EMPA 25 mg	214	213 (99,5%*)	17 (8%*)	5 (2%*)	4 (2%*)	4 (2%*)	0 (0%)	0 (0%)	4 (2%*)	196 (92,0%*)	152 (71,0%*)	139 (91,4%*)
	PBO	207	207 (100%)	21 (10%*)	7 (3%*)	7 (3%*)	2 (1%*)	2 (1%*)	0 (0%)	3 (1%*)	186 (89,9%*)	138 (66,7%*)	121 (87,7%*)
<i>Rosenstock 2013</i>	EMPA 10 mg	71	71 (100%)	5 (7%*)	4 (6%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%*)	66 (93,0%*)	nd.†	nd.†
	EMPA 25 mg	70	70 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	70 (100%)	nd.†	nd.†
	PBO	71	71 (100%)	5 (7%*)	0 (0%)	2 (3%*)	0 (0%)	0 (0%)	3 (4%*)	0 (0%)	66 (93,0%*)	nd.†	nd.†
<i>Ross 2015</i>	EMPA 10 mg	220	220 (100%)	19 (9%*)	13 (6%*)	1 (5%*)	3 (1%*)	2 (1%*)	0 (0%)	0 (0%)	201 (91,4%*)	nd.	nd.
	EMPA 25 mg	218	218 (100%)	13 (6%*)	5 (2%*)	6 (3%*)	1 (0,5%*)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%*)	205 (94,0%*)	nd.	nd.
	PBO	107	107 (100%)	4 (4%*)	1 (1%*)	1 (1%*)	0 (0%)	1 (1%*)	1 (1%*)	0 (0%)	103 (96,3%*)	nd.	nd.
PIO (± MET)[®]													
<i>EMPA-REG PIO</i>	EMPA 10 mg	165	165 (100%)	11 (7%*)	2 (1%*)	2 (1%*)	3 (2%*)	2 (1%*)	0 (0%)	2 (1%*)	154 (93,3%*)	106 (64,2%*)	93 (87,7%*)
	EMPA 25 mg	168	168 (100%)	12 (7%*)	5 (3%*)	1 (0,6%*)	2 (1%*)	3 (2%*)	0 (0%)	1 (0,6%*)	156 (92,9%*)	106 (67,9%*)	94 (88,7%*)

Badanie	Grupa	Randomizacja	Otrzymanie ≥ 1 dawki leku [^]		Przerwanie udziału w badaniu						Ukończenie badania	Faza dodatkowa	Ukończenie fazy dodatkowej
			Ogółem	AEs	Odmowa dalszego leczenia	Utrata z obserwacji	Złamanie protokołu	Utrata skuteczności	Inne				
	PBO	165	165 (100%)	18 (11%*)	4 (2%*)	6 (4%*)	4 (2%*)	2 (1%*)	0 (0%)	2 (1%*)	147 (89,1%*)	93 (56,4%*)	78 (83,9%*)
LIN + MET[@]													
	EMPA 10 mg	112	112 (100%)	9 (8%*)	3 (3%*)	0 (0%)	4 (4%*)	1 (1%*)	1 (1%*)	0 (0%)	103 (92,0%*)	nd.	nd.
<i>Softeland 2016</i>	EMPA 25 mg	111	110 (99%*)	4 (4%*)	0 (0%)	2 (2%*)	2 (2%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	106 (95,5%*)	nd.	nd.
	PBO	110	110 (100%)	5 (5%*)	2 (2%*)	0 (0%)	2 (2%*)	1 (1%*)	0 (0%)	0 (0%)	105 (95,5%*)	nd.	nd.
Brak[@]													
	EMPA 10 mg	224	224 (100%)	18 (8%*)	2 (1%*)	7 (3%*)	5 (2%*)	2 (1%*)	0 (0%)	2 (1%*)	206 (92,0%*)	165 (80,1%*)	147 (89,1%*)
<i>EMPA-REG MONO</i>	EMPA 25 mg	224	223 (99,6%*)	20 (9%*)	4 (2%*)	6 (3%*)	6 (3%*)	2 (1%*)	0 (0%)	2 (1%*)	204 (91,5%*)	159 (77,9%*)	143 (90,0%*)
	PBO	228	228 (100%) [‡]	41 (18%*)	8 (3%*)	12 (5%*)	12 (5%*)	3 (1%*)	1 (0,4%*)	5 (2%*)	187 (81,7%*)	136 (72,7%*)	119 (87,5%*)
	EMPA 10 mg	109	109 (100%)	1 (1%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%*)	0 (0%)	0 (0%)	108 (99,1%*)	nd.**	nd.**
<i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i>	EMPA 25 mg	109	109 (100%)	3 (3%*)	2 (2%*)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%*)	0 (0%)	0 (0%)	106 (97,2%*)	nd.**	nd.**
	PBO	109	109 (100%)	9 (8%*)	6 (6%*)	3 (3%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	100 (91,7%*)	nd.**	nd.**
	EMPA 10 mg	81	81 (100%)									nd.†	nd.†
<i>Ferrannini 2013</i>	EMPA 25 mg	82	81 (98,8%*)				bd.				bd.	nd.†	nd.†
	PBO	82	82 (100%)									nd.†	nd.†

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** fazy nie opisano w analizie, gdyż z wyjściowych grup w fazie podstawowej (łącznie z placebo) pacjentów rozlokowano do grup EMPA 10 mg i EMPA 25 mg, co uniemożliwiło zakładaną analizę porównawczą z PBO;

[^] analiza bezpieczeństwa;

^{^^} bez grupy otrzymującej metforminę;

† fazy nie opisano w analizie, gdyż z wyjściowych grup z obu badań (EMPA z skojarzeniu z MET lub w monoterapii) przeprowadzono porównanie z leczeniem przypisanym w fazie podstawowej bez zaślepienia (MET i sitagliptyna), bez odniesienia do PBO;

[@] terapia, do której została dodana EMPA;

[‡] w badaniu nie wyjaśniono dlaczego w ocenie bezpieczeństwa podano liczbę N = 229.

4.2. Charakterystyka włączonej populacji

4.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do wszystkich analizowanych badań włączono dorosłych chorych z nieodpowiednią kontrolą (zawartość HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$ lub $\geq 6,5\%$ i $\leq 9,0\%$) cukrzycy typu 2 podczas wcześniejszego leczenia (metforminą, metforminą z pochodną sulfonilomocznika, pioglitazonem lub pioglitazonem z metforminą, linagliptyną z metforminą), wspomaganego dietą i ćwiczeniami (w większości przypadków bez niekontrolowanej hiperglikemii). W próbach *EMPA-REG MONO*, *EMPA-REG DOSEJAPAN* i *Ferrannini 2013* włączano chorych wcześniej nieleczonych, co zdefiniowano jako brak terapii w ciągu ≥ 12 tygodni przed randomizacją lub rozpoczęciem ocenianego leczenia (pierwsza próba) lub ≥ 10 tygodni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu (pozostałe dwa badania) – w dwóch ostatnich próbach uwzględniono także pacjentów leczonych wcześniej 1 doustnym lekiem przeciwcukrzycowym (z wyjątkiem tiazolidynedionów, analogów GLP-1 lub insuliny). Na podstawie przedstawionych kryteriów włączenia dotyczących wcześniejszej terapii można stwierdzić, że w żadnym z analizowanych badań pacjenci nie stosowali wcześniej insulinoterapii. Wcześniejsze leczenie musiało się charakteryzować stałymi dawkami w ciągu co najmniej 10 lub 12 tygodni przed randomizacją. W znacznej części badań wymagano, aby BMI chorych było niższe lub równe 45 kg/m^2 (a w próbach *Rosenstock 2013*, *EMPA-REG DOSEJAPAN* i *Ferrannini 2013* $\leq 40 \text{ kg/m}^2$).

W większości włączonych prób główne kryteria wykluczające chorych z udziału w badaniu dotyczyły stanu zdrowia i wcześniejszej terapii. Z prób wykluczano pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, zawałem serca, udarem mózgu, przemijającym atakiem niedokrwiennym w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, a także z niewydolnością nerek i wątroby. Z udziału w badaniach pacjentów dyskwalifikowało również stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów (w określonym czasie przed włączeniem) czy leczenie otyłości, a także stosowanie eksperymentalnego leczenia w ciągu ≤ 30 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu.

Szczegółowe dane na temat zastosowanych kryteriów włączenia i wykluczenia zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 89. Kryteria selekcji chorych w badaniach RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
MET IR + SU®		

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><i>EMPAREG MET-SU</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat BMI $\leq 45,0$ kg/m² nieodpowiednia kontrola cukrzycy typu 2 (zawartość HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$), pomimo diety, ćwiczeń oraz MET IR + SU w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją; chorym z zawartością HbA1c $> 10\%$ umożliwiono włączenie do grupy EMPA 25 mg bez zaślepienia 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi $> 13,3$ mmol/l na czczo po nocy, potwierdzona drugim pomiarem ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP $> 3 \times$ GGN) zaburzenia czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) podczas skryningu i okresu <i>run-in</i> przeciwwskazania do stosowania MET lub SU, zgodnie z ulotkami leków operacje bariatryczna i inne przewodu pokarmowego powodujące przewlekły zespół złego wchłaniania nowotwór lub jego leczenie w wywiadzie w ciągu 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry) dyskrazja lub inne schorzenie powodujące hemolizę lub destabilizację liczby erytrocytów stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu jakiegokolwiek leczenie w momencie skryningu prowadzące do zmiany masy ciała leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu < 6 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu stosowanie eksperymentalnego leczenia w ciągu ≤ 30 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu
<p><i>EMPA-REG MET</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat BMI $\leq 45,0$ kg/m² nieodpowiednia kontrola cukrzycy typu 2 (zawartość HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$), pomimo diety, ćwiczeń oraz MET IR w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją; chorym z zawartością HbA1c $> 10\%$ umożliwiono włączenie do grupy EMPA 25 mg bez zaślepienia 	<p>MET (IR)[®]</p> <ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi $> 13,3$ mmol/l na czczo po nocy, potwierdzona drugim pomiarem ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP $> 3 \times$ GGN) zaburzenia czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) podczas skryningu i okresu <i>run-in</i> przeciwwskazania do stosowania MET, zgodnie z ulotkami leków operacje bariatryczna i inne przewodu pokarmowego powodujące przewlekły zespół złego wchłaniania nowotwór lub jego leczenie w wywiadzie w ciągu 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry) dyskrazja lub inne schorzenie powodujące hemolizę lub destabilizację liczby erytrocytów stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu jakiegokolwiek leczenie w momencie skryningu prowadzące do zmiany masy ciała leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu < 6 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu stosowanie eksperymentalnego leczenia w ciągu ≤ 30 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu
<p><i>Rosenstock 2013</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 i < 80 lat BMI $\leq 40,0$ kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> zawał mięśnia sercowego, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 wcześniejsze leczenie MET lub MET + 1 OAD brak zmian we wcześniejszym leczeniu przeciwcukrzycowym w ciągu ≥ 10 tyg. przed skryningiem, w tym stabilne dawki MET (≥ 1500 mg/dzień lub maksymalnie tolerowana dawka) zawartość HbA1c $\geq 6,5\%$ i $\leq 9,0\%$ u chorych z MET + 1 OAD, który był wycofywany w momencie rozpoczęcia okresu wymywania (<i>washout</i>); $> 7\%$ i $\leq 10,0\%$ u chorych z monoterapią MET zawartość HbA1c $> 7\%$ i $\leq 10,0\%$ u wszystkich chorych w momencie rozpoczęcia PBO w okresie <i>run-in</i> 	<ul style="list-style-type: none"> upośledzenie czynności wątroby lub nerek schorzenia centralnego układu nerwowego przewlekłe lub klinicznie istotne zakażenie klinicznie istotna alergia lub reakcje nadwrażliwości w wywiadzie leczenie tiazolidynedionami, analogami GLP-1 lub insuliną w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem
Ross 2015	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat cukrzyca typu 2 BMI $\leq 45,0$ kg/m² zawartość HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$, pomimo diety, ćwiczeń oraz MET IR w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją), dawka MET IR: ≥ 1500 mg/dzień 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi $> 13,3$ mmol/l na czczo po nocy podczas 2-tygodniowego okresu <i>run-in</i>, potwierdzona drugim pomiarem zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min/1,73 m²) objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP $> 3 \times$ GGN) w momencie skryningu lub w okresie <i>run-in</i> ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu operacja bariatryczna w ciągu ostatnich 2 lat niekontrolowana choroba endokrynologiczna (z wyjątkiem T2DM) jakiegokolwiek leczenie przeciwcukrzycowe inne niż MET IR w ciągu 12 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
	PIO (\pm MET)[@]	
EMPA-REG PIO	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 (≤ 65 lat w Indiach) cukrzyca typu 2 BMI $\leq 45,0$ kg/m² zawartość HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$, pomimo diety, ćwiczeń oraz PIO w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją), dawka PIO: ≥ 30 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń, lub PIO i MET IR (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi $> 13,3$ mmol/l na czczo po nocy podczas 2-tygodniowego okresu <i>run-in</i>, potwierdzona drugim pomiarem poważne upośledzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m²) objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP $> 3 \times$ GGN) przed randomizacją ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu przeciwwskazania do stosowania PIO i/lub MET, zgodnie z ulotkami leków stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu operacja bariatryczna w ciągu ostatnich 2 lat niekontrolowana choroba endokrynologiczna (z wyjątkiem T2DM) leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu < 6 tyg.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu		
LIN + MET®		
<p><i>Søfteland 2016</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat cukrzyca typu 2 BMI $\leq 45,0$ kg/m² nieodpowiednia kontrola cukrzycy typu 2 (zawartość HbA1c $\geq 8,0\%$ i $\leq 10,5\%$), pomimo diety, ćwiczeń oraz MET IR w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu ≥ 12 tyg. przed skryningiem), dawka MET: ≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń randomizacji zostali poddani chorzy, u których pod koniec 16-tygodniowego okresu z linagliptyną i metforminą zawartość HbA1c wynosiła $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,5\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi $> 15,0$ mmol/l na czczo po nocy (w czasie 16-tygodniowej fazy z linagliptyną i metforminą oraz fazy z placebo), potwierdzona drugim pomiarem jakiegokolwiek leczenie przeciwcukrzycowe inne niż MET w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem 16-tygodniowej fazy wstępnej przyjmowanie jakiegokolwiek leku przeciwcukrzycowego z wyjątkiem analizowanych terapii i metforminy przed randomizacją eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wrodzona nietolerancja galaktozy ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu wykonana (w ciągu 2 ostatnich lat) lub planowana operacja bariatryczna pacjenci wymagający terapii ratunkowej w sytuacji stwierdzenia stężenia glukozy we krwi $> 15,0$ mmol/l na czczo po nocy w czasie 16-tygodniowej fazy z linagliptyną i metforminą oraz z placebo nie byli poddani randomizacji
Brak leczenia®		
<p><i>EMPA-REG MONO</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 (≥ 20 lat w Japonii, 18-65 w Indiach) cukrzyca typu 2 BMI ≤ 45 kg/m² chorzy nieleczeni (brak leków przeciwcukrzycowych, doustnych i w iniekcji, w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją lub rozpoczęciem leczenia w grupie bez zaślepienia) niewystarczająca kontrola glikemii pomimo diety i ćwiczeń (zawartość HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$ [w Niemczech $\geq 7,0\%$ i $\leq 9,0\%$] podczas skryningu); do grupy bez zaślepienia włączano chorych z zawartością HbA1c $> 10,0\%$ (z wyjątkiem Niemiec i Irlandii) 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi $> 13,3$ mmol/l na czczo po nocy w trakcie 2-tygodniowego okresu <i>run-in</i>, potwierdzona drugim pomiarem eGFR < 50 ml/min/1,73 m² (< 60 w Chinach) przeciwwskazania do stosowania sitagliptyny, zgodnie z ulotkami leków stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu niekontrolowana choroba endokrynologiczna (z wyjątkiem T2DM) leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu < 6 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu <p>Dodatkowo w fazie wydłużonej:</p> <ul style="list-style-type: none"> objawy choroby wątroby
<p><i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 20 i ≤ 80 lat BMI ≥ 18 i ≤ 40 kg/m² chorzy nieleczeni (brak terapii w ciągu ≥ 10 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu) i z zawartością HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$ w momencie skryningu lub chorzy leczeni 1 OAD (innym niż tiazolidinediony, analogi GLP czy insuliną) bez zmian schematu w ciągu ≥ 10 tyg. przed wyrażeniem zgody i z zawartością HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi $> 13,3$ mmol/l na czczo po nocy w trakcie okresu wymywania/2-tygodniowego okresu <i>run-in</i>, potwierdzona drugim pomiarem umiarkowane lub poważne upośledzenie czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP $> 3 \times$ GGN) przed randomizacją ostry zespół wieńcowy, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Ferrannini 2013	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 6,5% i ≤ 9,0% w momencie skryningu w momencie rozpoczęcia 2-tygodniowej fazy <i>run-in</i> z placebo zawartość HbA1c ≥ 7,0% i ≤ 10,0% powszechnie uznana antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym wiek ≥ 18 i ≤ 79 lat cukrzyca typu 2 BMI ≤ 40 kg/m² chorzy nieleczeni (brak terapii przeciwcukrzycowej w ciągu ≥ 10 tyg. przed skryningiem) i z zawartością HbA1c ≥ 7,0% i ≤ 10,0% w momencie skryningu lub chorzy leczeni 1 OAD (innym niż tiazolidinediony, analogi GLP-1 czy insulina) w dawce stabilnej w ciągu ≥ 10 tyg. przed skryningiem) i z zawartością HbA1c ≥ 6,5% i ≤ 9,0% w momencie skryningu w momencie rozpoczęcia fazy <i>run-in</i> zawartość HbA1c > 7,0% i ≤ 10% 	<ul style="list-style-type: none"> wyrażeniem zgody na udział w badaniu poddani zabiegowi bariatrycznemu w ciągu poprzednich 2 lat niekontrolowana choroba endokrynologiczna (z wyjątkiem T2DM) leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu 6 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu niewydolność nerek lub uszkodzenie ich funkcji (klirens kreatyniny < 0,84 ml/s/m² lub stężenie kreatyniny w osoczu ≥ 132,6 μmol/l dla mężczyzn i ≥ 123,8 μmol/l dla kobiet) upośledzona czynność wątroby zawał mięśnia sercowego, udar, przemijający atak niedokrwienności w ciągu ≤ 6 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu niestabilna lub ostra zastoinowa niewydolność serca ostra lub przewlekła acydoza choroby ośrodkowego układu nerwowego zaburzenia psychiatryczne lub inne istotne choroby neurologiczne, które mogłyby wpływać na udział chorego w badaniu przewlekłe lub klinicznie istotne zakażenia aktualne lub przewlekłe zakażenia układu moczowo-płciowego odwodnienie istotne alergie lub nadwrażliwości w wywiadzie nietolerancja metforminy wrodzona nietolerancja galaktozy leczenie tiazolidinedionami, analogami GLP-1 lub insuliną w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu aktualne stosowanie leków odchudzających aktualne leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami uzależnienie od alkoholu eksperymentalne leczenie w ciągu 2 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ciąża, karmienie piersią oraz brak stosowania akceptowalnych metod antykoncepcji (kobiety)

® terapia, do której została dodana EMPA.

4.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

łącznie analizowane próby przedstawiały informacje o 1415 pacjentach przypisanych do leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg, 1406 chorych do empagliflozyny w dawce 25 mg i o 1302 chorych z grupy placebo.

We wszystkich analizowanych badaniach podano, że wyróżnione grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych.

Do prób włączono pacjentów w wieku około 55-60 lat, przeważnie mężczyzn (44,2-77,1% w zależności od grupy poszczególnych badań). Średnie wartości BMI wskazywały, że u pacjentów występowała nadwaga lub pierwszy stopień otyłości. Średnia zawartość HbA1c mieściła się w zakresie od około 7,7% do 8,2%.

Szczegółowe dane na temat wyjściowych charakterystyk pacjentów uwzględnionych we włączonych próbach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 90. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.

Badanie	Grupa	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD)	Rasa biała (%)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	Średnie eGFR (SD) [ml/min/1,73 m ²]
MET IR + SU®								
EMPA-REG METSU	EMPA 10 mg (N = 225)	113 (50%)	57,0 (9,2)	89 (40%)	77,1 (18,3)	28,3 (5,4)	8,07 (0,81)	86,5 (21,8)
	EMPA 25 mg (N = 216)	114 (53%)	57,4 (9,3)	85 (39%)	77,5 (18,8)	28,3 (5,5)	8,10 (0,83)	88,3 (22,6)
	PBO (N = 225)	112 (50%)	56,9 (9,2)	88 (39%)	76,2 (16,9)	27,9 (4,9)	8,15 (0,83)	86,9 (20,1)
MET (IR)®								
EMPA-REG MET	EMPA 10 mg (N = 217)	125 (58%)	55,5 (9,9)	112 (52%)	81,6 (18,5)	29,1 (5,5)	7,94 (0,79)	89,5 (19,6)
	EMPA 25 mg (N = 213)	120 (56%)	55,6 (10,2)	113 (53%)	82,2 (19,3)	29,7 (5,7)	7,86 (0,87)	87,7 (19,3)
	PBO (N = 207)	116 (56%)	56,0 (9,7)	113 (55%)	79,7 (18,6)	28,7 (5,2)	7,90 (0,88)	89,7 (21,4)
Rosenstock 2013	EMPA 10 mg (N = 71)	33 (47%)	59 (9,0)	69 (97%)*	87,9 (14,4)	31,4 (4,0)	7,9 (0,7)	bd.
	EMPA 25 mg (N = 70)	37 (53%)	59 (8,1)	69 (99%)*	90,5 (16,9)	31,5 (4,8)	8,1 (0,8)	bd.
	PBO (N = 71)	33 (47%)	60 (8,5)	70 (99%)*	87,7 (15,7)	31,3 (4,5)	8,0 (0,7)	bd.
Ross 2015	EMPA 10 mg (N = 214)	108 (50,5%)	58,5 (10,8)	180 (84,1%)	89,2 (19,0)	31,9 (5,4)	7,84 (0,75)	89,5 (20,6)
	EMPA 25 mg (N = 214)	114 (53,3%)	58,2 (10,2)	191 (89,3%)	88,7 (18,6)	32,1 (5,3)	7,73 (0,79)	88,9 (19,4)
	PBO (N = 107)	55 (51,4%)	57,9 (11,2)	93 (86,9%)	90,1 (18,4)	32,0 (5,0)	7,69 (0,72)	89,5 (18,5)
PIO (± MET)®								
EMPA-REG PIO	EMPA 10 mg (N = 165)	83 (50,3%)	54,7 (9,9)	69 (41,8%)	78,0 (19,1)	29,2 (5,6)	8,1 (0,89)	84,3 (20,9)
	EMPA 25 mg (N = 168)	85 (50,6%)	54,2 (8,9)	68 (40,5%)	78,9 (19,9)	29,1 (5,5)	8,1 (0,82)	87,4 (24,4)
	PBO (N = 165)	73 (44,2%)	54,6 (10,5)	60 (36,4%)	78,1 (20,1)	29,3 (5,4)	8,2 (0,92)	85,5 (20,1)
LIN + MET®								
Søfteland 2016	EMPA 10 mg (N = 109)	66 (60,6%)	54,3 (9,6)	67 (61,5%)	88,4 (20,8)	31,2 (5,9)	7,97 (0,84)	90,8 (19,1)
	EMPA 25 mg (N = 110)	71 (64,5%)	55,4 (9,9)	65 (59,1%)	84,4 (19,2)	29,9 (5,3)	7,97 (0,82)	93,4 (18,7)
	PBO (N = 108)	60 (55,6%)	55,9 (9,7)	59 (54,6%)	82,3 (19,8)	29,6 (5,7)	7,97 (0,85)	92,7 (16,2)

Badanie	Grupa	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD)	Rasa biała (%)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	Średnie eGFR (SD) [ml/min/1,73 m ²]
Brak leczenia[®]								
<i>EMPA-REG MONO</i>	EMPA 10 mg (N = 224)	142 (63%)	56,2 (11,6)	77 (34%)	78,4 (18,7)	28,3 (5,5)	7,87 (0,88)	87,7 (19,2)
	EMPA 25 mg (N = 224)	145 (65%)	53,8 (11,6)	73 (33%)	77,8 (18,0)	28,2 (5,5)	7,86 (0,85)	87,6 (18,3)
	PBO (N = 228)	123 (54%)	54,9 (10,9)	76 (33%)	78,2 (19,9)	28,7 (6,2)	7,91 (0,78)	86,8 (17,9)
<i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i>	EMPA 10 mg (N = 109)	77 (70,6%)	57,9 (9,4)	bd.	68,1 (14,6)	25,3 (4,4)	7,93 (0,71)	85,8 (14,6)
	EMPA 25 mg (N = 109)	84 (77,1%)	57,2 (9,7)	bd.	68,3 (14,1)	25,1 (3,8)	7,93 (0,78)	85,2 (15,8)
	PBO (N = 109)	80 (73,4%)	58,7 (8,7)	bd.	69,0 (12,2)	25,6 (3,4)	7,94 (0,74)	84,6 (14,9)
<i>Ferrannini 2013</i>	EMPA 10 mg (N = 81)	40 (49,4%)	58,0 (30-76) [^]	52 (64,2%)	76,8 (45,5-118,0) [^]	28,1 (21,5-39,3) [^]	8,0 (0,8)	bd.
	EMPA 25 mg (N = 82)	41 (50,0%)	57,0 (30-79) [^]	54 (65,9%)	81,2 (49,1-130,0) [^]	28,3 (20,1-38,8) [^]	7,8 (0,8)	bd.
	PBO (N = 82)	45 (54,9%)	58,0 (28-80) [^]	54 (65,9%)	82,2 (49,0-152,3) [^]	28,8 (20,7-39,6) [^]	7,8 (0,8)	bd.

[®] terapia, do której została dodana EMPA;

[^] mediana (zakres).

4.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich analizowanych próbach przedstawiono informacje na temat stosowania empagliflozyny w dawce 10 lub 25 mg, podawanej raz dziennie (przeważnie rano), które porównywano z wynikami z grupy placebo. W części badań podano także dane dla innych dawek empagliflozyny, jednak ze względu na to, że nie są one wyszczególnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nie zostały opisane w niniejszej analizie. Wszystkie interwencje oceniano jako terapie dodane do wcześniejszego leczenia lub jako monoterapie (badania *EMPA-REG MONO*, *EMPA-REG DOSEJAPAN* i *Ferrannini 2013*).

W próbach, w których nie analizowano powyższych interwencji jako monoterapii, wcześniejsze terapie stosowano w ściśle określonym dawkowaniu – metforminę w dawce ≥ 1500 mg/dzień lub maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń, pioglitazon w dawce ≥ 30 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń, pochodne sulfonilomocznika w dawce większej niż połowa maksymalnie rekomendowanej dawki lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń, a linagliptynę w dawce 5 mg (została ona włączona do wcześniejszego leczenia metforminą

i stosowana przez 16 tygodni przed wprowadzeniem 1-tygodniowego okresu z użyciem placebo, a następnie randomizacją).

W większości włączonych badań dopuszczano możliwość zastosowania leczenia ratunkowego, którego wprowadzenie warunkowały określone wartości stężenia glukozy na czczo po nocy lub stężenia HbA1c.

Precyzyjne opisy interwencji stosowanych w próbach włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa empagliflozyny zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 91. Opis interwencji stosowanej w badaniach RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
MET IR + SU®			
EMPA-REG METSU	Empagliflozyna 10 mg (1 × dziennie, rano, doustnie z wodą) + <u>MET IR</u> (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) + <u>SU</u> (w dawce większej niż połowa maksymalnie rekomendowanej dawki lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) + dieta i ćwiczenia <u>mediana ekspozycji</u> na stosowaną interwencję: 23,0 miesiące	PBO + MET IR (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) + <u>SU</u> (w dawce większej niż połowa maksymalnie rekomendowanej dawki lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) + dieta i ćwiczenia <u>mediana ekspozycji</u> na stosowaną interwencję: 20,3 miesiąca	leczenie ratunkowe: w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy > 13,3 mmol/l na czczo po nocy w okresie pierwszych 12 tygodni lub w przypadku stężenia glukozy > 11,1 mmol/l na czczo po nocy w okresie kolejnych 12 tygodni (12-24. tyg.), lub w przypadku stwierdzenia zawartości HbA1c > 8,5% [^] ; w przypadku wystąpienia hipoglikemii → redukcja dawek leczenia ratunkowego lub zaprzestanie jego podawania; preferowany lek ratunkowy: insulina; w przypadku nieustępującej hiperglikemii lub hipoglikemii chory był wycofywany z badania
	Empagliflozyna 25 mg (1 × dziennie, rano, doustnie z wodą) + <u>MET IR</u> (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) + <u>SU</u> (w dawce większej niż połowa maksymalnie rekomendowanej dawki lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) + dieta i ćwiczenia <u>mediana ekspozycji</u> na stosowaną interwencję: 23,0 miesiące		
MET (IR)®			
EMPA-REG MET	Empagliflozyna 10 mg (1 × dziennie, rano, doustnie z wodą) + <u>MET IR</u> (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) + dieta i ćwiczenia <u>mediana ekspozycji</u> na stosowaną interwencję: 22,9 miesiąca	PBO + MET IR (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) + dieta i ćwiczenia <u>mediana ekspozycji</u> na stosowaną interwencję: 20,4 miesiąca	leczenie ratunkowe: w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy > 13,3 mmol/l na czczo po nocy w okresie pierwszych 12 tygodni lub w przypadku stężenia glukozy > 11,1 mmol/l na czczo po nocy w okresie kolejnych 12 tygodni (12-24. tyg.), lub w przypadku stwierdzenia zawartości HbA1c > 8,5% [^] ; w przypadku wystąpienia hipoglikemii → redukcja dawek
	Empagliflozyna 25 mg (1 × dziennie, rano, doustnie z wodą) + <u>MET IR</u> (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce		

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
	według lokalnych zaleceń) + dieta i ćwiczenia <u>mediana ekspozycji</u> na stosowaną interwencję: 20,5 miesiąca		leczenia ratunkowego lub zaprzestanie jego podawania; w przypadku nieustępującej hiperglikemii lub hipoglikemii chory był wycofywany z badania
<i>Rosenstock 2013</i>	Empagliflozyna 10 mg (1 × dziennie) + <u>MET</u> (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce; dawka sprzed okresu włączenia do badania) Empagliflozyna 25 mg (1 × dziennie) + <u>MET</u> (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce; dawka sprzed okresu włączenia do badania)	PBO + (1 × dziennie) + <u>MET</u> (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce; dawka sprzed okresu włączenia do badania)	bd.
<i>Ross 2015</i>	Empagliflozyna 10 mg (1 × dziennie) + <u>MET</u> (≥ 1500 mg/dzień) Empagliflozyna 25 mg (1 × dziennie) + <u>MET</u> (≥ 1500 mg/dzień)	PBO + <u>MET</u> (≥ 1500 mg/dzień)	<u>leczenie ratunkowe</u> : w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy > 13,3 mmol/l na czczo po nocy (potwierdzone pomiarem innego dnia); <u>zabronione</u> : zwiększanie dawki MET IR oraz stosowanie inhibitorów SGLT2
PIO (± MET)[®]			
<i>EMPA-REG PIO</i>	Empagliflozyna 10 mg (1 × dziennie) + <u>PIO</u> (≥ 30 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) ± <u>MET</u> (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) + dieta i ćwiczenia <u>mediana ekspozycji</u> na stosowaną interwencję: 17,7 miesiąca Empagliflozyna 25 mg (1 × dziennie) + <u>PIO</u> (≥ 30 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) ± <u>MET</u> (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) + dieta i ćwiczenia <u>mediana ekspozycji</u> na stosowaną interwencję: 17,6 miesiąca	PBO + <u>PIO</u> (≥ 30 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) ± <u>MET</u> (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) + dieta i ćwiczenia <u>mediana ekspozycji</u> na stosowaną interwencję: 12,8 miesiąca	<u>leczenie ratunkowe</u> : w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy > 13,3 mmol/l na czczo po nocy w okresie pierwszych 12 tygodni lub w przypadku stężenia glukozy > 11,1 mmol/l na czczo po nocy w okresie kolejnych 12 tygodni (12-24. tyg.) [^] ; w przypadku wystąpienia <u>hipoglikemii</u> → redukcja dawek leczenia ratunkowego lub zaprzestanie jego podawania; <u>preferowany lek ratunkowy</u> : SU u chorych stosujących tylko PIO, insulina u chorych otrzymujących PIO i MET
LIN + MET[®]			
<i>Søfteland 2016</i>	Empagliflozyna 10 mg + <u>LIN</u> (w dawce 5 mg) (oba leki w jednej tabletkie, ang. <i>single-pill combination</i>) + <u>MET</u> + dieta i ćwiczenia; leki podawane raz dziennie rano Empagliflozyna 25 mg + <u>LIN</u> (w dawce 5 mg) (oba leki w jednej tabletkie, ang. <i>single-pill combination</i>) + <u>MET</u> + dieta i ćwiczenia; leki podawane raz dziennie rano	PBO + <u>LIN</u> (w dawce 5 mg) + <u>MET</u> + dieta i ćwiczenia; leki podawane raz dziennie rano	<u>leczenie ratunkowe</u> : w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy > 15 mmol/l na czczo po nocy w okresie pierwszych 6 tygodni lub w przypadku stężenia glukozy > 13,3 mmol/l na czczo po nocy w tygodniach 6-12., lub > 11,1 mmol/l na czczo po nocy w tygodniach 12-24. (stężenie glukozy musiało być powtórzone ≥ 1); <u>leki zabronione</u> : analogi GLP-1, inhibitory DPP-4 i inhibitory

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
			SGLT2; w przypadku wystąpienia <u>hipoglikemii</u> przed redukcją dawki podstawowej MET → redukcja dawek leczenia ratunkowego
Brak leczenia[®]			
EMPA-REG MONO	Empagliflozyna 10 mg (1 × dziennie; monoterapia) + dieta i ćwiczenia <u>mediana ekspozycji</u> na stosowaną interwencję: 20,2 miesiąca	PBO + dieta i ćwiczenia <u>mediana ekspozycji</u> na stosowaną interwencję: 17,3 miesiąca	<u>leczenie ratunkowe</u> : w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy > 13,3 mmol/l na czczo po nocy w okresie pierwszych 12 tygodni lub w przypadku stężenia glukozy > 11,1 mmol/l na czczo po nocy w okresie kolejnych 12 tygodni (12-24. tyg.) [^] ;
	Empagliflozyna 25 mg (1 × dziennie; monoterapia) + dieta i ćwiczenia <u>mediana ekspozycji</u> na stosowaną interwencję: 20,2 miesiąca		<u>leki zabronione</u> : agoniści GLP-1 i inhibitory DPP-4; w przypadku wystąpienia <u>hipoglikemii</u> → redukcja dawek leczenia ratunkowego lub zaprzestanie jego podawania
EMPA-REG DOSEJAPAN	Empagliflozyna 10 mg (1 × dziennie; monoterapia) + dieta i ćwiczenia Empagliflozyna 25 mg (1 × dziennie; monoterapia) + dieta i ćwiczenia	PBO + dieta i ćwiczenia	<u>leczenie ratunkowe</u> (z wyjątkiem pioglitazonu): w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy > 13,3 mmol/l na czczo w okresie pierwszych 12 tygodni; dopuszczano krótką (≤ 2 tygodnie) insulinoterapię w przypadku wizyty ambulatoryjnej lub hospitalizacji
Ferrannini 2013	Empagliflozyna 10 mg (1 × dziennie; monoterapia) Empagliflozyna 25 mg (1 × dziennie; monoterapia)	PBO	bd.

[®] terapia, do której została dodana EMPA;

[^] leczenie ratunkowe kontynuowano w przypadku, gdy zostało wdrożone w fazie wstępnej oraz było konieczne w chwili rozpoczęcia fazy wydłużonej; wdrożenie leczenia ratunkowego w fazie wydłużonej następowało w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy na czczo > 10 mmol/l lub zawartości HbA1c > 8% (> 64 mmol/l); brak możliwości kontroli stanów hipo- i hiperglikemicznych przy użyciu dodatkowego leczenia skutkowało wykluczeniem chorego z dalszego udziału w badaniu.

4.4. Bezpieczeństwo

W celu zapewnienia przejrzystości analizy wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono w podziale na poszczególne schematy leczenia, do których została dodana empagliflozyna lub placebo. Szczegóły na temat oceny bezpieczeństwa w poszczególnych badaniach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 92. Definicja populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa w badaniach RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.

EMPA-REG METSU	EMPA-REG MET	Rosenstock 2013	Ross 2015	EMPA-REG PIO	Søfteland 2016	EMPA-REG MONO	EMPA-REG DOSEJAPAN	Ferrannini 2013
-------------------	-----------------	--------------------	-----------	-----------------	-------------------	------------------	-----------------------	--------------------

<i>EMPA-REG METSU</i>	<i>EMPA-REG MET</i>	<i>Rosenstock 2013</i>	<i>Ross 2015</i>	<i>EMPA-REG PIO</i>	<i>Søfteland 2016</i>	<i>EMPA-REG MONO</i>	<i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i>	<i>Ferrannini 2013</i>
Populacja oceny bezpieczeństwa								
chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku								
Obliczenia								
Wykonane za pomocą statystyki opisowej								

4.4.1. **EMPA + MET + SU vs PBO + MET + SU**

Jak odnotowano w badaniu *EMPA-REG METSU* większość (96%) obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Informacje o liczbie i odsetku chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi zamieszczono w poniższej tabeli (autorzy badania podali w publikacji informacje o AEs występujących u ≥ 5% chorych w jednej z analizowanych grup). Różnice między grupami, które były istotne statystycznie, wyróżniono pogrubionym drukiem.

Tabela 93. Ocena bezpieczeństwa; badanie EMPA-REG METSU.

Działanie niepożądane	EMPA		PBO	EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg	25 mg		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Faza podstawowa (odpowiednio N = 225 vs N = 216 vs N = 225#)							
≥ 1 AEs	152 (67,9%)	139 (64,1%)	141 (62,7%)	1,08 (0,94; 1,23) p = 0,2774	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2760	1,03 (0,89; 1,18) p = 0,7132	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,7132
≥ 1 AEs związane z leczeniem	54 (24,1%)	43 (19,8%)	34 (15,1%)	1,59 (1,08; 2,34) NNH = 12 (7; 63) p = 0,0192	0,09 (0,02; 0,16) p = 0,0168	1,32 (0,87; 1,98) p = 0,1867	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1848
AEs prowadzące do przerwania leczenia	6 (2,7%)	7 (3,2%)	8 (3,6%)	0,75 (0,26; 2,13) p = 0,5885	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5870	0,91 (0,34; 2,47) p = 0,8554	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8552
≥ 1 ciężkie AEs	11 (4,9%)	1 (0,5%)	14 (6,2%)	0,79 (0,36; 1,69) p = 0,5381	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5368	0,07 (0,01; 0,56) NNT = 18 (12; 41) p = 0,0117	-0,06 (-0,09; -0,02) p = 0,0006
Zgony	1 [^] (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	3,00 (0,12; 73,25) p = 0,5004	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4763	NS	NS
Zakażenie dróg moczowych	21 (9,4%)	15 (6,9%)	15 (6,7%)	1,40 (0,74; 2,65) p = 0,3000	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2966	1,04 (0,52; 2,08) p = 0,9078	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,9078
Zapalenia śluzówki nosa i gardła	18 (8,0%)	13 (6,0%)	11 (4,9%)	1,64 (0,79; 3,39) p = 0,1843	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1781	1,23 (0,56; 2,69) p = 0,6019	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6018
Zakażenia górnych dróg oddechowych	7 (3,1%)	11 (5,1%)	12 (5,3%)	0,58 (0,23; 1,45) p = 0,2476	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2404	0,95 (0,43; 2,12) p = 0,9095	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9095
Hipoglikemia	35 (15,6%)	28 (12,9%)	22 (9,8%)	1,59 (0,96; 2,62) p = 0,0689	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0644	1,33 (0,78; 2,24) p = 0,2936	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,2922
Hiperglikemia	6 (2,7%)	5 (2,3%)	28 (12,4%)	0,21 (0,09; 0,51) NNT = 11 (7; 21) p = 0,0005	-0,10 (-0,15; -0,05) p < 0,0001	0,19 (0,07; 0,47) NNT = 10 (7; 19) p = 0,0004	-0,10 (-0,15; -0,05) p < 0,0001
Zawroty głowy	6 (2,7%)	9 (4,1%)	12 (5,3%)	0,50 (0,19; 1,31) p = 0,1581	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1480	0,78 (0,34; 1,82) p = 0,5664	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5641
Potwierdzona hipoglikemia ze stężeniem glukozy ≤ 3,9 mmol/l i/lub wymagająca ze-	36 (16,1%)	25 (11,5%)	19 (8,4%)	1,89 (1,12; 3,20) NNH = 14 (8; 65)	0,08 (0,02; 0,14) p = 0,0138	1,37 (0,78; 2,42) p = 0,2754	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2737

Działanie niepożądane	EMPA		PBO	EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO		
	10 mg	25 mg		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	
wnętrznej pomocy	p = 0,0169							
Zdarzenia wymagające zewnętrznej pomocy	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS	NS	NS	
Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych^^	Ogółem	23 (10,3%)	18 (8,3%)	18 (8,0%)	1,28 (0,71; 2,30) p = 0,4143	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4124	1,04 (0,56; 1,95) p = 0,8983	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,8983
	mężczyźni (113 vs 114 vs 112#)	3 (2,7%)	0 (0%)	3 (2,7%)	0,99 (0,20; 4,81) p = 0,9912	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9912	0,14 (0,01; 2,69) p = 0,1923	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1240
	kobiety (112 vs 102 vs 113#)	20 (18,0%)	18 (17,5%)	15 (13,3%)	1,35 (0,73; 2,49) p = 0,3456	0,05 (-0,05; 0,14) p = 0,3423	1,33 (0,71; 2,50) p = 0,3763	0,04 (-0,05; 0,14) p = 0,3764
Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych**	Ogółem	6 (2,7%)	5 (2,3%)	2 (0,9%)	3,00 (0,61; 14,71) p = 0,1756	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1527	2,60 (0,51; 13,28) p = 0,2495	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2345
	mężczyźni (113 vs 114 vs 112#)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0,99 (0,06; 15,65) p = 0,9950	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9950	0,98 (0,06; 15,52) p = 0,9900	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9900
	kobiety (112 vs 102 vs 113#)	5 (4,5%)	4 (3,9%)	1 (0,9%)	5,04 (0,60; 42,50) p = 0,1366	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,0946	4,43 (0,50; 39,00) p = 0,1797	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1509
Faza wydłużona (odpowiednio N = 224 vs N = 217 vs N = 225)								
≥ 1 AEs	183 (81,7%)	178 (82,0%)	183 (81,3%)	1,00 (0,92; 1,10) p = 0,9211	0,00 (-0,07; 0,08) p = 0,9211	1,01 (0,92; 1,10) p = 0,8503	0,01 (-0,07; 0,08) p = 0,8503	
≥ 1 AEs związane z leczeniem	80 (35,7%)	69 (31,8%)	59 (26,2%)	1,36 (1,03; 1,80) NNH = 11 (6; 102) p = 0,0311	0,09 (0,01; 0,18) p = 0,0288	1,21 (0,90; 1,63) p = 0,1976	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,1960	
AEs prowadzące do przerwania leczenia	10 (4,5%)	15 (6,9%)	16 (7,1%)	0,63 (0,29; 1,35) p = 0,2349	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2289	0,97 (0,49; 1,92) p = 0,9348	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9348	
≥ 1 poważne AEs	14 (6,3%)	19 (8,8%)	29 (12,9%)	0,48 (0,26; 0,89) NNT = 16 (9; 82) p = 0,0201	-0,07 (-0,12; -0,01) p = 0,0161	0,68 (0,39; 1,17) p = 0,1664	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1605	
≥ 1 ciężkie AEs	29 (12,9%)	24 (11,1%)	31 (13,8%)	0,94 (0,59; 1,51) p = 0,7958	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7957	0,80 (0,49; 1,32) p = 0,3883	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3856	

Działanie niepożądane	EMPA		PBO	EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg	25 mg		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zgony	1 [^] (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,58) p = 0,4987	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4758	NS	NS
Hipoglikemia	53 (23,7%)	46 (21,2%)	40 (17,8%)	1,33 (0,92; 1,92) p = 0,1263	0,06 (-0,02; 0,13) p = 0,1231	1,19 (0,82; 1,74) p = 0,3647	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,3640
Hiperglikemia	24 (10,7%)	26 (12,0%)	59 (26,2%)	0,41 (0,26; 0,63) NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001	-0,16 (-0,23; -0,08) p < 0,0001	0,46 (0,30; 0,70) NNT = 8 (5; 15) p = 0,0003	-0,14 (-0,21; -0,07) p = 0,0001
Zakażenie dróg moczowych	33 (14,7%)	33 (15,2%)	29 (12,9%)	1,14 (0,72; 1,82) p = 0,5718	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5713	1,18 (0,74; 1,87) p = 0,4835	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4832
Zapalenia śluzówki nosa i gardła	36 (16,1%)	34 (15,7%)	24 (10,7%)	1,51 (0,93; 2,44) p = 0,0957	0,05 (-0,01; 0,12) p = 0,0915	1,47 (0,90; 2,39) p = 0,1226	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1196
Zakażenia górnych dróg oddechowych	18 (8,0%)	21 (9,7%)	24 (10,7%)	0,75 (0,42; 1,35) p = 0,3406	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3378	0,91 (0,52; 1,58) p = 0,7311	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7307
Zawroty głowy	14 (6,3%)	18 (8,3%)	16 (7,1%)	0,88 (0,44; 1,76) p = 0,7151	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7148	1,17 (0,61; 2,23) p = 0,6409	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6409
Ból głowy	17 (7,6%)	10 (4,6%)	13 (5,8%)	1,31 (0,65; 2,64) p = 0,4438	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4419	0,80 (0,36; 1,78) p = 0,5810	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5791
Ból pleców	15 (6,7%)	12 (5,5%)	11 (4,9%)	1,37 (0,64; 2,92) p = 0,4145	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4121	1,13 (0,51; 2,51) p = 0,7618	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7618
Wzrost stężenia HbA1c	6 (2,7%)	11 (5,1%)	12 (5,3%)	0,50 (0,19; 1,31) p = 0,1607	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1504	0,95 (0,43; 2,11) p = 0,9005	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9005
Zapalenie oskrzeli	12 (5,4%)	8 (3,7%)	8 (3,6%)	1,51 (0,63; 3,62) p = 0,3587	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3546	1,04 (0,40; 2,71) p = 0,9412	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,9412
Grypa	7 (3,1%)	11 (5,1%)	4 (1,8%)	1,76 (0,52; 5,92) p = 0,3627	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3557	2,85 (0,92; 8,82) p = 0,0689	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0571
Kaszel	13 (5,8%)	6 (2,8%)	3 (1,3%)	4,35 (1,26; 15,07) NNH = 23 (13; 95) p = 0,0203	0,04 (0,01; 0,08) p = 0,0102	2,07 (0,53; 8,19) p = 0,2979	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2891
Potwierdzona hipoglikemia ze stężeniem glukozy ≤ 3,9 mmol/l i/lub wymagająca ze-	53 (23,7%)	42 (19,4%)	35 (15,6%)	1,52 (1,04; 2,23) NNH = 13 (7; 126)	0,08 (0,01; 0,15) p = 0,0297	1,24 (0,83; 1,87) p = 0,2938	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2926

Działanie niepożądane	EMPA		PBO	EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg	25 mg		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
wnętrznej pomocy	p = 0,0326						
Zdarzenia wymagające zewnętrznej pomocy	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (0,4%)	1,00 (0,06; 15,96) p = 0,9975	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9975	0,35 (0,01; 8,44) p = 0,5145	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4804
Ogółem	38 (17,0%)	35 (16,1%)	36 (16,0%)	1,06 (0,70; 1,61) p = 0,7831	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7830	1,01 (0,66; 1,54) p = 0,9705	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9705
Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych†							
mężczyźni (113 vs 114 vs 112#)	7 (6,2%)	4 (3,5%)	10 (8,9%)	0,69 (0,27; 1,76) p = 0,4410	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,4376	0,39 (0,13; 1,22) p = 0,1052	-0,05 (-0,12; 0,01) p = 0,0902
kobiety (112 vs 102 vs 113#)	31 (27,9%)	31 (30,1%)	26 (23,0%)	1,20 (0,77; 1,89) p = 0,4219	0,05 (-0,07; 0,16) p = 0,4201	1,32 (0,84; 2,07) p = 0,2226	0,07 (-0,04; 0,19) p = 0,2211
Ogółem	10 (4,5%)	13 (6,0%)	2 (0,9%)	5,02 (1,11; 22,66) NNH = 28 (16; 166) p = 0,0358	0,04 (0,01; 0,07) p = 0,0183	6,74 (1,54; 29,52) NNH = 20 (12; 59) p = 0,0113	0,05 (0,02; 0,08) p = 0,0032
Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych‡							
mężczyźni (113 vs 114 vs 112#)	5 (4,4%)	3 (2,6%)	1 (0,9%)	4,96 (0,59; 41,75) p = 0,1410	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,0971	2,95 (0,31; 27,91) p = 0,3460	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3185
kobiety (112 vs 102 vs 113#)	5 (4,5%)	10 (9,7%)	1 (0,9%)	5,04 (0,60; 42,50) p = 0,1366	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,0946	11,08 (1,44; 85,04) NNH = 12 (7; 35) p = 0,0207	0,09 (0,03; 0,15) p = 0,0037
Zdarzenia związane z niedoborami płynowymi	2 (0,9%)	1 (0,5%)	1 (0,4%)	2,01 (0,18; 22,00) p = 0,5678	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5599	1,04 (0,07; 16,47) p = 0,9795	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9795

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** większość łagodnych, żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia;

† większość łagodnych i umiarkowanych, z wyjątkiem 4 chorych w grupie placebo;

z uwagi brak informacji o liczebności grup dotyczących oceny bezpieczeństwa, przyjęto liczebności populacji FAS (ang. *full analysis set*) przedstawionej w tabeli z charakterystyką pacjentów;

^ ostry zawał mięśnia sercowego;

^^ większość łagodnych i umiarkowanych, bez przypadków poważnych; u jednego chorego doprowadził do przerwania leczenia; nie stwierdzono przypadków urosepsy i odmiedniczkowego zapalenia nerek;

‡ większość łagodnych i umiarkowanych.

Po 24 miesiącach terapii odnotowano, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg niż u chorych z grupy placebo (w obu przypadkach stosowanymi z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika), RR = 1,59 (95% CI: 1,08; 2,34), NNH = 12 (95% CI: 7; 63), p = 0,0192. W przypadku większej dawki analizowanego leku (25 mg) tendencja ta utrzymała się w dłuższym okresie obserwacji, RR = 1,36 (95% CI: 1,03; 1,80), NNH = 11 (95% CI: 6; 102) p = 0,0311. Takich znamienych różnic odnośnie placebo nie stwierdzono. Zarówno po 24, jak i 76 miesiącach leczenia nie odnotowano istotnych różnic między grupami interwencji a placebo w ryzyku występowania jakichkolwiek AEs oraz AEs prowadzących do przerwania terapii. Zaobserwowano natomiast, że w krótszym okresie leczenia istotnie rzadziej u pacjentów otrzymujących empagliflozynę w dawce 25 mg niż w grupie placebo występują ciężkie zdarzenia niepożądane, RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,56), NNT = 18 (95% CI: 12; 41), p = 0,0114, jednak różnice między tymi grupami utraciły istotność statystyczną po 76 tygodniach terapii. W tym okresie obserwacji odnotowano z kolei, że w przypadku mniejszej dawki empagliflozyny w porównaniu do placebo istotnie mniejszy odsetek chorych doświadcza poważnych AEs, RR = 0,48 (95% CI: 0,26; 0,89), NNT = 16 (95% CI: 9; 82); p = 0,0201. Zarówno po 24, jak i 76 tygodniach obserwacji ryzyko wystąpienia hiperglikemii było istotnie niższe dla obu analizowanych dawek empagliflozyny w porównaniu do placebo: RR_{EMPA 10 mg} = 0,21 (95% CI: 0,09; 0,51), NNT = 11 (95% CI: 7; 21), i RR_{EMPA 25 mg} = 0,19 (95% CI: 0,07; 0,47), NNT = 10 (95% CI: 7; 19) po 24 tygodniach leczenia (odpowiednio p = 0,0005 i p = 0,0004) oraz RR_{EMPA 10 mg} = 0,41 (95% CI: 0,26; 0,63), NNT = 7 (95% CI: 5; 12), p < 0,0001 i RR_{EMPA 25 mg} = 0,46 (95% CI: 0,30; 0,70), NNT = 8 (95% CI: 5; 15) p = 0,0003 po 76 tygodniach leczenia. W badaniu odnotowano także, że ryzyko potwierdzonej hipoglikemii było znamienne wyższe w przypadku dawki 10 mg empagliflozyny (po 24 tygodniach RR = 1,89 [95% CI: 1,12; 3,20], NNH = 14 [95% CI: 8; 65], p = 0,0169, a po 76 tygodniach RR = 1,52 [95% CI: 1,04; 2,23], NNH = 13 [95% CI: 7; 126], p = 0,0326) – dla większej dawki empagliflozyny różnice względem placebo w częstości tego zdarzenia niepożądanego nie były znamienne. W fazie wydłużonej opisywanej próby stwierdzono ponadto, że w przypadku EMPA 10 mg ryzyko wystąpienia kaszlu było istotnie większe niż w przypadku placebo, RR = 4,35 (95% CI: 1,26; 15,07), NNH = 23 (95% CI: 13; 95), p = 0,0203. W tej fazie odnotowano także, że częstość zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych była istotnie, o około 5 i 7 razy wyższa dla obu dawek EMPA (odpowiednio RR = 5,02 [95% CI: 1,11; 22,66], NNH = 28 [95% CI: 16; 166], p = 0,0358 dla dawki 10 mg i RR = 6,74 [95% CI: 1,54; 29,52], NNH = 20 [95% CI: 12; 59], p = 0,0113 dla dawki 25 mg) w porównaniu do placebo (w analizie w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć znamienne (p = 0,0207) różnice stwierdzono tylko u kobiet stosujących większą dawkę). Dla pozostałych raportowanych AEs zarówno w fazie podstawowej, jak i wydłużonej różnice między grupami nie były znamienne.

Autorzy badania podali dodatkowo, że zarówno w fazie podstawowej, jak i wydłużonej odnotowano niewielki wzrost wartości hematokrytu oraz niewielkie zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w grupach empagliflozyny. Nie stwierdzono klinicznie znaczących zmian stężenia elektrolitów oraz wartości eGFR w żadnej z analizowanych grup. Odnotowano wzrost stężenia cholesterolu HDL u chorych otrzymujących empagliflozynę w porównaniu do pacjentów z grupy placebo – istotnych różnic nie stwierdzono w przypadku cholesterolu LDL i trójglicerydów.

4.4.2. EMPA + MET (IR) vs PBO + MET (IR)

Informacje o ocenie bezpieczeństwa odnaleziono we wszystkich analizowanych próbach dotyczących porównania empagliflozyny (w dawce 10 i 25 mg) z placebo, obu dodanych do metforminy. Ogółem w próbie *EMPA-REG MET* autorzy podali informacje o AEs występujących u $\geq 5\%$ chorych, w próbie *Rosenstock 2013* u $> 3\%$ pacjentów, a w badaniu *Ross 2015* u $\geq 2\%$ chorych w którejkolwiek z grup.

4.4.2.1. Przynajmniej jedno AE

We wszystkich analizowanych badaniach stwierdzono, że większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miało nasilenie łagodne i umiarkowane (w próbie *EMPA-REG MET* sprecyzowano, że odsetek takich AEs wyniósł 95%). W poniższej tabeli podano informacje na temat liczby i odsetka pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym.

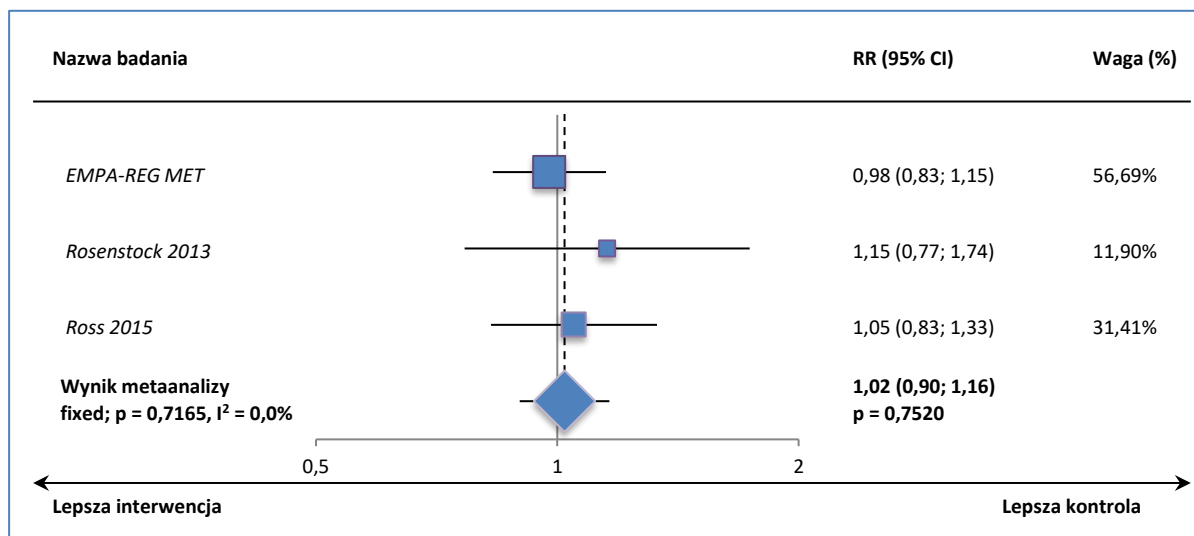
Tabela 94. Przynajmniej jedno AE; badania *EMPA-REG MET*, *Rosenstock 2013* i *Ross 2015*.

Badanie	EMPA				PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg		25 mg		N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	N	n (%)	N	n (%)						
<i>EMPA-REG MET</i>	217	124 (58,7%)	213	106 (49,5%)	207	121 (58,7%)	0,98 (0,83; 1,15) p = 0,7846	-0,01 (-0,11; 0,08) p = 0,7846	0,85 (0,71; 1,02) p = 0,0751	-0,09 (-0,18; 0,01) p = 0,0729
<i>Rosenstock 2013</i>	71	30 (42,3%)	70	25 (35,7%)	71	26 (36,6%)	1,15 (0,77; 1,74) p = 0,4933	0,06 (-0,10; 0,22) p = 0,4915	0,98 (0,63; 1,51) p = 0,9109	-0,01 (-0,17; 0,15) p = 0,9109
<i>Ross 2015</i>	220	110 (50,0%)	218	91 (41,7%)	107	51 (47,7%)	1,05 (0,83; 1,33) p = 0,6941	0,02 (-0,09; 0,14) p = 0,6915	0,88 (0,68; 1,13) p = 0,3042	-0,06 (-0,17; 0,06) p = 0,3133

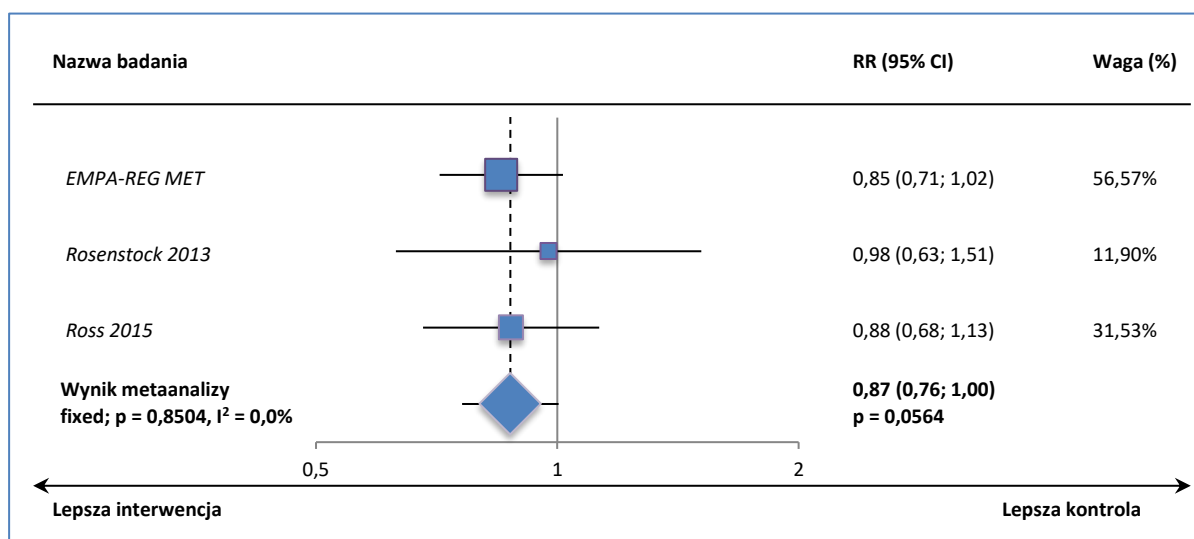
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy obu analizowanymi dawkami empagliflozyny a placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Wnioskowanie to potwierdziły wyniki metaanaliz – dla dawki 10 mg RR = 1,02 (95% CI: 0,90; 1,16), p = 0,7520, a dla dawki 25 mg RR = 0,87 (95% CI: 0,76; 1,00), p = 0,0564. Wyniki obliczeń, przeprowadzonych z wykorzystaniem modelu efektów stałych (nieznamienna heterogeniczność danych, odpowiednio p = 0,7165 i p = 0,8504), przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 6. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



Wykres 7. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



4.4.2.2. AEs prowadzące do przerwania leczenia

Częstość występowania przerwania terapii z powodu AEs przedstawiono we wszystkich analizowanych próbach. Pozyskane dane zebrano w tabeli poniżej.

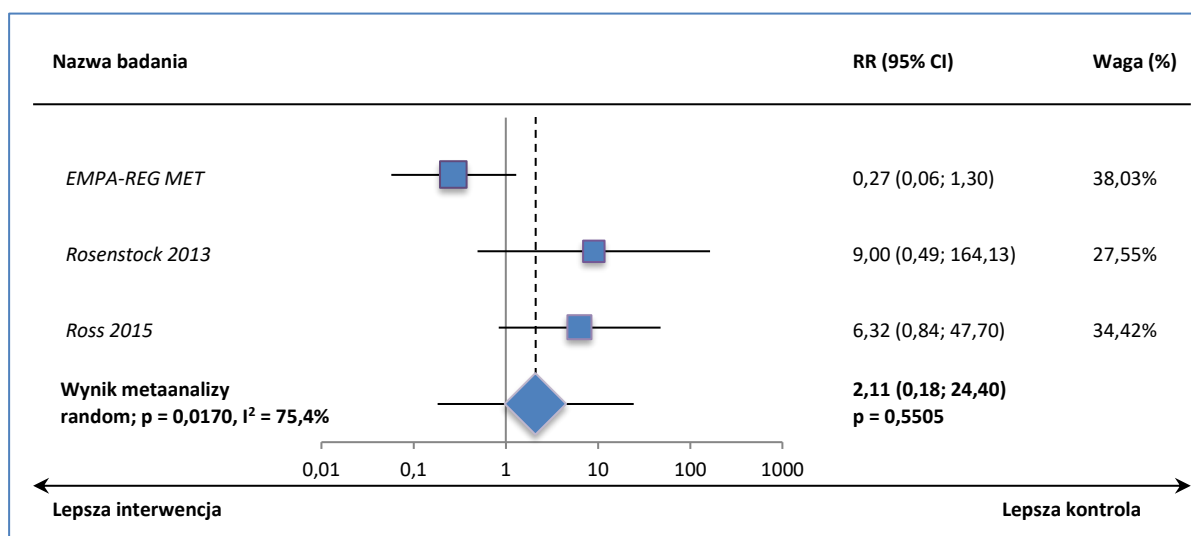
Tabela 95. AEs prowadzące do przerwania leczenia; badania EMPA-REG MET, Rosenstock 2013 i Ross 2015.

Badanie	EMPA		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO			
	10 mg	25 mg	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*		
	N	n (%)	N	n (%)						
EMPA-REG MET	217	2 (0,9%)	213	5 (2,3%)	207	7 (3,4%)	0,27 (0,06; 1,30) p = 0,1024	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0819	0,69 (0,22; 2,15) p = 0,5272	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5256
Rosenstock 2013	71	4 (5,6%)	70	0 (0%)	71	0 (0%)	9,00 (0,49; 164,13) p = 0,1380	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0618	NS	NS
Ross 2015	220	13 (5,9%)	218	3 (1,4%)	107	1 (0,9%)	6,32 (0,84; 47,70) p = 0,0737	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0069	1,47 (0,15; 13,99) p = 0,7362	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7173

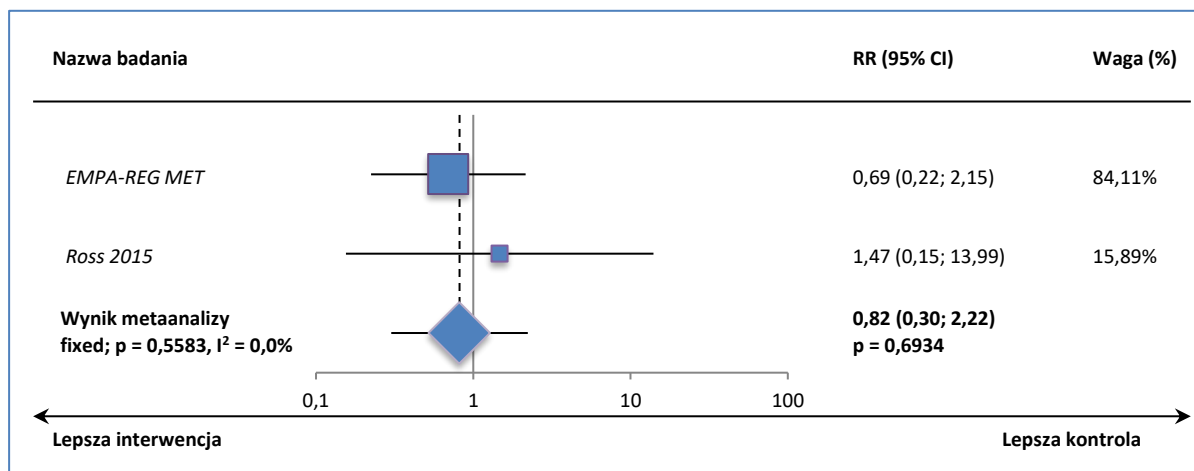
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniach *Rosenstock 2013* i *Ross 2015* odsetek AEs prowadzących do przerwania leczenia był niższy w grupie placebo niż w grupach empagliflozyny. Tylko w próbie *EMPA-REG MET* większy odsetek chorych zakończył terapię z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie placebo. We wszystkich badaniach różnice te były jednak nieistotne. Podobne wyniki dały przeprowadzone metaanalizy – dla porównania empagliflozyny w dawce 10 mg z placebo ryzyko względnie wyniosło 2,11 (95% CI: 0,18; 24,40), p = 0,5505, a dla dawki 25 mg empagliflozyny 0,82 (95% CI: 0,30; 2,22), p = 0,6934. W pierwszym przypadku obliczenia wykonano metodą efektów losowych z uwagi na istotną heterogeniczność wyjściowych danych (p = 0,0170), w drugim, z powodu jej braku, metodą efektów stałych (p = 0,5583).

Wykres 8. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



Wykres 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



4.4.2.3. Ciężkie (serious) AEs

Informacje o odsetku chorych, u których stwierdzono ciężkie zdarzenia niepożądane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 96. Ciężkie AEs; badania EMPA-REG MET, Rosenstock 2013 i Ross 2015.

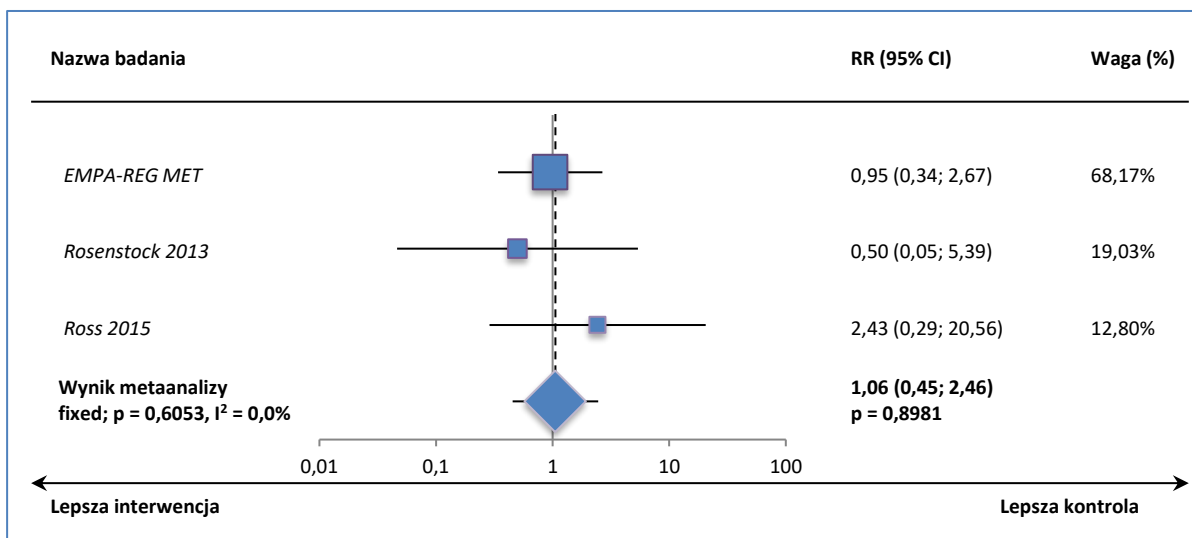
Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
EMPA-REG MET	217	7 (3,2%)	213	5 (2,3%)	207	7 (3,4%)	0,95 (0,34; 2,67) p = 0,9285	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,9285	0,69 (0,22; 2,15) p = 0,5272	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5256
Rosenstock 2013 [^]	71	1 (1,4%)	70	2 (2,9%)	71	2 (2,8%)	0,50 (0,05; 5,39) p = 0,5678	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5591	1,01 (0,15; 7,00) p = 0,9885	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9885
Ross 2015	220	5 (2,3%)	218	2 (0,9%)	107	1 (0,9%)	2,43 (0,29; 20,56) p = 0,4145	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3284	0,98 (0,09; 10,71) p = 0,9879	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9879

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

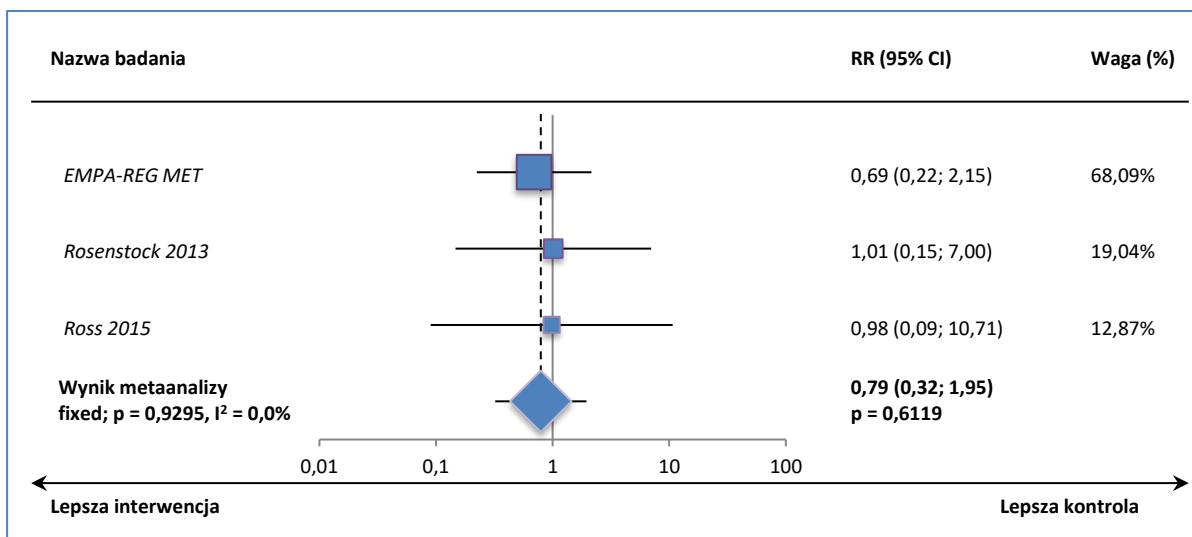
[^] żadne nie było związane z prowadzonym leczeniem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane we wszystkich analizowanych badaniach występowały rzadko – u nie więcej niż 3,4% chorych. W żadnej z prób różnice obserwowane między empagliflozyną w dawce 10 lub 25 mg a placebo nie były znamienne. Także wyniki metaanaliz potwierdziły wyniki poszczególnych badań. Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania ciężkich AEs między pacjentami stosującymi empagliflozynę (w dawce 10 mg lub 25 mg) a chorymi z grupy placebo, odpowiednio RR = 1,06 (95% CI: 0,45; 2,46), p = 0,8981 i RR = 0,79 (95% CI: 0,32; 1,95), p = 0,6119. W obu przypadkach obliczenia przeprowadzono metodą efektów stałych z powodu nieistotnej heterogeniczności wyjściowych danych (odpowiednio p = 0,6053 i p = 0,9295). Wyniki metaanaliz zaprezentowano na wykresach poniżej.

Wykres 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



Wykres 11. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



4.4.2.4. AEs związane z leczeniem

Szczegółowe dane na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono w badaniach EMPA-REG MET i Ross 2015. W próbie Rosenstock 2013 podano jedynie, że jedno ciężkie zdarzenie niepożądane (nudności w grupie empagliflozyny w dawce 10 mg) zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem. Dane na temat AEs związanych z leczeniem zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 97. AEs związane z leczeniem; badania EMPA-REG MET i Ross 2015.

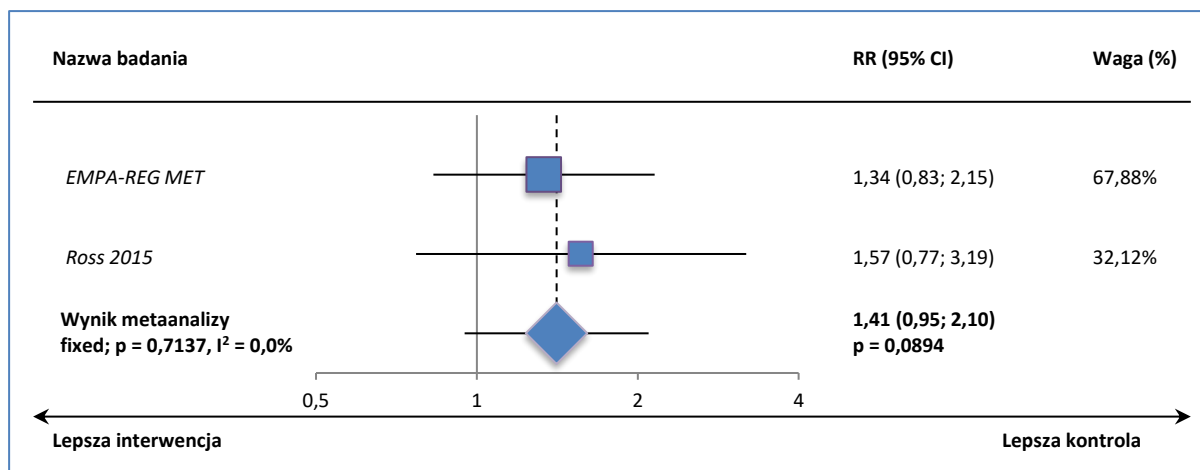
Badanie	EMPA		PBO	EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO		
	10 mg	25 mg		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	
	N	n (%)	N	n (%)				

Badanie	EMPA		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO			
	10 mg	25 mg	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*		
	N	n (%)	N	n (%)						
<i>EMPA-REG MET</i>	217	35 (16,1%)	213	27 (12,6%)	207	25 (12,1%)	1,34 (0,83; 2,15) p = 0,2342	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2294	1,05 (0,63; 1,75) p = 0,8523	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,8522
<i>Ross 2015</i>	220	29 (13,2%)	218	25 (11,5%)	107	9 (8,4%)	1,57 (0,77; 3,19) p = 0,2157	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1755	1,36 (0,66; 2,82) p = 0,4026	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,3747

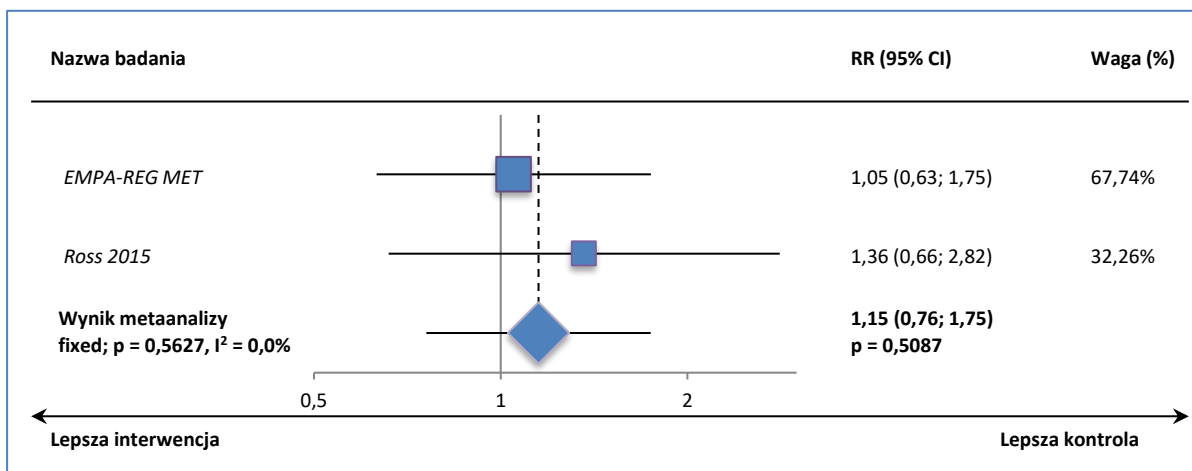
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach częstość AEs związanych z prowadzonym leczeniem była nieco niższa w grupie placebo niż w grupach empagliflozyny – odpowiednio 8,4% i 12,1% vs 11,5-6,1%. W żadnym z badań różnice między grupami nie były istotne. Także przeprowadzone metaanalizy nie wykazały różnic między analizowanymi porównaniami – zarówno w zestawieniu empagliflozyny w dawce 10 mg (RR = 1,41 [95% CI: 0,95; 2,10], p = 0,0894), jak i w dawce 25 mg z placebo (RR = 1,15 [95% CI: 0,76; 1,75], p = 0,5087).

Wykres 12. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



Wykres 13. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



4.4.2.5. Zgony

W badaniach *EMPA-REG MET*, *Rosenstock 2013* oraz *Ross 2015* podano, że ani w grupie empagliflozyny w dawce 10 mg, ani w dawce 25 mg, ani w grupie placebo nie stwierdzono przypadków zgonu.

4.4.2.6. Hipoglikemia

Ocenę częstości hipoglikemii przeprowadzono we wszystkich analizowanych badaniach. Dane na ten temat zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 98. Hipoglikemia; badania *EMPA-REG MET*, *Rosenstock 2013* i *Ross 2015*.

Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>EMPA-REG MET</i> [^]	217	4 (1,8%)	213	3 (1,4%)	207	1 (0,5%)	3,82 (0,43; 33,86) p = 0,2293	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1877	2,92 (0,31; 27,80) p = 0,3524	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3251
<i>Rosenstock 2013</i>	71	0 (%)	70	0 (%)	71	0 (%)	NS	NS	NS	NS
<i>Ross 2015</i> [^]	220	1 (0,5%)	218	1 (0,5%)	107	1 (0,5%)	0,49 (0,03; 7,70) p = 0,6090	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,6427	0,49 (0,03; 7,77) p = 0,6136	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,6462

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

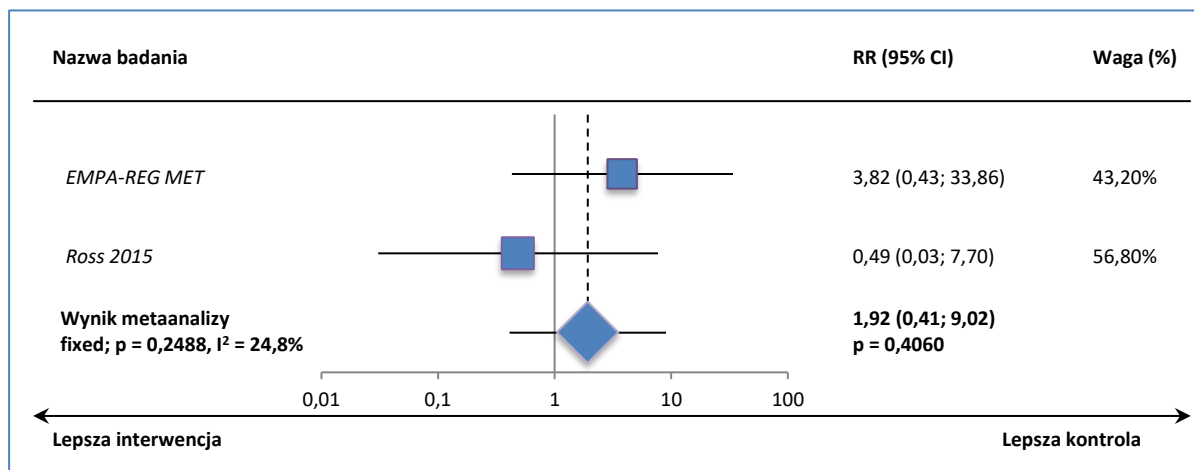
[^] hipoglikemia ze stężeniem glukozy $\leq 3,9$ mmol/l, żadne zdarzenie nie wymagało dodatkowej pomocy.

W badaniu *Rosenstock 2013* nie stwierdzono żadnego przypadku hipoglikemii. W pozostałych próbach to zdarzenie niepożądane występowało rzadko – u mniej niż 2% pacjentów w poszczególnych grupach i różnice obserwowane między nimi nie były znamienne statystycznie.

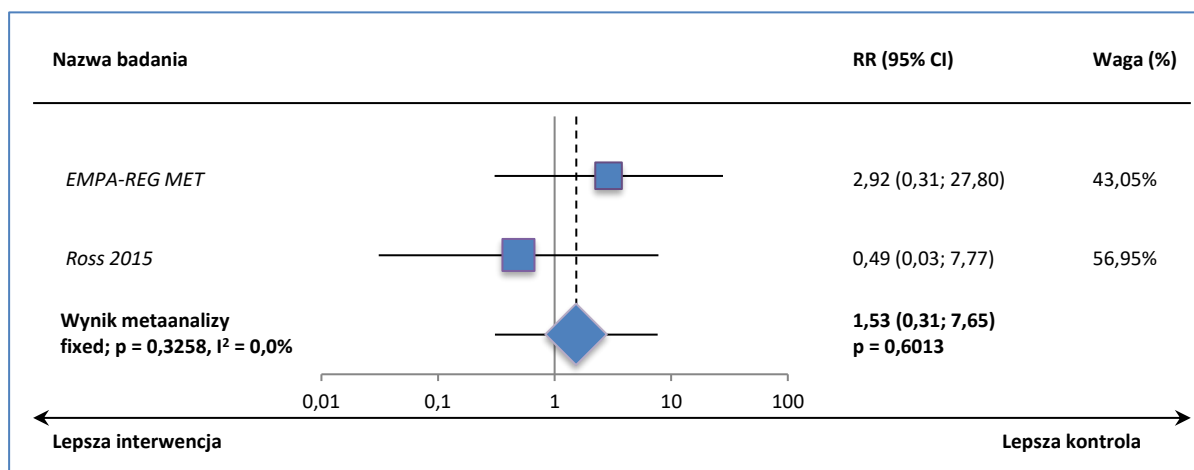
Ryzyko względne wystąpienia hipoglikemii uzyskane w wyniku metaanaliz nie było znamienne statystycznie dla obu dawek EMPA, odpowiednio RR = 1,92 (95% CI: 0,41; 9,02), p = 0,4060 i RR = 1,53

(95% CI: 0,31; 7,65), $p = 0,6013$. Wynik przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano na poniższych wykresach.

Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipoglikemii; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipoglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



4.4.2.7. Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych

Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych raportowali pacjenci wszystkich analizowanych prób. Dane na temat liczby i odsetka chorych z tym rodzajem AEs prezentuje poniższa tabela.

Tabela 99. Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych; badania EMPA-REG MET, Rosenstock 2013 i Ross 2015.

Badanie	EMPA		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg		25 mg		RR (95% CI), p^*	RD (95% CI), p^*	RR (95% CI), p^*	RD (95% CI), p^*
	N	n (%)	N	n (%)				

Badanie	EMPA				PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg		25 mg		N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	N	n (%)	N	n (%)						
Ogółem										
<i>EMPA-REG MET</i> [^]	217	11 (5,1%)	213	12 (5,6%)	207	10 (4,9%)	1,05 (0,46; 2,42) p = 0,9100	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9100	1,17 (0,52; 2,64) p = 0,7123	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7116
<i>Rosenstock 2013</i> **	71	3 (4,2%)	70	4 (5,7%)	71	2 (2,8%)	1,50 (0,26; 8,71) p = 0,6514	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,6487	2,03 (0,38; 10,72) p = 0,4050	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,3940
<i>Ross 2015</i>	220	21 (9,5%)	218	12 (5,5%)	107	4 (3,7%)	2,55 (0,90; 7,25) p = 0,0784	0,06 (0,01; 0,11) p = 0,0315	1,47 (0,49; 4,46) p = 0,4936	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4613
Mężczyźni										
<i>EMPA-REG MET</i>	125	0 (0%)	120	1 (0,8%)	116	3 (2,6%)	0,13 (0,01; 2,54) p = 0,1799	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1218	0,32 (0,03; 3,05) p = 0,3236	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3000
<i>Ross 2015</i>	108	5 (4,5%)	114	3 (2,5%)	55	1 (1,8%)	2,55 (0,30; 21,26) p = 0,3881	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2992	1,45 (0,15; 13,60) p = 0,7463	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7286
Kobiety										
<i>EMPA-REG MET</i>	92	11 (12,0%)	93	11 (11,8%)	91	7 (7,7%)	1,55 (0,63; 3,83) p = 0,3380	0,04 (-0,04; 0,13) p = 0,3310	1,54 (0,62; 3,79) p = 0,3501	0,04 (-0,04; 0,13) p = 0,3429
<i>Ross 2015</i>	112	16 (14,7%)	104	9 (4,1%)	52	3 (2,8%)	2,48 (0,75; 8,13) p = 0,1348	0,09 (-0,01; 0,18) p = 0,0655	1,50 (0,42; 5,31) p = 0,5294	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4972

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

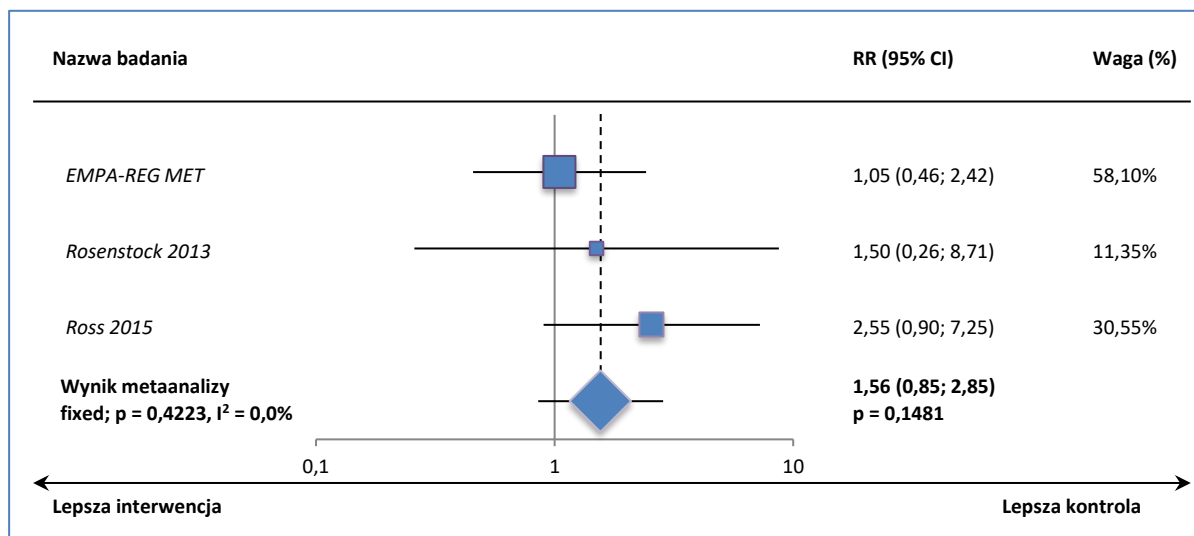
** łagodnie i umiarkowane;

[^] 79% łagodnie lub umiarkowane; żadne nie było ciężkie i nie doprowadziło do przerwania leczenia; nie stwierdzono przypadków urosepsy oraz odmiedniczkowego zapalenia nerek.

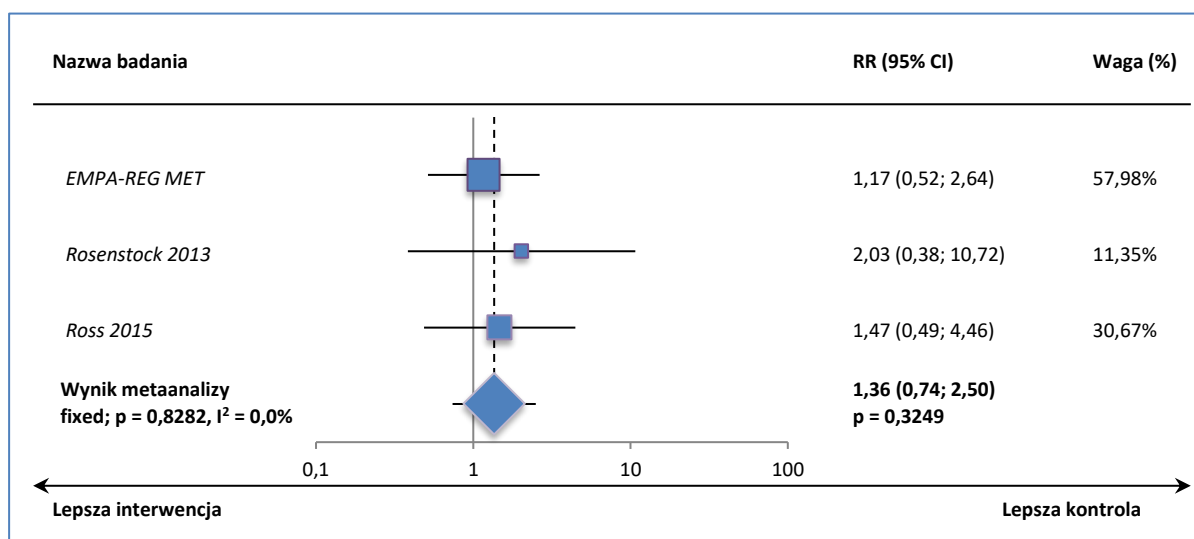
W większości grup wyróżnionych w analizowanych badaniach częstość występowania zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych była mniejsza niż 6% – jedynie w grupie empagliflozyny w dawce 10 mg w badaniu *Ross 2015* była ona bliska 10%. W próbach *EMPA-REG MET* i *Rosenstock 2013* podano, że 100% i 79% z tych AEs miało nasilenie łagodne i umiarkowane. W ocenie tego zdarzenia niepożądanego z podziałem na płeć, wyższą częstość stwierdzono w przypadku kobiet niż mężczyzn, odpowiednio 2,8-14,7% vs 0-4,5% (w zależności od grupy). Nie stwierdzono jednak istotnych różnic między empagliflozyną (w dawce 10 lub 2 mg) w porównaniu do placebo.

Powyższe wnioski potwierdziły metaanalizy włączonych badań zamieszczone poniżej – ryzyko względne wyniosło odpowiednio: RR = 1,56 (95% CI: 0,85; 2,85), p = 0,1481 i RR = 1,36 (95% CI: 0,74; 2,50), p = 0,3120, odpowiednio dla empagliflozyny w dawce 10 mg i w dawce 25 mg w porównaniu do placebo. Także wyniki metaanaliz wykonanych dla podgrupy kobiet i mężczyzn nie były znamienne.

Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



4.4.2.8. Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych

Informacje o odsetku chorych ze zdarzeniami związanymi z zakażeniami narządów płciowych przedstawiono we wszystkich analizowanych próbach. Dane te zebrano w poniższej tabeli, pogrubioną czcionką zaznaczając wyniki znamienne.

Tabela 100. Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych; badania EMPA-REG MET, Rosenstock 2013 i Ross 2015.

Badanie	EMPA				PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg		25 mg		N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	N	n (%)	N	n (%)						
Ogółem										
<i>EMPA-REG MET**</i>	217	8 (3,7%)	213	10 (4,7%)	207	0 (0%)	16,22 (0,94; 279,24) p = 0,0550	0,04 (0,01; 0,06) p = 0,0065	20,41 (1,20; 346,09) NNH = 22 (14; 58) p = 0,0368	0,05 (0,02; 0,08) p = 0,0019
<i>Rosenstock 2013†</i>	71	7 (9,9%)	70	0 (0%)	71	0 (0%)	15,00 (0,87; 257,77) p = 0,0620	0,10 (0,03; 0,17) p = 0,0082	NS	NS
<i>Ross 2015</i>	220	7 (3,2%)	218	9 (4,1%)	107	3 (2,8%)	1,13 (0,30; 4,30) p = 0,8524	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8491	1,47 (0,41; 5,33) p = 0,5554	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5259
Mężczyźni										
<i>EMPA-REG MET</i>	125	1 (0,8%)	120	1 (0,8%)	116	0 (0%)	2,79 (0,11; 67,71) p = 0,5291	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4824	2,90 (0,12; 70,49) p = 0,5130	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4774
<i>Ross 2015</i>	108	2 (1,8%)	114	1 (0,8%)	55	1 (1,8%)	1,02 (0,09; 10,99) p = 0,9879	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9879	0,48 (0,03; 7,57) p = 0,6038	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6384
Kobiety [^]										
<i>EMPA-REG MET</i>	92	7 (7,6%)	93	9 (9,7%)	91	0 (0%)	14,84 (0,86; 256,06) p = 0,0634	0,08 (0,02; 0,13) p = 0,0093	18,60 (1,10; 314,88) NNH = 11 (7; 30) p = 0,0429	0,10 (0,03; 0,16) p = 0,0025
<i>Ross 2015</i>	112	5 (4,6%)	104	8 (8,0%)	52	2 (3,8%)	1,16 (0,23; 5,79) p = 0,8557	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,8516	2,00 (0,44; 9,08) p = 0,3693	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,3029

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** 56% łagodnie; dwóch chorych (po jednym z obu grup EMPA) zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu tego rodzaju zdarzeń;

† łagodne i umiarkowane;

[^] metaanaliza istotna statystycznie dla porównania EMPA 25 mg vs PBO: RR = 4,67 (95% CI: 1,36; 15,99), p = 0,0142.

W większości analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych. Jedynie dla porównania empagliflozyny w dawce 25 mg z placebo w próbie *EMPA-REG MET* stwierdzono ponad 20-krotnie większy odsetek takich

4.4.2.9. Zapalenie śluzówki nosa i gardła

Liczby i odsetki chorych z zapaleniem śluzówki nosa i gardła z poszczególnych badań przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 101. Zapalenie śluzówki nosa i gardła; badania EMPA-REG MET i Ross 2015.

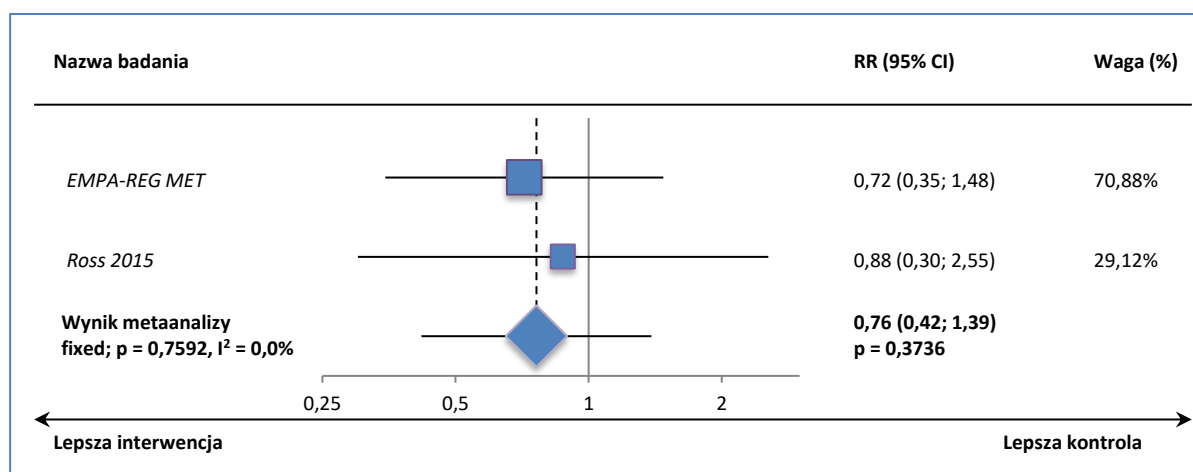
Badanie	EMPA		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO			
	10 mg N	25 mg n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*		
EMPA-REG MET	217	12 (5,5%)	213	15 (7,0%)	207	16 (7,8%)	0,72 (0,35; 1,48) p = 0,3646	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3633	0,91 (0,46; 1,79) p = 0,7878	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,7878
Ross 2015	220	9 (4,1%)	218	6 (2,8%)	107	5 (4,7%)	0,88 (0,30; 2,55) p = 0,8072	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,8114	0,59 (0,18; 1,89) p = 0,3728	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4081

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

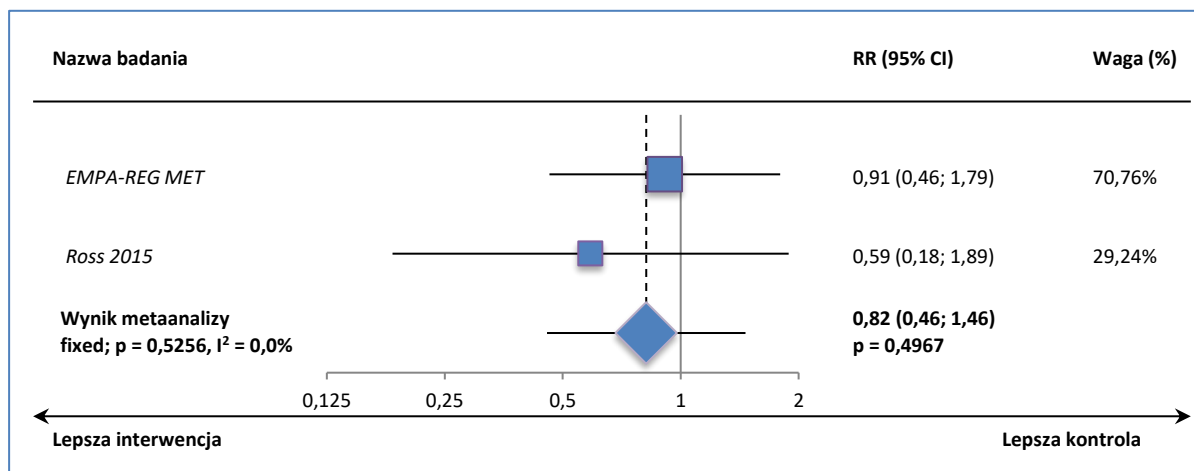
W żadnym z analizowanych badań częstość zapalenia śluzówki nie różniła się znamienne między obiema dawkami empagliflozyny, a placebo.

Ryzyko względne wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła w wyniku metaanaliz dla porównania empagliflozyny w dawce 10 mg i 25 mg z placebo nie było znamienne statystycznie, odpowiednio RR = 0,76 (95% CI: 0,42; 1,39), p = 0,3736 i RR = 1,39 (95% CI: 0,98; 1,99), p = 0,0665. Wynik przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano na poniższych wykresach.

Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



4.4.2.10. Nadciśnienie tętnicze

Powyższy punkt końcowy oceniono w badaniach *Rosenstock 2013* i *Ross 2015*. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej, a istotne wyniki zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 102. Nadciśnienie; badania *Rosenstock 2013* i *Ross 2015*.

Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>Rosenstock 2013</i>	71	4 (5,6%)	70	0 (0%)	71	2 (2,8%)	2,00 (0,38; 10,57) p = 0,4146	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4029	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,3002	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2356
<i>Ross 2015</i>	220	4 (1,8%)	218	2 (0,9%)	107	5 (4,7%)	0,39 (0,11; 1,42) p = 0,1529	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2006	0,20 (0,04; 1,00) NNT = 27 (13; 228) p = 0,0494	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0793

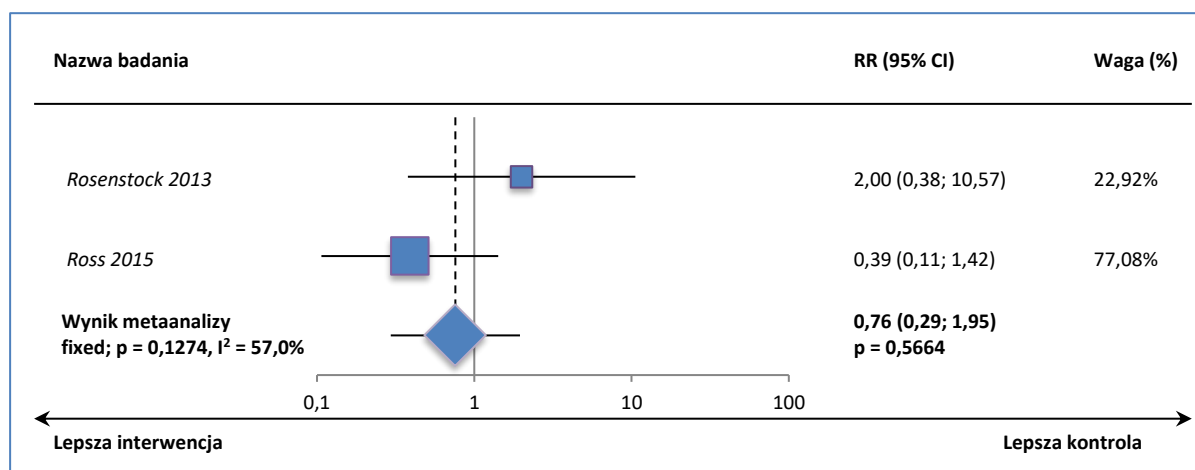
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość przypadków nadciśnienia w badaniu *Rosenstock 2013* wynosiła 5,6% w grupie EMPA 10 mg, 0% w grupie 25 mg i 2,8% w grupie placebo. Odsetek pacjentów z tym AEs w próbie *Ross 2015* wyniósł z kolei odpowiednio 1,8%, 0,9% i 4,7%. Tylko w przypadku porównania empagliflozyny w dawce 25 mg a placebo w próbie *Ross 2015* odnotowano, że dodanie EMPA do metforminy powoduje zmniejszenie o 80% ryzyka występowania nadciśnienia, RR = 0,20 (95% CI: 0,04; 1,00), NNT = 27 (95% CI: 13; 228), p = 0,0494.

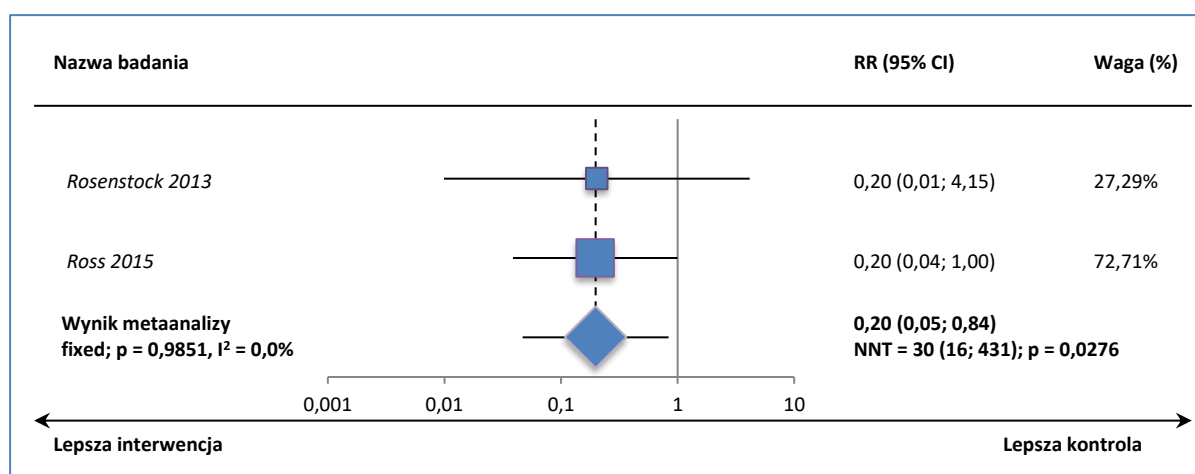
Przeprowadzona metaanaliza potwierdziła brak różnic w częstości występowania nadciśnienia między empagliflozyną w dawce 10 mg a placebo, RR = 0,76 (95% CI: 0,29; 1,95), p = 0,5664. Z kolei druga analiza wykazała, że ryzyko nadciśnienia jest o 80% mniejsze u chorych stosujących empagliflozynę

w dawce 25 mg niż u pacjentów z grupy placebo, RR = 0,20 (95% CI: 0,05; 0,84), NNT = 30 (95% CI: 16; 431), p = 0,0276. W obu przypadkach do obliczenia wykorzystano model efektów stałych, gdyż heterogeniczność wyjściowych danych nie była znamienne (odpowiednio p = 0,1274 i p = 0,9851).

Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nadciśnienia; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nadciśnienia; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



4.4.2.11. Częstomocz

Ocenę częstomocz jako zdarzenia niepożądanego przeprowadzono w próbach Rosenstock 2013 i Ross 2015. Dane pozyskane z badań przedstawia tabela poniżej.

Tabela 103. Częstomocz; badania Rosenstock 2013 i Ross 2015.

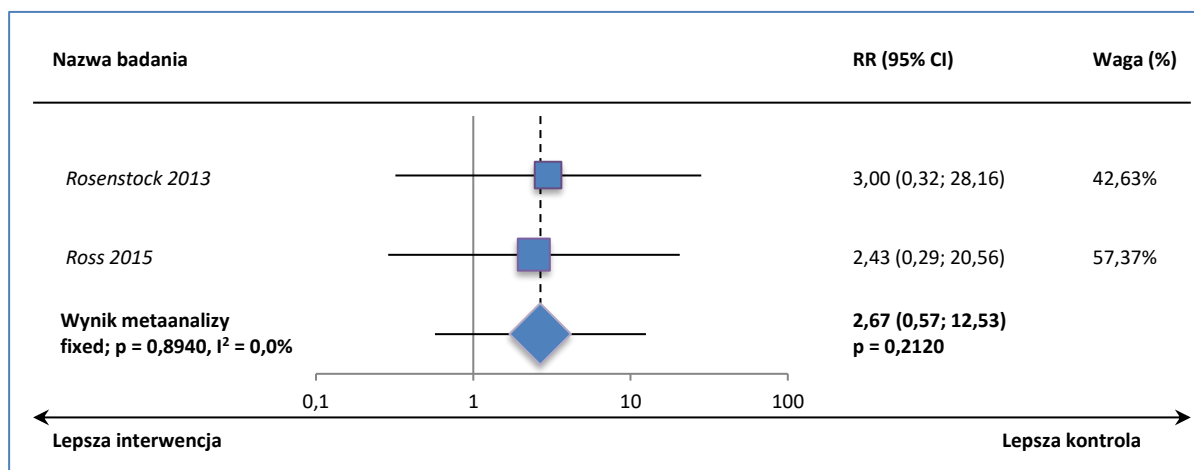
Badanie	EMPA		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO			
	10 mg		25 mg		N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*		
	N	n (%)	N	n (%)						
Rosenstock 2013	71	3 (4,2%)	70	1 (1,4%)	71	1 (1,4%)	3,00 (0,32; 28,16)	0,03 (-0,03; 0,08)	1,01 (0,06; 15,90)	0,00 (-0,04; 0,04)

Badanie	EMPA		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO			
	10 mg		25 mg		N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*		
	N	n (%)	N	n (%)						
							p = 0,3362	p = 0,3086	p = 0,9919	p = 0,9919
<i>Ross 2015</i>	220	5 (2,3%)	218	4 (1,8%)	107	1 (0,9%)	2,43 (0,29; 20,56) p = 0,4145	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3284	1,96 (0,22; 17,35) p = 0,5440	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4888

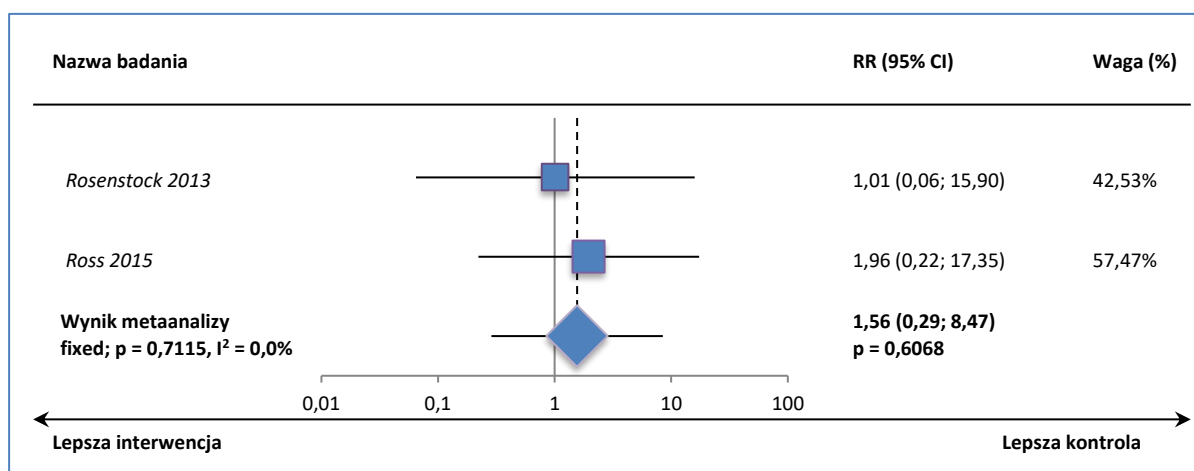
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania częstomoczu nie przekraczała 4,2% w próbie *Rosenstock 2013*, natomiast w badaniu *Ross 2015* 2,3%. W żadnym z badań różnice między empagliflozyną (w obu analizowanych dawkach) nie były znamienne. Potwierdziła to metaanaliza obu prób – ryzyko względne występowania częstomoczu dla porównania EMPA 10 mg z placebo wyniosło 2,67 (95% CI: 0,57; 12,53), $p = 0,2120$, a dla porównania EMPA 25 mg względem placebo 1,56 (95% CI: 0,29; 8,47), $p = 0,6068$.

Wykres 24. Metaanaliza ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



Wykres 25. Metaanaliza ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



4.4.2.12. Zakażenia dróg moczowych

Informacje na temat liczby i odsetka chorych z powyższym zdarzeniem niepożądanym odnaleziono w próbach *Rosenstock 2013* i *Ross 2015* – dane z prób zamieszczono w tabeli poniżej.

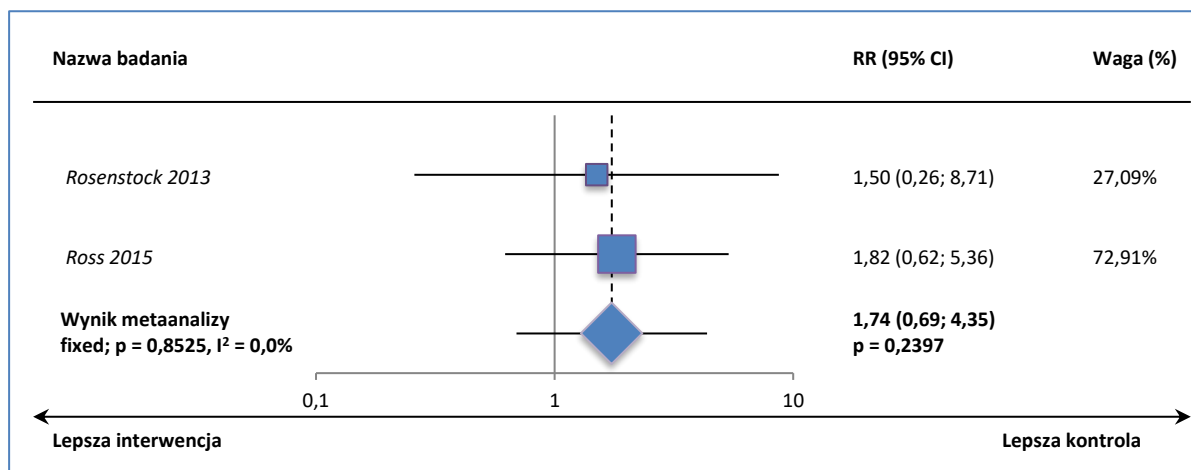
Tabela 104. Zakażenia dróg moczowych; badania *Rosenstock 2013* i *Ross 2015*.

Badanie	EMPA				PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg		25 mg		N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	N	n (%)	N	n (%)						
<i>Rosenstock 2013</i>	71	3 (4,2%)	70	4 (5,7%)	71	2 (2,8%)	1,50 (0,26; 8,71) p = 0,6514	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,6487	2,03 (0,38; 10,72) p = 0,4050	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,3940
<i>Ross 2015</i>	220	15 (6,8%)	218	10 (4,6%)	107	4 (3,7%)	1,82 (0,62; 5,36) p = 0,2748	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2180	1,23 (0,39; 3,82) p = 0,7241	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7142

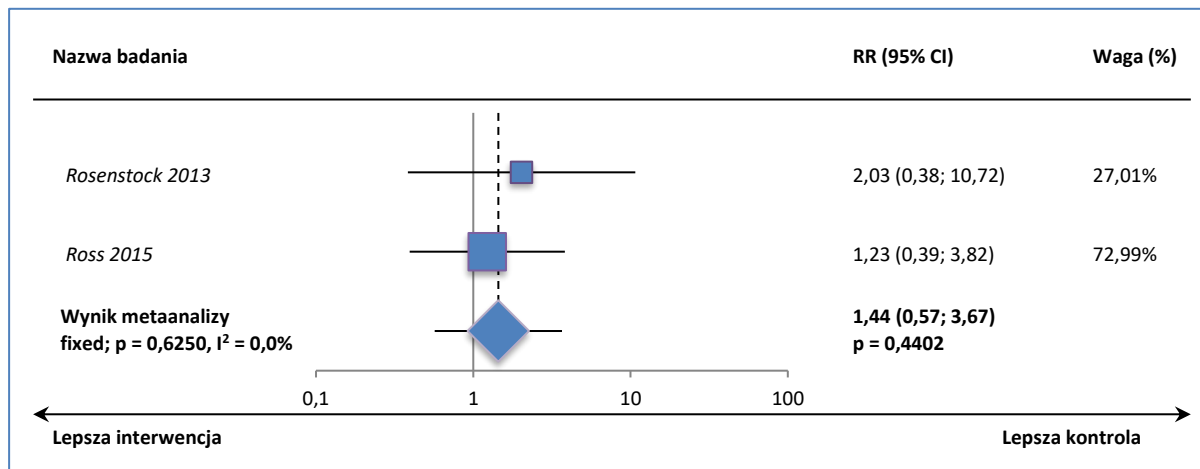
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku występowania zakażeń dróg moczowych między obiema grupami empagliflozyny a placebo. Wnioskowanie to potwierdziły metaanalizy danych z obu prób, w których także nie stwierdzono różnic między EMPA 10 mg i EMPA 25 mg a placebo, odpowiednio RR = 1,74 (95% CI: 0,69; 4,35), p = 0,2397 i RR = 1,44 (95% CI: 0,57; 3,67), p = 0,4402.

Wykres 26. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażeń dróg moczowych; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażeń dróg moczowych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



4.4.2.13. Zawroty głowy

Informacje na temat zawrotów głowy przedstawiono w badaniach *Rosenstock 2013* i *Ross 2015*. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

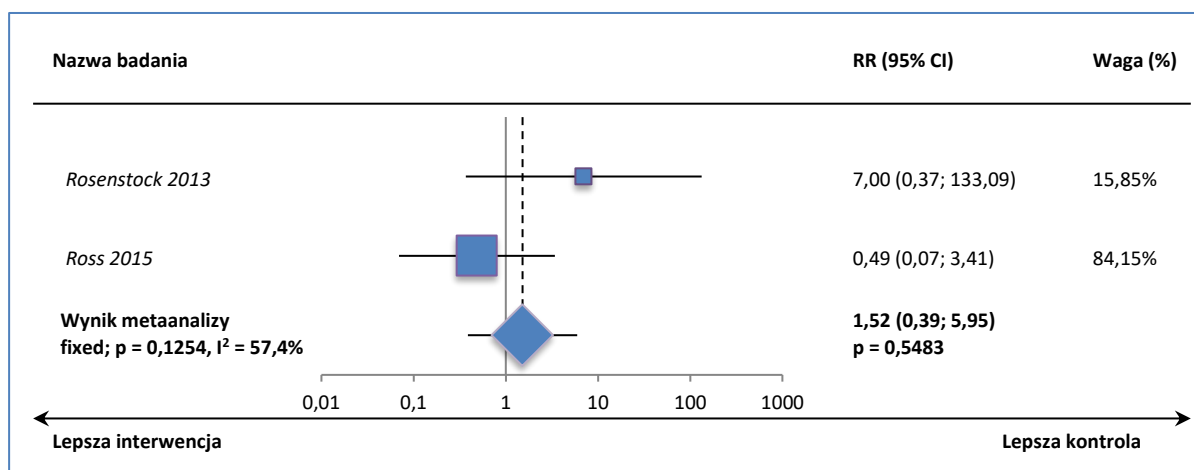
Tabela 105. Zawroty głowy; badania *Rosenstock 2013* i *Ross 2015*.

Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>Rosenstock 2013</i>	71	3 (4,2%)	70	0 (0%)	71	0 (0%)	7,00 (0,37; 133,09) p = 0,1953	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1199	NS	NS
<i>Ross 2015</i>	220	2 (0,9%)	218	5 (2,3%)	107	2 (1,9%)	0,49 (0,07; 3,41) p = 0,4679	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5100	1,23 (0,24; 6,22) p = 0,8049	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7977

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Rosenstock 2013* przypadki zawrotów głowy stwierdzono jedynie w grupie empagliflozyny w dawce 10 mg, jednak różnice względem placebo nie były znamienne. W drugiej próbie odsetek chorych z zawrotami głowy nie przekroczył 2,3% w żadnej z wyróżnionych grup – różnice między grupami także nie były istotne. Metaanaliza badań dla dawki EMPA 10 mg potwierdziła brak znamienych różnic w ryzyku występowania zawrotów głowy względem placebo, RR = 1,52 (95% CI: 0,39; 5,95), p = 0,5483.

Wykres 28. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



4.4.2.14. Ból pleców

Ból pleców był jednym ze zdarzeń niepożądanych ocenionych w próbach *Rosenstock 2013* i *Ross 2015*. Liczby i odsetek chorych z bólem głowy przedstawiono poniżej.

Tabela 106. Ból pleców; badania *Rosenstock 2013* i *Ross 2015*.

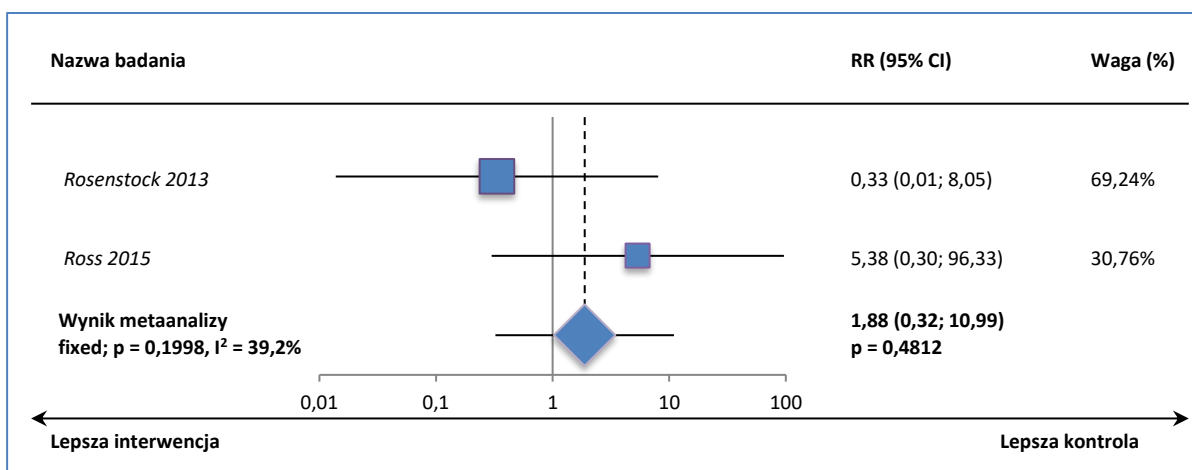
Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>Rosenstock 2013</i>	71	0 (0,0%)	70	1 (1,4%)	71	1 (1,4%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4989	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4695	1,01 (0,06; 15,90) p = 0,9919	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9919
<i>Ross 2015</i>	220	5 (2,3%)	218	5 (2,3%)	107	0 (0,0%)	5,38 (0,30; 96,33) p = 0,2534	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0657	5,42 (0,30; 97,21) p = 0,2508	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0650

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

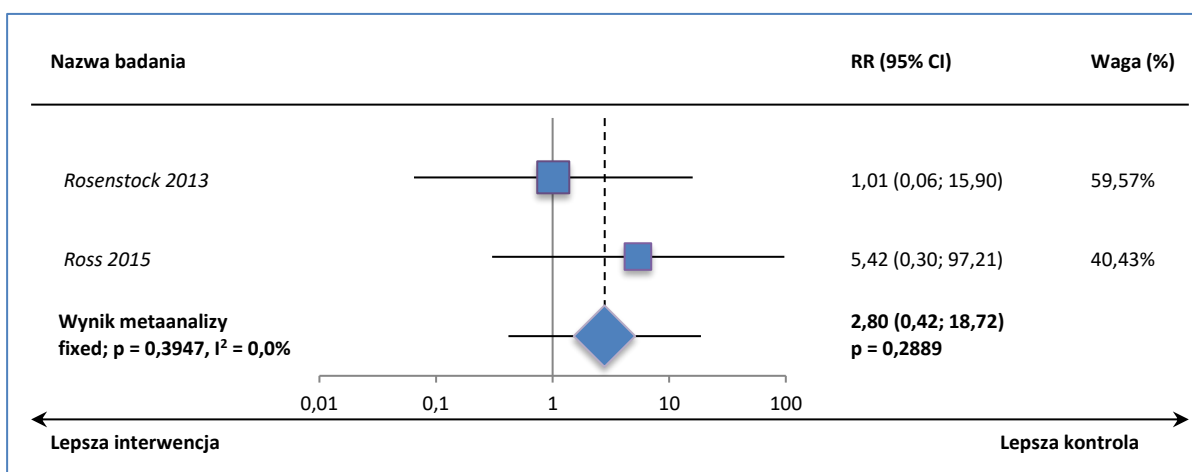
W badaniu *Rosenstock 2013* odsetek chorych z bólem pleców wynosił nie więcej niż 1,4%, zaś w próbie *Ross 2015* nie więcej niż 2,3%. Ani dla porównania empagliflozyny w dawce 10 mg, ani w dawce 25 mg z placebo nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania tego AE.

Powyższe wnioski potwierdziły przeprowadzone metaanalizy. Ryzyko względne występowania bólu pleców względem placebo dla grupy EMPA 10 mg wyniosło 1,88 (95% CI: 0,32; 10,99), p = 0,4812, a dla grupy EMPA 25 mg 2,80 (95% CI: 0,42; 18,72), p = 0,2889.

Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu pleców; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



Wykres 30. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu pleców; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



4.4.2.15. Niestrawność

Dane na temat chorych, u których stwierdzono niestrawność przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 107. Niestrawność; badania Rosenstock 2013 i Ross 2015.

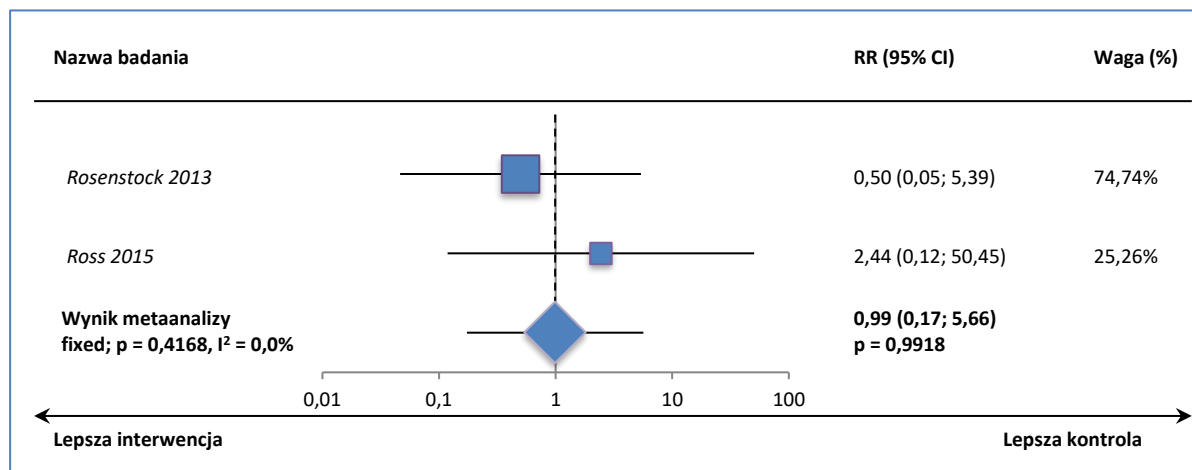
Badanie	EMPA		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg N	25 mg n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Rosenstock 2013	71	1 (1,4%)	70	0 (0,0%)	0,50 (0,05; 5,39) p = 0,5678	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5591	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,3002	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2356
Ross 2015	220	2 (0,9%)	218	0 (0,0%)	2,44 (0,12; 50,45) p = 0,5630	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3466	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości występowania niestrawności między grupami empagliflozyny a placebo. Wykazano to również w metaanalizie da-

nych z obu badań, przeprowadzonej dla porównania empagliflozyny w dawce 10 mg vs placebo. Ryzyko względne pojawienia się niestrawności wyniosło 0,99 (95% CI: 0,17; 5,66), $p = 0,9918$.

Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niestrawności; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



4.4.2.16. Hiperglikemia

Powyższy punkt końcowy przeanalizowano we wszystkich analizowanych próbach. Szczegółowe dane liczbowe z badań przedstawiono poniżej.

Tabela 108. Hiperglikemia; badania EMPA-REG MET i Rosenstock 2013.

Badanie	EMPA		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO			
	10 mg	25 mg			RR (95% CI), p^*	RD (95% CI), p^*	RR (95% CI), p^*	RD (95% CI), p^*		
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)				
EMPA-REG MET	217	5 (2,3%)	213	2 (0,9%)	207	23 (11,2%)	0,21 (0,08; 0,54) NNT = 12 (8; 25) $p = 0,0011$	-0,09 (-0,14; -0,04) $p = 0,0003$	0,08 (0,02; 0,35) NNT = 10 (7; 18) $p = 0,0007$	-0,10 (-0,15; -0,06) $p < 0,0001$
Rosenstock 2013	71	1 (1,4%)	70	0 (0,0%)	71	3 (4,2%)	0,33 (0,04; 3,13) $p = 0,3362$	-0,03 (-0,08; 0,03) $p = 0,3086$	0,14 (0,01; 2,75) $p = 0,1985$	-0,04 (-0,10; 0,01) $p = 0,1206$

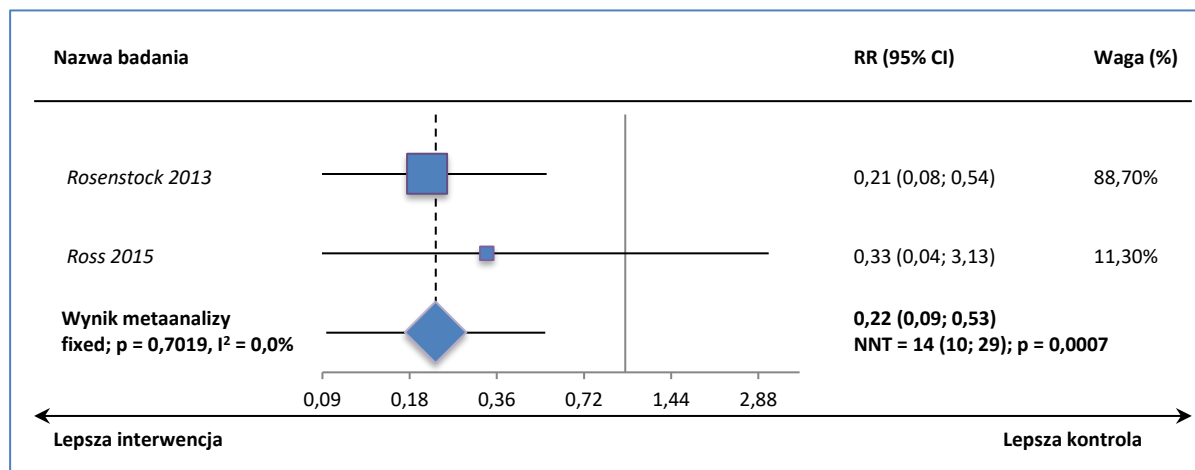
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tylko w próbie EMPA-REG MET odnotowano, że dodanie empagliflozyny, zarówno w dawce 10 mg, jak i 25 mg, do metforminy wiąże się z mniejszym ryzykiem występowania hiperglikemii, niż w przypadku stosowania samej metforminy.

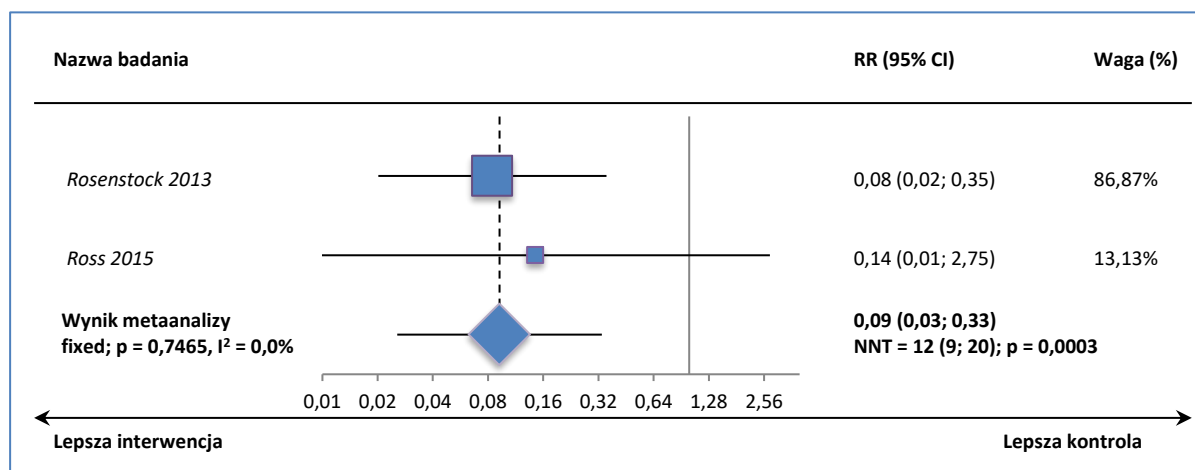
Także wyniki metaanaliz (dla porównania empagliflozyny w dawce 10 i 25 mg z placebo) potwierdziły, że oceniana terapia w porównaniu do leczenia kontrolnego w istotny sposób zmniejszała ryzyko pojawienia się hiperglikemii, odpowiednio $RR = 0,22$ (95% CI: 0,09; 0,53), $NNT = 14$ (95% CI: 10; 29), $p = 0,0007$ i $RR = 0,09$ (95% CI: 0,03; 0,33), $NNT = 12$ (95% CI: 9; 20); $p = 0,0003$. Wyniki obliczeń

przeprowadzonych metodą efektów stałych z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności danych z badań (odpowiednio $p = 0,7019$ i $p = 0,7465$).

Wykres 32. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hiperglikemii; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hiperglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



4.4.2.17. Inne AEs

W poniższej tabeli zaprezentowano pozostałe zdarzenia niepożądane, które odnotowano w pojedynczych próbach włączonych do oceny porównania empagliflozyny w dawce 10 mg lub 25 mg z placebo.

Tabela 109. Inne AEs; badania Rosenstock 2013 i Ross 2015.

AEs	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO		
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	
<i>Rosenstock 2013</i>											
poważne (severe)	71	1 (1,4%)	70	0 (0,0%)	71	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 72,42)	0,01 (-0,02; 0,05)	NS	NS	

AEs	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
							p = 0,4989		p = 0,4695	
ból głowy	71	3 (4,2%)	70	1 (1,4%)	71	3 (4,2%)	1,00 (0,21; 4,79) p = 1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p = 1,0000	0,34 (0,04; 3,17) p = 0,3425	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3139
kaszel	71	0 (0,0%)	70	1 (1,4%)	71	0 (0,0%)	NS	NS	3,04 (0,13; 73,43) p = 0,4934	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4678
<i>Ross 2015</i>										
nieżyt żołądka i jelit	220	0 (0,0%)	218	1 (0,5%)	107	3 (2,8%)	0,07 (0,00; 1,34) p = 0,0774	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1058	0,16 (0,02; 1,55) p = 0,1150	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1578
zakażenia górnych dróg oddechowych	220	4 (1,8%)	218	0 (0,0%)	107	3 (2,8%)	0,65 (0,15; 2,85) p = 0,5660	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5907	0,07 (0,00; 1,35) p = 0,0784	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1059
hipetriglicydemia	220	3 (1,4%)	218	2 (0,9%)	107	3 (2,8%)	0,49 (0,10; 2,37) p = 0,3723	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4177	0,33 (0,06; 1,93) p = 0,2172	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2732
wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	220	1 (0,5%)	218	0 (0,0%)	107	3 (2,8%)	0,16 (0,02; 1,54) p = 0,1132	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1568	0,07 (0,00; 1,35) p = 0,0784	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1059
zakażenie grzybicze	220	0 (0,0%)	218	3 (1,4%)	107	2 (1,9%)	0,10 (0,00; 2,02) p = 0,1322	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2072	0,74 (0,12; 4,34) p = 0,7352	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,7471
zapalenie oskrzeli	220	3 (1,4%)	218	0 (0,0%)	107	0 (0,0%)	3,42 (0,18; 65,64) p = 0,4145	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1999	NS	NS
zwiększone pragnienie	220	2 (0,9%)	218	2 (0,9%)	107	0 (0,0%)	2,44 (0,12; 50,45) p = 0,5630	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3466	2,47 (0,12; 50,91) p = 0,5591	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3445
zakażenia grzybicze sromu i pochwy	220	2 (0,9%)	218	5 (2,3%)	107	0 (0,0%)	2,44 (0,12; 50,45) p = 0,5630	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3466	5,42 (0,30; 97,21) p = 0,2508	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0650
bezbobjawowa obecność bakterii w moczu	220	5 (2,3%)	218	1 (0,5%)	107	0 (0,0%)	5,38 (0,30; 96,33) p = 0,2534	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0657	1,48 (0,06; 36,02) p = 0,8100	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5932
wielomocz	220	1 (0,5%)	218	2 (0,9%)	107	0 (0,0%)	1,47 (0,06; 35,69) p = 0,8143	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5952	2,47 (0,12; 50,91) p = 0,5591	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3445
nokturia	220	0 (0,0%)	218	1 (0,5%)	107	1 (0,9%)	0,16 (0,01; 3,97) p = 0,2652	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4246	0,49 (0,03; 7,77) p = 0,6136	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,6462
zdarzenia związane z niedoborami płynowymi	220	2 (0,9%)	218	0 (0,0%)	107	0 (0,0%)	2,44 (0,12; 50,45) p = 0,5630	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3466	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku żadnego z pozostałych zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w próbach *Rosentstock 2013* i *Ross 2015*, różnice między obiema dawkami empagliflozyny, a placebo, stosowanymi z metforminą, nie były istotne statystycznie.

Ogółem autorzy analizowanych badań (w tym fazy wydłużonej próby *EMPA-REG MET*) wskazywali, że w grupach pacjentów leczonych empagliflozyną odnotowano wzrost wartości hematokrytu i spadek stężenia kwasu moczowego. W żadnej z grup nie stwierdzono istotnych zmian w stężeniu elektrolitów. Dodatkowo w badaniu *EMPA-REG MET* w porównaniu do placebo w grupie empagliflozyny zaobserwowano wzrost stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu HDL – istotnych zmian nie stwierdzono w przypadku cholesterolu LDL i trójglicerydów.

4.4.2.18. Faza wydłużona badania *EMPA-REG MET*

W poniższej tabeli zaprezentowano zdarzenia niepożądane, które odnotowano w fazie wydłużonej badania *EMPA-REG MET*. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 110. Ocena bezpieczeństwa; faza wydłużona badania *EMPA-REG MET*.

AEs	EMPA				PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg		25 mg		N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	N	n (%)	N	n (%)						
Jakiegokolwiek AEs	217	174 (80,2%)	214	154 (72,0%)	206	160 (77,7%)	1,03 (0,94; 1,14) p = 0,5268	0,03 (-0,05; 0,10) p = 0,5262	0,93 (0,83; 1,04) p = 0,1784	-0,06 (-0,14; 0,03) p = 0,1767
AEs związane z leczeniem	217	66 (30,4%)	214	43 (20,1%)	206	46 (22,3%)	1,36 (0,98; 1,88) p = 0,0621	0,08 (0,00; 0,16) p = 0,0579	0,90 (0,62; 1,30) p = 0,5752	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,5751
Przerwanie leczenia z powodu AEs	217	7 (3,2%)	214	12 (5,6%)	206	10 (4,9%)	0,66 (0,26; 1,71) p = 0,3976	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3960	1,16 (0,51; 2,62) p = 0,7294	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7287
Poważne (<i>severe</i>) AEs	217	15 (6,9%)	214	17 (7,9%)	206	17 (8,3%)	0,84 (0,43; 1,63) p = 0,6029	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6031	0,96 (0,51; 1,83) p = 0,9078	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,9078
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	217	19 (8,8%)	214	17 (7,9%)	206	24 (11,7%)	0,75 (0,42; 1,33) p = 0,3268	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3258	0,68 (0,38; 1,23) p = 0,2042	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,2013
Zgony	217	0 (0,0%)	214	0 (0,0%)	206	0 (0,0%)	NS	NS	NS	NS
Hiperglikemia	217	25 (11,5%)	214	14 (6,5%)	206	56 (27,2%)	0,42 (0,28; 0,65) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001	-0,16 (-0,23; -0,08) p < 0,0001	0,24 (0,14; 0,42) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001	-0,21 (-0,28; -0,14) p < 0,0001
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	217	36 (16,6%)	214	29 (13,6%)	206	39 (18,9%)	0,88 (0,58; 1,32) p = 0,5288	-0,02 (-0,10; 0,05) p = 0,5288	0,72 (0,46; 1,11) p = 0,1372	-0,05 (-0,12; 0,02) p = 0,1345
Zakażenia dróg moczowych	217	25 (11,5%)	214	18 (8,4%)	206	23 (11,2%)	1,03 (0,61; 1,76) p = 0,9082	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9082	0,75 (0,42; 1,35) p = 0,3438	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3425
Zakażenia górnych dróg oddechowych	217	7 (3,2%)	214	21 (9,8%)	206	17 (8,3%)	0,39 (0,17; 0,92) NNT = 20 (11; 169) p = 0,0322	-0,05 (-0,09; -0,01) p = 0,0262	1,19 (0,65; 2,19) p = 0,5779	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5766
Dyslipidemia	217	16 (7,4%)	214	8 (3,7%)	206	7 (3,4%)	2,17 (0,91; 5,17) p = 0,0801	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0679	1,10 (0,41; 2,98) p = 0,8511	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8509

AEs	EMPA				PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg		25 mg		N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	N	n (%)	N	n (%)						
Ból pleców	217	9 (4,1%)	214	11 (5,1%)	206	10 (4,9%)	0,85 (0,35; 2,06) p = 0,7260	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7262	1,06 (0,46; 2,44) p = 0,8931	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8931
Nadciśnienie	217	8 (3,7%)	214	11 (5,1%)	206	6 (2,9%)	1,27 (0,45; 3,59) p = 0,6573	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6554	1,76 (0,66; 4,68) p = 0,2541	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2437
Hipoglikemia	217	15 (6,9%)	214	10 (4,7%)	206	8 (3,9%)	1,78 (0,77; 4,11) p = 0,1768	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1658	1,20 (0,48; 2,99) p = 0,6902	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6891
Hipoglikemia potwierdzona [^]	217	9 (4,1%)	214	9 (4,2%)	206	7 (3,4%)	1,22 (0,46; 3,22) p = 0,6869	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6855	1,24 (0,47; 3,26) p = 0,6663	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6649
Hipoglikemia potwierdzona i wymagająca pomocy	217	1 (0,5%)	214	0 (0,0%)	206	0 (0,0%)	2,85 (0,12; 69,53) p = 0,5208	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4821	NS	NS
Zdarzenia związane z zakażeniem dróg moczowych – ogółem**	217	31 (14,3%)	214	22 (10,3%)	206	28 (13,6%)	1,05 (0,65; 1,69) p = 0,8370	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,8369	0,76 (0,45; 1,28) p = 0,2968	-0,03 (-0,10; 0,03) p = 0,2952
Zdarzenia związane z zakażeniem dróg moczowych (mężczyźni)	125*	2 (1,6%)	121*	4 (3,3%)	116	5 (4,3%)	0,37 (0,07; 1,88) p = 0,2306	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2168	0,77 (0,21; 2,79) p = 0,6868	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6866
Zdarzenia związane z zakażeniem dróg moczowych (kobiety)	92*	29 (31,5%)	93*	18 (19,4%)	91*	23 (25,3%)	1,25 (0,78; 1,98) p = 0,3511	0,06 (-0,07; 0,19) p = 0,3475	0,77 (0,44; 1,32) p = 0,3371	-0,06 (-0,18; 0,06) p = 0,3339
Zdarzenia związane z zakażeniem narządów płciowych – ogółem [†]	217	18 (8,3%)	214	20 (9,3%)	206	1 (0,5%)	17,09 (2,30; 126,85) NNH = 13 (9; 25) p = 0,0055	0,08 (0,04; 0,12) p < 0,0001	19,25 (2,61; 142,15) NNH = 12 (8; 21) p = 0,0037	0,09 (0,05; 0,13) p < 0,0001
Zdarzenia związane z zakażeniem narządów płciowych (mężczyźni)	125*	4 (3,2%)	121*	4 (3,3%)	116*	0 (0,0%)	8,36 (0,45; 153,55) p = 0,1528	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0690	8,63 (0,47; 158,55) p = 0,1467	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0678
Zdarzenia związane z zakażeniem narządów płciowych (kobiety)	92*	14 (15,2%)	93*	16 (17,2%)	91*	1 (1,1%)	13,85 (1,86; 103,14) NNH = 8 (5; 16) p = 0,0103	0,14 (0,06; 0,22) p = 0,0003	15,66 (2,12; 115,63) NNH = 7 (5; 13) p = 0,0070	0,16 (0,08; 0,24) p < 0,0001
Zdarzenia związane z niedoborami płynowymi	217	2 (0,9%)	214	1 (0,5%)	206	0 (0,0%)	4,75 (0,23; 98,30) p = 0,3137	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2480	2,89 (0,12; 70,50) p = 0,5152	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4805

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** większość łagodna i umiarkowana, z wyjątkiem dwóch chorych w grupie placebo i jednego w grupie EMPA 10 mg;

[†] wszystkie łagodne i umiarkowane;

[^] hipoglikemia ze stężeniem glukozy ≤ 3,9 mmol/l.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w fazie wydłużonej próby *EMPA-REG MET* należały: hiperglikemia (6,5-27,2% w zależności od grupy), zapalenie śluzówki nosa i gardła (13,6-18,9%) oraz zdarzenia związane z zakażeniem dróg moczowych (10,3-14,3%). Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami (empagliflozyna w obu dawkach vs placebo, dodane do metforminy) pod względem częstości jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, AEs związanych z leczeniem, przerwania leczenia z powodu AEs, a także poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Podobnie jak w fazie podstawowej, po 76 tygodniach leczenia w obu dawkach odnotowano mniejsze

ryzyko wystąpienia hiperglikemii – RR = 0,42 (95% CI: 0,28; 0,65), NNH = 7 (95% CI: 5; 13), $p < 0,0001$ dla dawki 10 mg i RR = 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42), NNH = 5 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$ dla dawki 25 mg. W dłuższym okresie obserwacji odnotowano także, że ryzyko pojawienia się zdarzeń związanych z zakażeniem narządów płciowych jest istotnie wyższe zarówno dla dawki mniejszej (RR = 17,09 [95% CI: 2,30; 126,85], NNH = 13 [95% CI: 9; 25], $p = 0,0055$), jak i większej (RR = 19,25 [95% CI: 2,61; 142,15], NNH = 12 [95% CI: 8; 21], $p = 0,0037$) w porównaniu do placebo – podczas, gdy w krótszym okresie leczenia różnice te były istotne tylko dla dawki 25 mg. Podobne wyniki odnotowano także w podgrupie samych kobiet. Dodatkowo w fazie wydłużonej próby odnotowano, że ryzyko wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych jest znamienne, o 60% mniejsze w grupie pacjentów stosujących do metforminy dodatkowo empagliflozynę w dawce 10 mg w porównaniu do chorych z grupy placebo, RR = 0,39 (95% CI: 0,17; 0,92), NNH = 20 (95% CI: 11; 169) $p = 0,0322$.

4.4.1. EMPA + PIO (\pm MET) vs PBO + PIO (\pm MET)

W próbie *EMPA-REG PIO* większość (95%) obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. W badaniu tym nie stwierdzono istotnych różnic między obiema dawkami empagliflozyny a placebo (wszystkie stosowane z pioglitazonem lub pioglitazonem i metforminą) w częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, AEs związanych z prowadzoną terapią, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia, a także ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych – wnioskiem to dotyczyło zarówno 24, jak i 76 tygodni obserwacji. Dla obu tych okresów leczenia odnotowano także, że ryzyko hiperglikemii było istotnie niższe podczas terapii empagliflozyną niż placebo, stosowanymi w skojarzeniu z pioglitazonem (odpowiednio: $RR_{EMPA\ 10\ mg} = 0,31$ [95% CI: 0,14; 0,66], NNT = 10 [95% CI: 6; 23], $p = 0,0024$ i $RR_{EMPA\ 25\ mg} = 0,15$ [95% CI: 0,05; 0,42], NNT = 8 [95% CI: 6; 14], $p = 0,0003$ oraz $RR_{EMPA\ 10\ mg} = 0,55$ [95% CI: 0,36; 0,84], NNT = 8 [95% CI: 5; 23], $p = 0,0051$ i $RR_{EMPA\ 25\ mg} = 0,46$ [95% CI: 0,30; 0,72], NNT = 7 [95% CI: 5; 14], $p = 0,0007$). Po 24 tygodniach terapii znamienne mniejszą liczbę przypadków nadciśnienia stwierdzono w grupie EMPA 25 mg (RR = 0,22 [95% CI: 0,05; 0,99], NNT = 24 [95% CI: 13; 233], $p = 0,0492$), a po 76 tygodniach leczenia już w obu analizowanych dawkach empagliflozyny względem placebo (RR = 0,38 [95% CI: 0,15; 0,93], NNT = 17 [95% CI: 9; 140], $p = 0,0353$ dla dawki 10 mg i RR = 0,18 (95% CI: 0,05; 0,62), NNT = 13 (95% CI: 8; 34), $p = 0,0063$ dla dawki 25 mg). Z kolei istotnie częściej w grupie empagliflozyny w dawce 10 mg występowały: zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych (RR = 3,50 [95% CI: 1,18; 10,41], NNH = 17 [95% CI: 10; 84], $p = 0,0243$ dla 24 tygodni i RR = 3,40 [95% CI: 1,28; 9,00], NNH = 14 (95% CI: 8; 52), $p = 0,0137$ dla 76 tygodni) oraz zaburzenia smaku, ale już tylko w 76. tygodniu badania (RR = 5,00 [95% CI: 1,11; 22,47], NNH = 21 (95% CI: 12; 119), $p = 0,0358$). W przy-

padku pozostałych zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w żadnym z analizowanych okresów obserwacji.

Autorzy próby podali także, że zarówno w fazie podstawowej, jak i wydłużonej stwierdzili niewielki wzrost wartości hematokrytu oraz niewielkie zmniejszenie stężenia kwasu moczowego u chorych przyjmujących empagliflozynę (w fazie podstawowej odnotowano także niewielką redukcję wartości eGFR). Nie zaobserwowano klinicznie znamienych zmian w stężeniu elektrolitów w żadnej z analizowanych grup. Odnotowano wzrost stężenia cholesterolu HDL u chorych otrzymujących empagliflozynę w porównaniu do pacjentów z grupy placebo – istotnych różnic nie stwierdzono w przypadku cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów.

Szczegółowe informacje o częstości występowania poszczególnych AEs (autorzy zaprezentowali w publikacji zdarzenia występujące u więcej niż 5% chorych w którejkolwiek z analizowanej interwencji) przedstawia poniższa tabela – pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki znamienne.

Tabela 111. Ocena bezpieczeństwa; badanie EMPA-REG PIO.

Działanie niepożądane	EMPA		PBO	EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg	25 mg		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Faza podstawowa (odpowiednio N = 165 vs N = 168 vs N = 165)							
≥ 1 AEs	111 (67,3%)	120 (71,4%)	120 (72,7%)	0,93 (0,80; 1,07) p = 0,2806	-0,05 (-0,15; 0,04) p = 0,2788	0,98 (0,86; 1,12) p = 0,7917	-0,01 (-0,11; 0,08) p = 0,7916
≥ 1 AEs związane z leczeniem	24 (14,5%)	31 (18,5%)	31 (18,8%)	0,77 (0,48; 1,26) p = 0,3033	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3004	0,98 (0,63; 1,54) p = 0,9373	0,00 (-0,09; 0,08) p = 0,9373
AEs prowadzące do przerwania leczenia	2 (1,2%)	5‡ (3,0%)	4‡ (2,4%)	0,50 (0,09; 2,69) p = 0,4197	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4094	1,23 (0,34; 4,49) p = 0,7566	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7559
≥ 1 ciężkie AEs	7 (4,2%)	6 (3,6%)	7 (4,2%)	1,00 (0,36; 2,79) p = 1,0000	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000	0,84 (0,29; 2,45) p = 0,7523	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7521
Zgony	0 (0%)	2^ (1,2%)	1 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4752	1,96 (0,18; 21,45) p = 0,5799	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5712
Zakażenie dróg moczowych	24 (14,5%)	18 (10,7%)	18 (10,9%)	1,33 (0,75; 2,36) p = 0,3241	0,04 (-0,04; 0,11) p = 0,3209	0,98 (0,53; 1,82) p = 0,9544	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,9544
Hiperglikemia	8 (4,8%)	4 (2,4%)	26 (15,8%)	0,31 (0,14; 0,66) NNT = 10 (6; 23) p = 0,0024	-0,11 (-0,17; -0,04) p = 0,0009	0,15 (0,05; 0,42) NNT = 8 (6; 14) p = 0,0003	-0,13 (-0,19; -0,07) p < 0,0001
Dyslipidemia	18 (10,9%)	12 (7,1%)	17 (10,3%)	1,06 (0,57; 1,98) p = 0,8581	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,8581	0,69 (0,34; 1,41) p = 0,3099	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3065
Nadciśnienie tętnicze	3 (1,8%)	2 (1,2%)	9 (5,5%)	0,33 (0,09; 1,21) p = 0,0947	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0763	0,22 (0,05; 0,99) NNT = 24 (13; 233) p = 0,0492	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0293
Obrzęki obwodowe	0 (0,0%)	1 (0,6%*)	2 (1,2%*)	0,20 (0,01; 4,13) p = 0,2976	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2423	0,49 (0,04; 5,36) p = 0,5599	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,5524
Zastoinowa niewydolność serca	1 (0,6%*)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,11) p = 0,5001	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4752	NS	NS
Hipoglikemia potwierdzona [‡]	2 (1,2%)	4 (2,4%)	3 (1,8%)	0,67 (0,11; 3,94) p = 0,6546	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6521	1,31 (0,30; 5,76) p = 0,7213	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7200

Działanie niepożądane	EMPA		PBO	EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO		
	10 mg	25 mg		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	
Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych ^a	Ogółem	28 (17,0)	20 (11,9%)	27 (16,4%)	1,04 (0,64; 1,68) p = 0,8826	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,8826	0,73 (0,43; 1,24) p = 0,2455	-0,04 (-0,12; 0,03) p = 0,2422
	mężczyźni (83 vs 85 vs 73)	3 (3,6%)	2 (2,4%)	6 (8,2%)	0,44 (0,11; 1,70) p = 0,2329	-0,05 (-0,12; 0,03) p = 0,2271	0,29 (0,06; 1,38) p = 0,1183	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,1042
	kobiety (82 vs 83 vs 92)	25 (30,5%)	18 (21,7%)	21 (22,8%)	1,34 (0,81; 2,20) p = 0,2547	0,08 (-0,05; 0,21) p = 0,2534	0,95 (0,55; 1,66) p = 0,8566	-0,01 (-0,13; 0,11) p = 0,8563
Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych ^b	Ogółem	14 (8,5%)	6 (3,6%)	4 (2,4%)	3,50 (1,18; 10,41) NNH = 17 (10; 84) p = 0,0243	0,06 (0,01; 0,11) p = 0,0144	1,47 (0,42; 5,13) p = 0,5425	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5388
	mężczyźni (83 vs 85 vs 73)	6 (7,2%)	1 (1,2%)	1 (1,4%)	5,28 (0,65; 42,82) p = 0,1194	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0630	0,86 (0,05; 13,49) p = 0,9138	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,9142
	kobiety (82 vs 83 vs 92)	8 (9,8%)	5 (6,0%)	3 (3,3%)	2,99 (0,82; 10,90) p = 0,0967	0,06 (-0,01; 0,14) p = 0,0844	1,85 (0,46; 7,49) p = 0,3903	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,3881
Złamania kości	2 (1,2)	1 (0,6%)	4 (2,4%)	0,50 (0,09; 2,69) p = 0,4197	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4094	0,25 (0,03; 2,17) p = 0,2069	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1711	
Faza wydłużona (odpowiednio N = 165 vs N = 168 vs N = 165)								
≥ 1 AEs	126 (76,4%)	138 (82,1%)	136 (82,4%)	0,93 (0,83; 1,03) p = 0,1748	-0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,1723	1,00 (0,90; 1,10) p = 0,9464	0,00 (-0,08; 0,08) p = 0,9464	
≥ 1 AEs związane z leczeniem	33 (20,0%)	39 (23,2%)	41 (24,8%)	0,80 (0,54; 1,21) p = 0,2928	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,2902	0,93 (0,64; 1,37) p = 0,7272	-0,02 (-0,11; 0,08) p = 0,7271	
AEs prowadzące do przerwania leczenia	5 (3,0%)	8 (4,8%)	7 (4,2%)	0,71 (0,23; 2,20) p = 0,5585	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5562	1,12 (0,42; 3,02) p = 0,8194	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,8191	
≥ 1 poważne AEs	6 (3,6%)	8 (4,8%)	14 (8,5%)	0,43 (0,17; 1,09) p = 0,0747	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0636	0,56 (0,24; 1,30) p = 0,1786	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1713	
≥ 1 ciężkie AEs	13 (7,9%)	15 (8,9%)	11 (6,7%)	1,18 (0,55; 2,56) p = 0,6720	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6715	1,34 (0,63; 2,83) p = 0,4439	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4408	
Zgony ^t	1 (0,6%)	3 (1,8%)	1 (0,6%)	1,00 (0,06; 15,85) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	2,95 (0,31; 28,04) p = 0,3472	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3203	

Działanie niepożądane	EMPA		PBO	EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg	25 mg		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Hiperglikemia	27 (16,4%)	23 (13,7%)	49 (29,7%)	0,55 (0,36; 0,84) NNT = 8 (5; 23) p = 0,0051	-0,13 (-0,22; -0,04) p = 0,0036	0,46 (0,30; 0,72) NNT = 7 (5; 14) p = 0,0007	-0,16 (-0,25; -0,07) p = 0,0003
Zakażenie dróg moczowych	29 (17,6%)	33 (19,65)	34 (20,6%)	0,85 (0,55; 1,33) p = 0,4845	-0,03 (-0,12; 0,05) p = 0,4834	0,95 (0,62; 1,46) p = 0,8265	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,8265
Dyslipidemia	23 (13,9%)	21 (12,5%)	26 (15,8%)	0,88 (0,53; 1,48) p = 0,6427	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,6422	0,79 (0,47; 1,35) p = 0,3948	-0,03 (-0,11; 0,04) p = 0,3932
Zakażenia górnych dróg oddechowych	9 (5,5%)	15 (8,9%)	11 (6,7%)	0,82 (0,35; 1,92) p = 0,6452	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6444	1,34 (0,63; 2,83) p = 0,4439	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4408
Anemia	7 (4,2%)	11 (6,5%)	13 (7,9%)	0,54 (0,22; 1,32) p = 0,1743	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1651	0,83 (0,38; 1,80) p = 0,6392	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6388
Ból głowy	10 (6,1%)	13 (7,7%)	8 (4,8%)	1,25 (0,51; 3,09) p = 0,6286	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6277	1,60 (0,68; 3,75) p = 0,2834	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2763
Ból stawów	11 (6,7%)	10 (6,0%)	9 (5,5%)	1,22 (0,52; 2,87) p = 0,6452	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6444	1,09 (0,46; 2,62) p = 0,8448	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8447
Zapalenia śluzówki nosa i gardła	10 (6,1%)	9 (5,4%)	7 (4,2%)	1,43 (0,56; 3,66) p = 0,4578	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4546	1,26 (0,48; 3,31) p = 0,6353	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,6339
Zawroty głowy	6 (3,6%)	14 (8,3%)	6 (3,6%)	1,00 (0,33; 3,04) p = 1,0000	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000	2,29 (0,90; 5,82) p = 0,0811	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0690
Ból pleców	10 (6,1%)	7 (4,2%)	9 (5,5%)	1,11 (0,46; 2,66) p = 0,8133	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,8132	0,76 (0,29; 2,00) p = 0,5840	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5830
Nadciśnienie tętnicze	6 (3,6%)	3 (1,8%)	16 (9,7%)	0,38 (0,15; 0,93) NNT = 17 (9; 140) p = 0,0353	-0,06 (-0,11; -0,01) p = 0,0262	0,18 (0,05; 0,62) NNT = 13 (8; 34) p = 0,0063	-0,08 (-0,13; -0,03) p = 0,0017
Hipercholesterolemia	9 (5,5%)	7 (4,2%)	3 (1,8%)	3,00 (0,83; 10,88) p = 0,0947	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0763	2,29 (0,60; 8,71) p = 0,2235	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2067
Zaburzenia smaku	10 (6,15)	4 (2,4%)	2 (1,2%)	5,00 (1,11; 22,47) NNH = 21 (12; 119) p = 0,0358	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0177	1,96 (0,36; 10,58) p = 0,4319	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4209

Działanie niepożądane	EMPA		PBO	EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg	25 mg		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Potwierdzona hipoglikemia	3 (1,8%)	5 (3,0%) ^Δ	7 (4,2%) ^Δ	0,43 (0,11; 1,63) p = 0,2136	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1978	0,70 (0,23; 2,17) p = 0,5377	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5357
Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych [†]							
Ogółem	37 (22,4%)	37 (22,05)	44 (26,7%)	0,84 (0,57; 1,23) p = 0,3718	-0,04 (-0,14; 0,05) p = 0,3700	0,83 (0,56; 1,21) p = 0,3248	-0,05 (-0,14; 0,05) p = 0,3231
mężczyźni (83 vs 85 vs 73)	7 (8,45)	6 (7,1%)	6 (8,2%)	1,03 (0,36; 2,91) p = 0,9614	0,00 (-0,08; 0,09) p = 0,9614	0,86 (0,29; 2,55) p = 0,7839	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,7848
kobiety (82 vs 83 vs 92)	30 (36,6%)	31 (37,3%)	38 (41,3%)	0,89 (0,61; 1,29) p = 0,5259	-0,05 (-0,19; 0,10) p = 0,5232	0,90 (0,62; 1,31) p = 0,5940	-0,04 (-0,18; 0,11) p = 0,5923
Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych [‡]							
Ogółem	17 (10,3%)	7 (4,2%)	5 (3,0%)	3,40 (1,28; 9,00) NNH = 14 (8; 52) p = 0,0137	0,07 (0,02; 0,13) p = 0,0074	1,38 (0,45; 4,25) p = 0,5798	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5773
mężczyźni (83 vs 85 vs 73)	7 (8,4%)	1 (1,2%)	1 (1,4%)	6,16 (0,78; 48,87) p = 0,0855	0,07 (0,01; 0,14) p = 0,0344	0,86 (0,05; 13,49) p = 0,9138	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,9142
kobiety (82 vs 83 vs 92)	10 (12,2%)	6 (7,2%)	4 (4,3%)	2,80 (0,91; 8,60) p = 0,0713	0,08 (0,00; 0,16) p = 0,0613	1,66 (0,49; 5,69) p = 0,4178	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4170
Zdarzenia związane z niedoborami płynowymi	0 (0%)	2 (1,2%)	0 (0%)	NS	NS	4,91 (0,24; 101,53) p = 0,3031	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2438

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] nagłe zatrzymanie krążenia i pęknięcie przełyku, niezwiązane ze stosowanym leczeniem;

[¥] żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia, ani nie wymagało zewnętrznej pomocy;

[‡] w tym jedno poważne;

^α 97% łagodnych i umiarkowanych (po jednym chorych z grupy placebo i EMPA 10 miało zdarzenie poważne, które doprowadziło do przerwania leczenia); z powodu tego typu zdarzeń odpowiednie leczenie wdrożono u 71% pacjentów (w tym jedna hospitalizacja) w grupie EMPA 10 mg, u 70% chorych w grupie EMPA 25 mg oraz 59% pacjentów z grupy placebo;

^β większość łagodnych i umiarkowanych – żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia; u wszystkich chorych z takimi rodzajami zdarzeń wdrożono odpowiednią terapię;

^π w grupie EMPA 10 mg zawał mięśnia sercowego (uznany za niezwiązany z prowadzonym leczeniem), w grupie EMPA 25 mg (udar mózgu, nagłe zatrzymanie krążenia i pęknięcie przełyku; żadne niezwiązane z prowadzonym leczeniem) oraz w grupie placebo dolno-boczne niedokrwienia mięśnia sercowego;

^Δ u jednego chorego wymagała zewnętrznej pomocy;

[†] wszystkie łagodne i umiarkowane, z wyjątkiem jednego w grupie EMPA 10 mg;

^ε wszystkie łagodne i umiarkowane.

4.4.2. EMPA + LIN + MET vs PBO + LIN + MET

W próbie *Søfteland 2016* większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Dla większości odnotowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyko ich występowania między analizowanymi grupami. Tylko w przypadku większej dawki analizowanego leku stwierdzono, że ryzyko jakichkolwiek AEs jest o 24% niższe niż w grupie placebo, RR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,95), NNT = 7 (95% CI: 4; 28), p = 0,0149. Autorzy badania podali, że w grupach empagliflozyny w odniesieniu do placebo stwierdzono wzrost wartości hematokrytu i spadek stężenia kwasu moczowego. Zmiany wartości eGFR były niewielkie i podobne między grupami. Nie zaobserwowano klinicznie znamienych zmian w stężeniu elektrolitów w żadnej z analizowanych grup. Stwierdzono niewielki wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL oraz LDL w grupach empagliflozyny w porównaniu do placebo – takich różnic nie odnotowano w przypadku trójglicerydów. W badaniu nie odnotowano przypadków zapalenia trzustki i cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Informacje o liczbie i odsetku chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi zamieszczono w poniższej tabeli (autorzy badania podali w publikacji informacje o AEs występujących u $\geq 5\%$ chorych w jednej z analizowanych grup). Różnice znamienne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 112. Ocena bezpieczeństwa; badanie Søfteland 2016.

Działanie niepożądane	EMPA		PBO	EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg	25 mg		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
N = 112 vs N = 110 vs N = 110							
≥ 1 AEs	62 (55,4%)	57 (51,8%)	75 (68,2%)	0,81 (0,66; 1,00) p = 0,0514	-0,13 (-0,25; 0,00) p = 0,0473	0,76 (0,61; 0,95) NNT = 7 (4; 28) p = 0,0149	-0,16 (-0,29; -0,04) p = 0,0120
≥ 1 AEs związane z leczeniem	8 (7,1%)	12 (10,9%)	6 (5,5%)	1,31 (0,47; 3,65) p = 0,6062	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,6042	2,00 (0,78; 5,14) p = 0,1500	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1380
AEs prowadzące do przerwania leczenia	2 (1,8%)	0 (0,0%)	2 (1,8%)	0,98 (0,14; 6,85) p = 0,9855	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,9855	0,20 (0,01; 4,12) p = 0,2970	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2393
≥ 1 poważne AEs	4 (3,6%)	1 (0,9%)	3 (2,7%)	1,31 (0,30; 5,72) p = 0,7199	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7186	0,33 (0,04; 3,16) p = 0,3381	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3117
≥ 1 ciężkie AEs	5 (4,5%)	4 (3,6%)	10 (9,1%)	0,49 (0,17; 1,39) p = 0,1805	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1691	0,40 (0,13; 1,24) p = 0,1117	-0,05 (-0,12; 0,01) p = 0,0954
Zgony	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS	NS	NS
Zapalenia śluzówki nosa i gardła	5 (4,5%)	4 (3,6%)	8 (7,3%)	0,61 (0,21; 1,82) p = 0,3784	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3730	0,50 (0,16; 1,61) p = 0,2459	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2335
Ból głowy	3 (2,7%)	2 (1,8%)	8 (7,3%)	0,37 (0,10; 1,35) p = 0,1323	-0,05 (-0,10; 0,01) p = 0,1142	0,25 (0,05; 1,15) p = 0,0751	-0,05 (-0,11; 0,00) p = 0,0501
Zakażenie dróg moczowych	8 (7,1%)	3 (2,7%)	7 (6,4%)	1,12 (0,42; 2,99) p = 0,8172	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,8170	0,43 (0,11; 1,61) p = 0,2106	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1937
Hiperglikemia	1 (0,9%)	1 (0,9%)	7 (6,4%)	0,14 (0,02; 1,12) p = 0,0641	-0,05 (-0,10; -0,01) p = 0,0281	0,14 (0,02; 1,14) p = 0,0665	-0,05 (-0,10; -0,01) p = 0,0289
Reakcje nadwrażliwości	3 (2,7%)	5 (4,5%)	2 (1,8%)	1,47 (0,25; 8,65) p = 0,6679	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6651	2,50 (0,50; 12,61) p = 0,2671	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2477
Zapalenie trzustki	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS	NS	NS
Kwasica ketonowa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS	NS	NS

Działanie niepożądane	EMPA		PBO	EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO		
	10 mg	25 mg		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	
Zwiększenie aktywności lipazy	4 (3,6%)	3 (2,7%)	6 (5,5%)	0,65 (0,19; 2,26) p = 0,5024	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,4991	0,50 (0,13; 1,95) p = 0,3180	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,3061	
Hipoglikemia ze stężeniem glukozy ≤ 3,9 mmol/l i/lub wymagająca zewnętrznej pomocy	0 (0,0%)	3 (2,7%)	1 (0,9%)	0,33 (0,01; 7,95) p = 0,4927	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4711	3,00 (0,32; 28,40) p = 0,3381	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3117	
Zdarzenia wymagające zewnętrznej pomocy	0 (0,0%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	NS	NS	3,00 (0,12; 72,85) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4730	
Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych	Ogółem	8 (7,1%)	4 (3,6%)	8 (7,3%)	0,98 (0,38; 2,52) p = 0,9702	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9702	0,50 (0,16; 1,61) p = 0,2459	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2335
	mężczyźni (66 vs 71 vs 60**)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	1 (1,6%)	0,30 (0,01; 7,31) p = 0,4626	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4577	0,85 (0,05; 13,22) p = 0,9045	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,9051
	kobiety (43 vs 39 vs 48**)	8 (17,4%)	3 (7,7%)	7 (14,3%)	1,28 (0,50; 3,22) p = 0,6067	0,04 (-0,11; 0,19) p = 0,6071	0,53 (0,15; 1,91) p = 0,3292	-0,07 (-0,20; 0,06) p = 0,2997
Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych	Ogółem	2 (1,8%)	5 (4,5%)	2 (1,8%)	0,98 (0,14; 6,85) p = 0,9855	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,9855	2,50 (0,50; 12,61) p = 0,2671	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2477
	mężczyźni (66 vs 71 vs 60**)	0 (0,0%)	3 (4,2%)	0 (0,0%)	NS	NS	5,93 (0,31; 112,57) p = 0,2359	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1292
	kobiety (43 vs 39 vs 48**)	2 (4,3%)	2 (5,1%)	2 (4,1%)	1,12 (0,16; 7,59) p = 0,9104	0,00 (-0,08; 0,09) p = 0,9106	1,23 (0,18; 8,34) p = 0,8316	0,01 (-0,08; 0,10) p = 0,8330

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** z uwagi brak informacji o liczebności grup dotyczących oceny bezpieczeństwa, przyjęto liczebności populacji FAS (ang. *full analysis set*) przedstawionej w tabeli z charakterystyką pacjentów.

4.4.3. EMPA vs PBO (monoterapia)

Informacje o ocenie bezpieczeństwa porównania empagliflozyny (w dawce 10 i 25 mg) z placebo (obu stosowanych bez dodatkowych leków) odnaleziono we wszystkich analizowanych próbach z taką interwencją. W próbie *EMPA-REG MONO* zaznaczono, że przedstawiono dane na temat AEs odnotowanych u $\geq 5\%$ chorych, a w badaniu *EMPA-REG DOSEJAPAN* u $> 2\%$ pacjentów, a w próbie *Ferrannini 2013* u $\geq 2\%$ chorych. Wskazać należy, że w badaniu *EMPA-REG MONO* w grupie placebo uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa jednego dodatkowego chorego niż wynika to z informacji przedstawionej na wykresie z przepływem w publikacji.

4.4.3.1. Przynajmniej jedno AE

Informacje o częstości zdarzeń niepożądanych przedstawiono w każdym z badań. W próbach *EMPA-REG MONO* i *EMPA-REG DOSEJAPAN* podano, że większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miało charakter łagodny lub umiarkowany, odpowiednio 95% i 99,5%. Szczegółowe informacje na temat liczby i odsetków chorych z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym przedstawia tabela poniżej.

Tabela 113. Przynajmniej jedno AE; badania *EMPA-REG MONO*, *EMPA-REG DOSEJAPAN* i *Ferrannini 2013*.

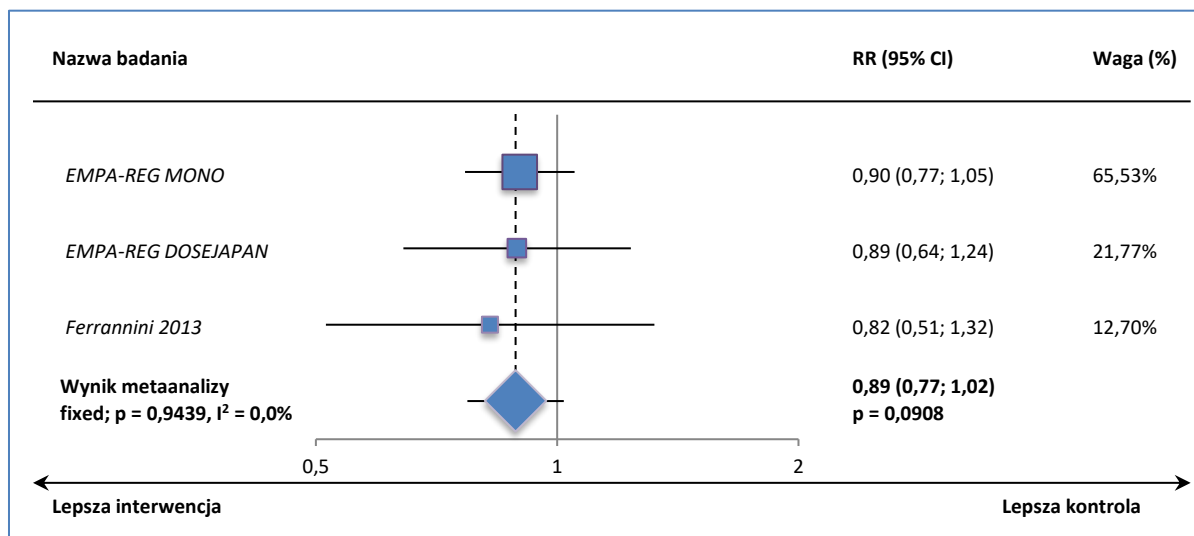
Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>EMPA-REG MONO</i>	224	123 (55%)	223	135 (61%)	229	140 (61%)	0,90 (0,77; 1,05) p = 0,1809	-0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,1787	0,99 (0,85; 1,15) p = 0,8965	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,8965
<i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i>	109	41 (37,6%)	109	40 (36,7%)	109	46 (42,2%)	0,89 (0,64; 1,24) p = 0,4900	-0,05 (-0,18; 0,08) p = 0,4888	0,87 (0,62; 1,21) p = 0,4068	-0,06 (-0,18; 0,07) p = 0,4050
<i>Ferrannini 2013</i>	81	22* (27%)	82	23* (28%)	82	27* (33%)	0,82 (0,51; 1,32) p = 0,4239	-0,06 (-0,20; 0,08) p = 0,4210	0,85 (0,54; 1,36) p = 0,4985	-0,05 (-0,19; 0,09) p = 0,4969

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

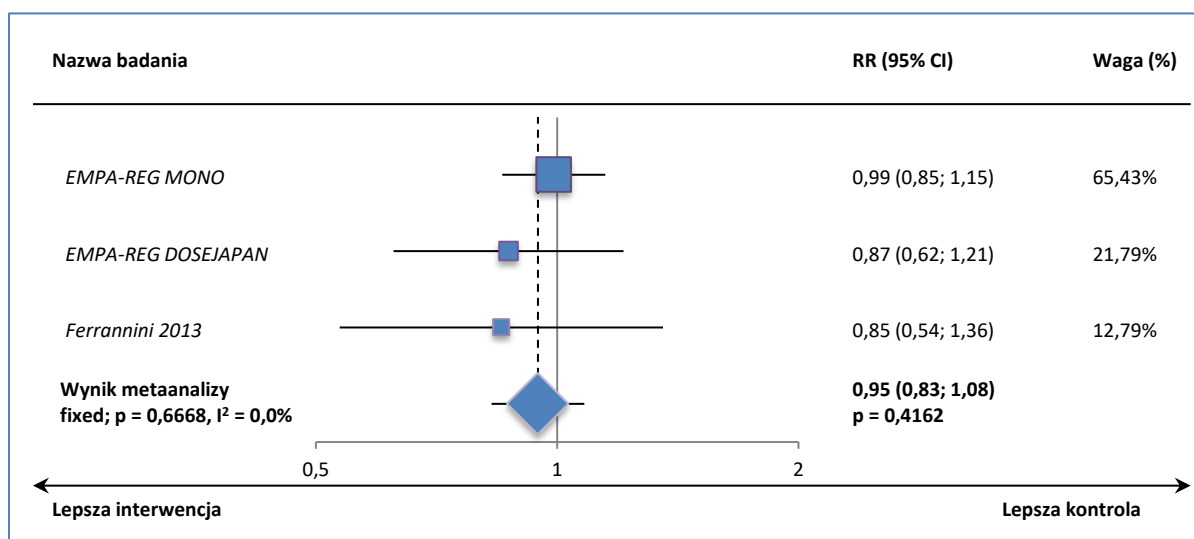
W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych między grupami empagliflozyny a placebo. W badaniach *EMPA-REG DOSEJAPAN* i *Ferrannini 2013* jakiegokolwiek AE odnotowano u około 40% i 30% pacjentów, podczas gdy w próbie *EMPA-REG MONO* u około 55-61% chorych.

Na brak istotnych różnic między empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg względem placebo wskazują również przeprowadzone metaanalizy, odpowiednio RR = 0,89 (95% CI: 0,77; 1,02), p = 0,0908 i RR = 0,95 (95% CI: 0,83; 1,08), p = 0,4162. Ich wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 34. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



Wykres 35. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



4.4.3.2. AEs prowadzące do przerwania leczenia

Powyższy punkt końcowy oceniono w próbach EMPA-REG MONO i EMPA-REG DOSEJAPAN.

Tabela 114. AEs prowadzące do przerwania leczenia; badania EMPA-REG MONO i EMPA-REG DOSEJAPAN.

Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	EMPA-REG MONO	224	2 (1%)	223	4 (2%)	229	8 (3%)	0,26 (0,05; 1,19)	-0,03 (-0,05; 0,00)	0,51 (0,16; 1,68)

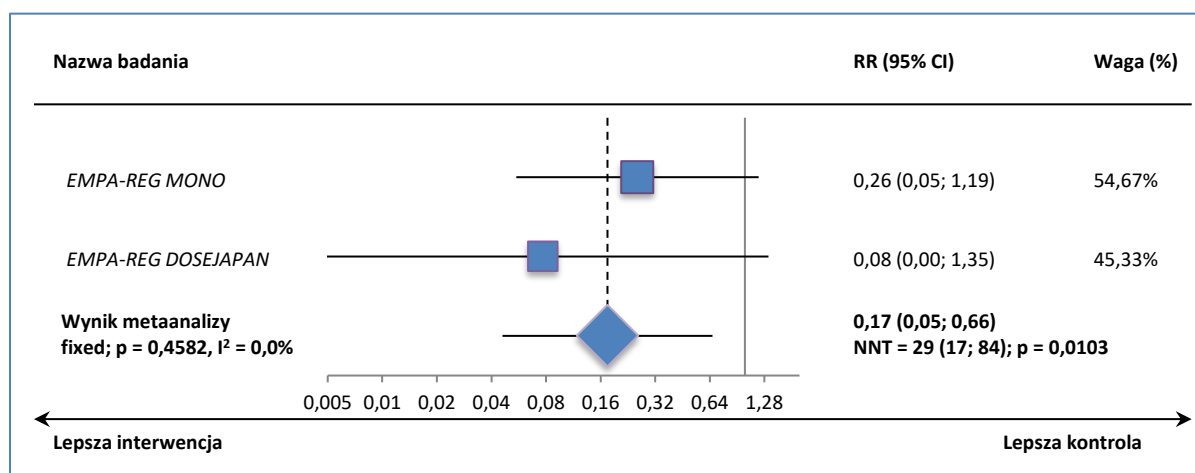
Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
								p = 0,0822	p = 0,0570	p = 0,2706
<i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i>	109	0 (0,0%)	109	3 (2,8%)	109	6 (5,5%)	0,08 (0,00; 1,35) p = 0,0792	-0,06 (-0,10; -0,01) p = 0,0185	0,50 (0,13; 1,95) p = 0,3179	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3060

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

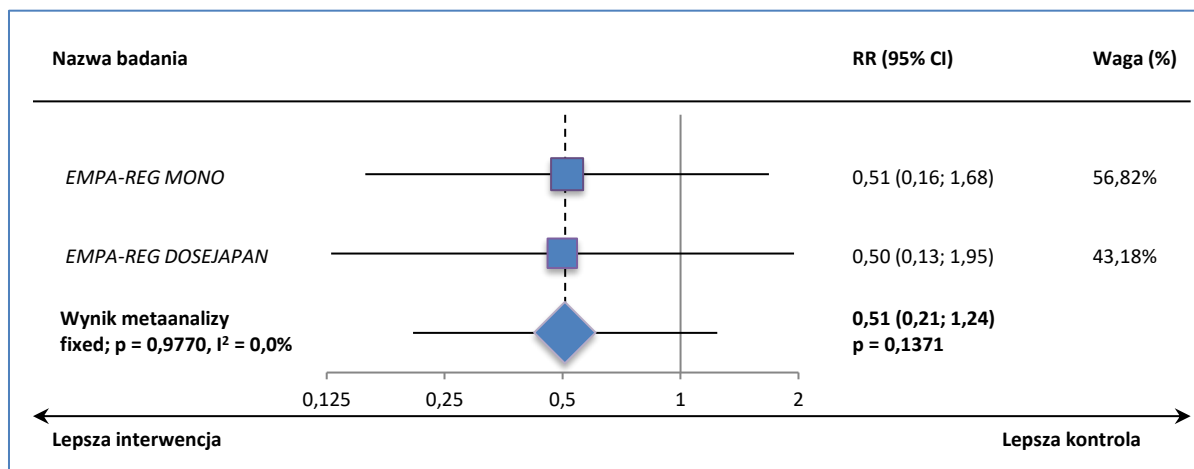
W żadnym z analizowanych badań AEs prowadzące do przerwania terapii nie wystąpiły u więcej niż 5,5% chorych. Różnice w odsetku chorych kończących leczenie z powodu AEs nie były znamienne w pojedynczych próbach.

Z kolei ilościowa synteza wyników obu badań wykazała, że ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych jest istotnie, o ponad 80% niższe dla EMPA 10 mg względem placebo, RR = 0,17 (95% CI: 0,05; 0,66), NNT = 29 (95% CI: 17; 84), p = 0,0103. Różnica między EMPA 25 mg a placebo nie była znamienna, RR = 0,51 (95% CI: 0,21; 1,24), p = 0,1371.

Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



Wykres 37. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



4.4.3.3. Poważne (severe) AEs

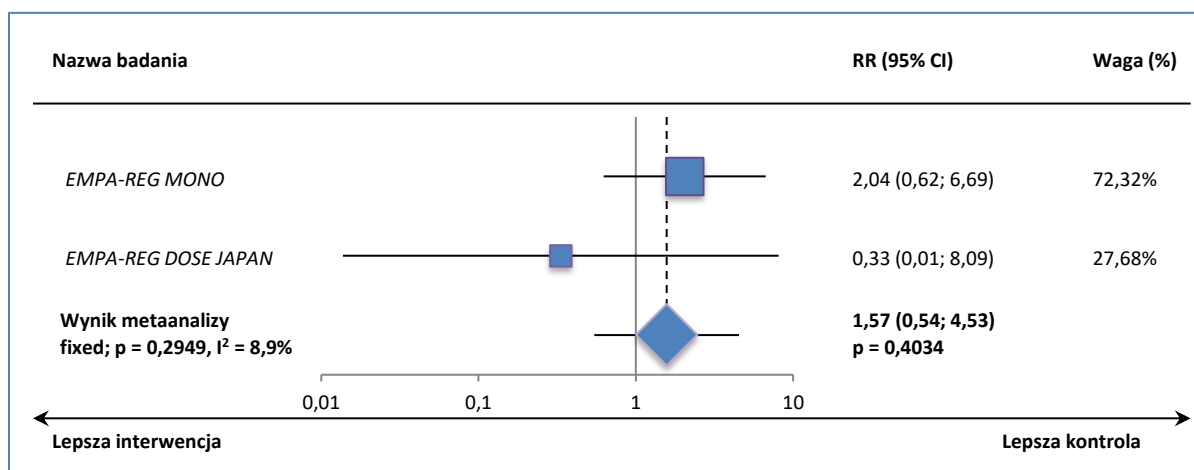
Informacje o tego rodzaju zdarzeniach niepożądanych przedstawiono w próbach *EMPA-REG MONO* i *EMPA-REG DOSEJAPAN* – informacje przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 115. Poważne AEs; badania *EMPA-REG MONO* i *EMPA-REG DOSEJAPAN*.

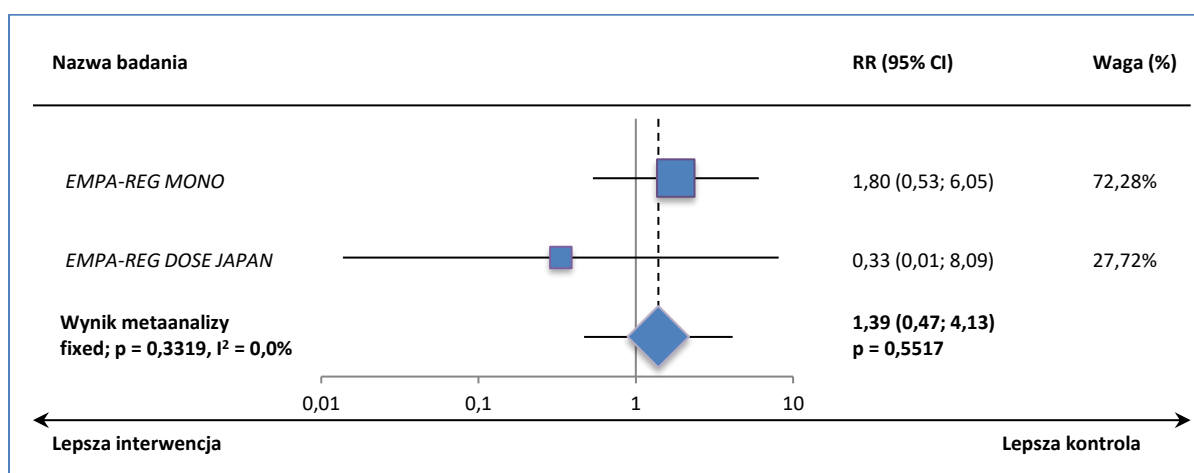
Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>EMPA-REG MONO</i>	224	8 (4%)	223	7 (3%)	229	4 (2%)	2,04 (0,62; 6,69) $p = 0,2372$	0,02 (-0,01; 0,05) $p = 0,2276$	1,80 (0,53; 6,05) $p = 0,3442$	0,01 (-0,01; 0,04) $p = 0,3381$
<i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i>	109	0 (0,0%)	109	0 (0,0%)	109	1 (0,9%)	0,33 (0,01; 8,09) $p = 0,4996$	-0,01 (-0,03; 0,02) $p = 0,4730$	0,33 (0,01; 8,09) $p = 0,4996$	-0,01 (-0,03; 0,02) $p = 0,4730$

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych. Wnioskowanie to potwierdziły przeprowadzone metaanalizy, których wyniki przedstawiono na poniższych wykresach. Zarówno porównanie empagliflozyny w dawce 10 mg, jak również empagliflozyny w dawce 25 mg z placebo nie przyniosło znamienych różnic, odpowiednio $RR = 1,57$ (95% CI: 0,54; 4,53), $p = 0,4034$ oraz $RR = 1,39$ (95% CI: 0,47; 4,13), $p = 0,5517$. W obu przypadkach obliczenia wykonano przy użyciu modelu efektów stałych, z uwagi na nieznamieną heterogeniczność analizowanych badań (odpowiednio $p = 0,2949$ oraz $p = 0,3319$).

Wykres 38. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych AEs; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



Wykres 39. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



4.4.3.4. Ciężkie (serious) AEs

Ciężkie zdarzenia niepożądane jako punkt końcowy oceniano we wszystkich analizowanych badaniach – szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 116. Ciężkie AEs; badania EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013.

Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
EMPA-REG MONO	224	8 [^] (4%)	223	5 (2%)	229	6 (3%)	1,36 (0,48; 3,87) $p = 0,5603$	0,01 (-0,02; 0,04) $p = 0,5591$	0,86 (0,26; 2,76) $p = 0,7945$	0,00 (-0,03; 0,02) $p = 0,7941$
EMPA-REG DOSEJAPAN	109	0 (0,0%)	109	3 (2,8%)	109	3 (2,8%)	0,14 (0,01; 2,73) $p = 0,1963$	-0,03 (-0,06; 0,01) $p = 0,1246$	1,00 (0,21; 4,85) $p = 1,0000$	0,00 (-0,04; 0,04) $p = 1,0000$

Badanie	EMPA				PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg		25 mg		N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	N	n (%)	N	n (%)						
Ferrannini 2013	81	0 (0,0%)	82	1 (1,2%*)†	82	0 (0,0%)	NS	NS	3,00 (0,12; 72,58) p = 0,4992	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4708

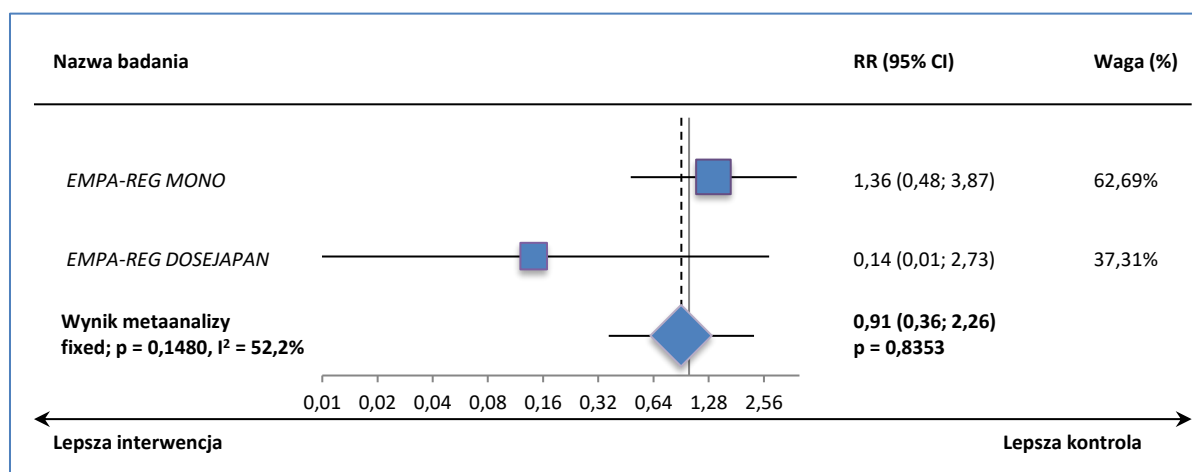
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w tym udar mózgu uznany za związany z leczeniem;

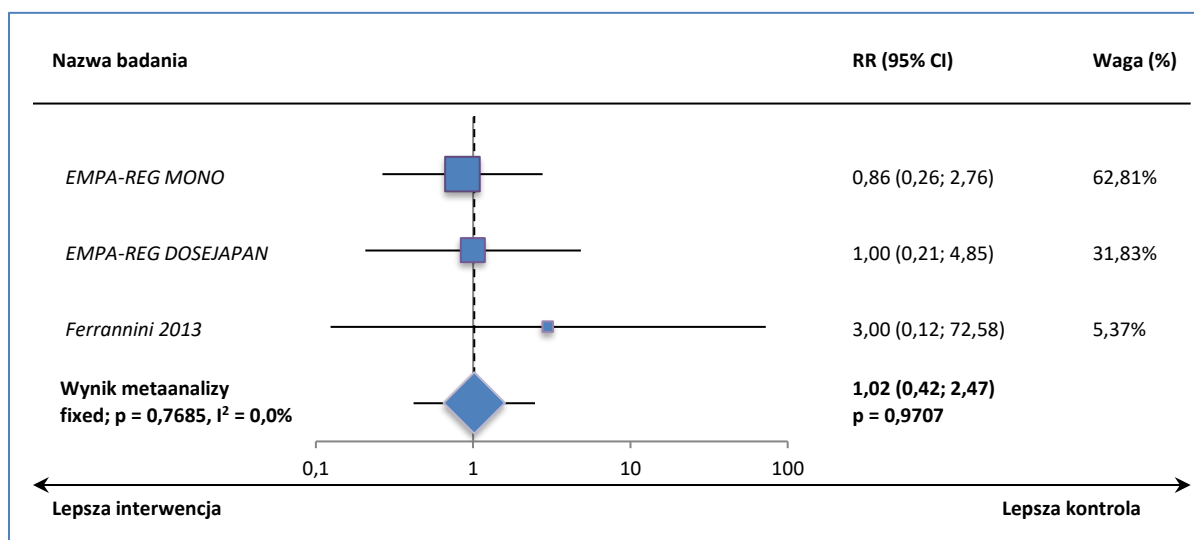
† uznany za niezwiązany z leczeniem (funkcjonalne zaburzenie jelit).

We wszystkich badaniach nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania ciężkich AEs. Brak znamienych różnic między empagliflozyną a kontrolą w częstości występowania takich AEs potwierdziły wyniki przeprowadzonych metaanaliz: RR = 0,91 (95% CI: 0,36; 2,26), p = 0,8353 dla EMPA 10 mg oraz: RR = 1,02 (95% CI: 0,42; 2,47), p = 0,9707 dla EMPA 25 mg. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, z uwagi na nieznamieną heterogeniczność danych (odpowiednio p = 0,1480 i p = 0,7685).

Wykres 40. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



Wykres 41. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



4.4.3.5. AEs związane z leczeniem

Informacje na temat chorych, u których występujące zdarzenia niepożądane oceniono jako związane z prowadzoną terapią przedstawiono w próbach *EMPA-REG MONO* i *EMPA-REG DOSEJAPAN*. Dane pozyskane z tych prób prezentuje tabela poniżej – pogrubiona czcionka oznacza wynik znamiennej statystycznie.

Tabela 117. AEs związane z leczeniem; badania *EMPA-REG MONO* i *EMPA-REG DOSEJAPAN*.

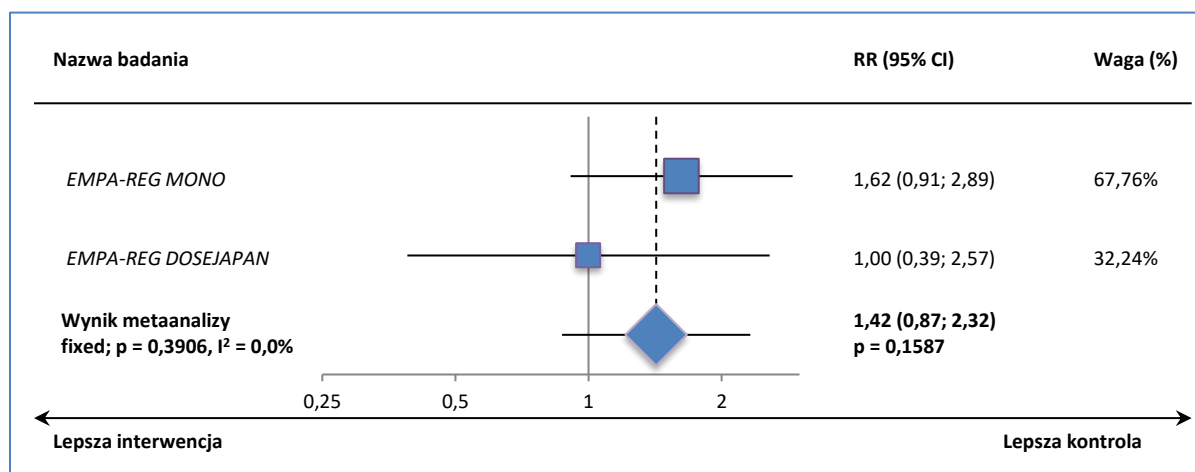
Badanie	EMPA		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO			
	10 mg N	25 mg n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*		
<i>EMPA-REG MONO</i>	224	27 (12%)	223	39 (17%)	229	17 (7%)	1,62 (0,91; 2,89) p = 0,1004	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,0959	2,36 (1,37; 4,04) NNH = 10 (7; 25) p = 0,0018	0,10 (0,04; 0,16) p = 0,0011
<i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i>	109	8 (7,3%)	109	12 (11,0%)	109	8 (7,3%)	1,00 (0,39; 2,57) p = 1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p = 1,0000	1,50 (0,64; 3,52) p = 0,3522	0,04 (-0,04; 0,11) p = 0,3470

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

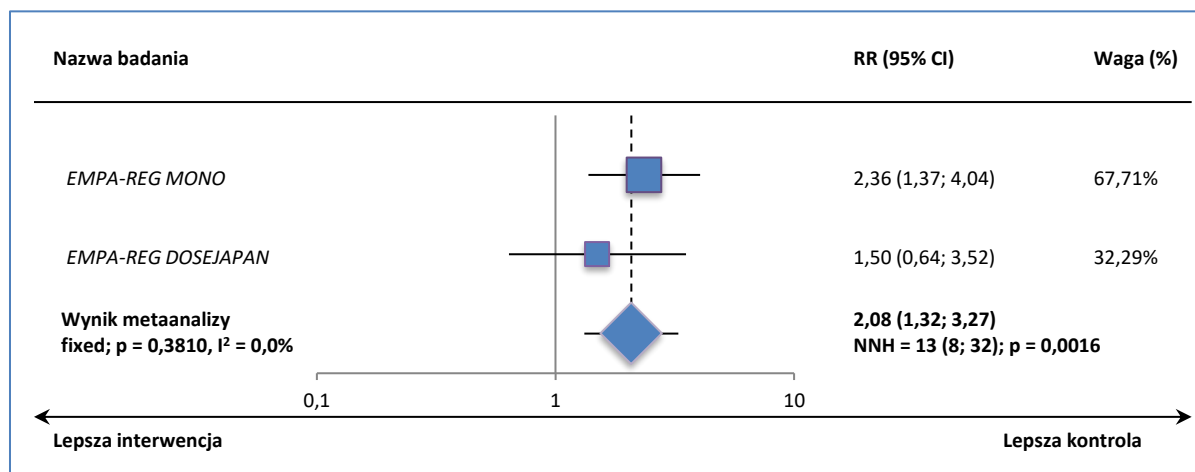
W grupach kontrolnych obu badań zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały u około 7% chorych. W grupach stosujących empagliflozynę częstość ta była nieco większa (7,3-17%). Tylko w przypadku porównania empagliflozyny w dawce 25 mg z placebo w badaniu *EMPA-REG MONO* odnotowane różnice były istotnie statystycznie, RR = 2,36 (95% CI: 1,37; 4,04), NNH = 10 (95% CI: 7; 25), p = 0,0018.

Potwierdza to metaanaliza danych z obu prób, w której ryzyko pojawienia się AEs związanych z terapią było około dwukrotnie większe w grupie EMPA 25 mg w porównaniu do placebo, RR = 2,08 (95% CI: 1,32; 3,27), NNH = 13 (95% CI: 8; 32), p = 0,0016. Dla mniejszej dawki empagliflozyny odnotowane różnice nie były znamienne, RR = 1,42 (95% CI: 0,87; 2,32), p = 0,1587.

Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



Wykres 43. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



4.4.3.6. Hipoglikemia

Powyższy punkt końcowy oceniono we wszystkich uwzględnionych badaniach – pozyskane dane przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 118. Hipoglikemia; badania EMPA-REG MONO i EMPA-REG DOSEJAPAN.

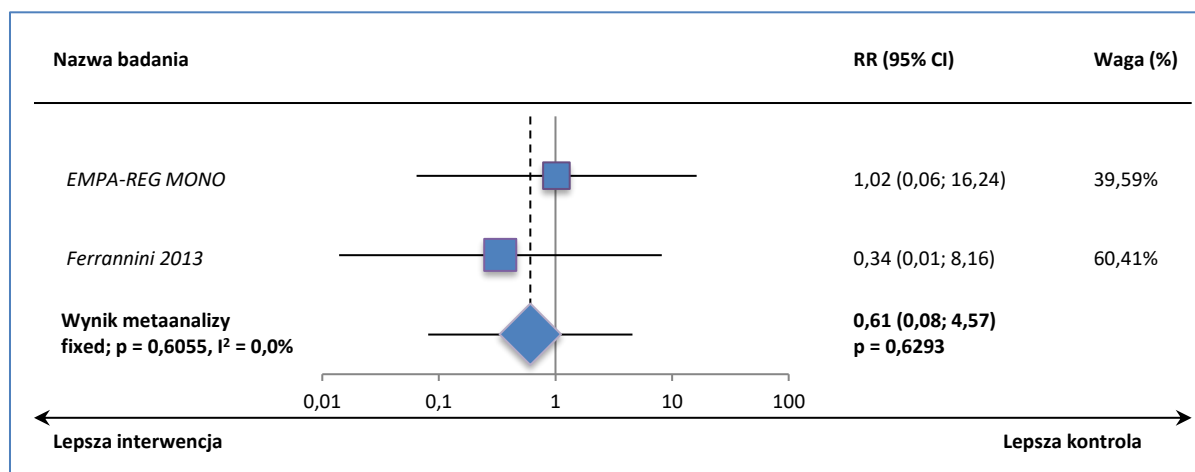
Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>EMPA-REG MONO</i> [^]	224	1 (< 1%)	223	1 (< 1%)	229	1 (< 1%)	1,02 (0,06; 16,24) p = 0,9875	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9875	1,03 (0,06; 16,32) p = 0,9850	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9850
<i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i> [^]	109	0 (0,0%)	109	1 (0,9%)	109	0 (0,0%)	NS	NS	3,00 (0,12; 72,84) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4730
<i>Ferrannini 2013</i>	81	0 (0,0%)	82	0 (0,0%)	82	1 (1,2%*)	0,34 (0,01; 8,16) p = 0,5039	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4722	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4992	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4708

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

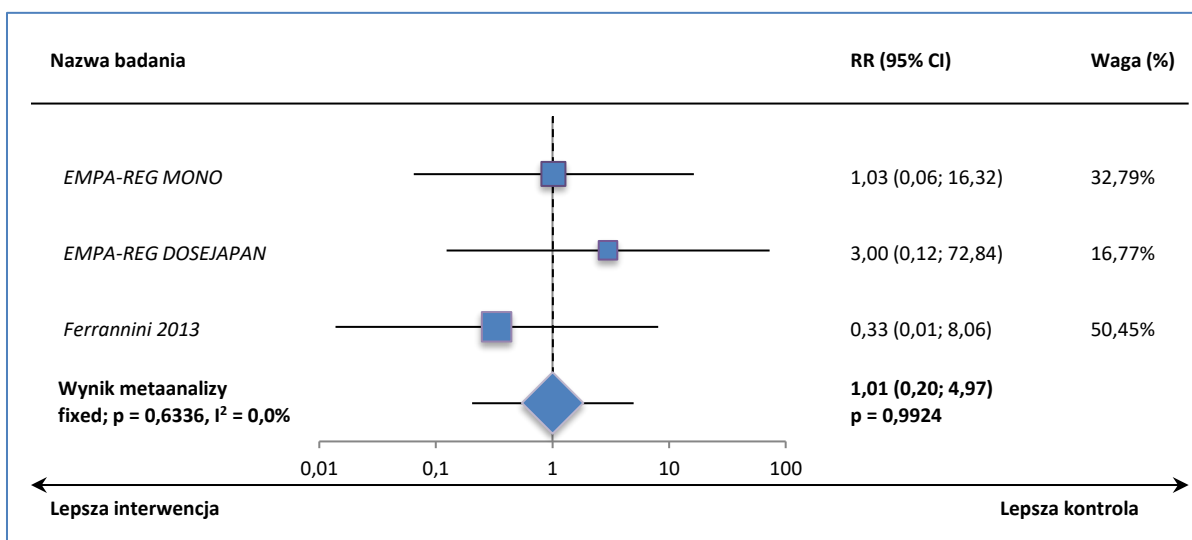
[^] hipoglikemia ze stężeniem glukozy $\leq 3,9$ mmol/l, żadne nie wymagało dodatkowej pomocy; w badaniu *EMPA-REG MONO* żadne nie prowadziło do przerwania leczenia.

Hipoglikemia ogółem występowała bardzo rzadko – w żadnej z prób odsetek chorych jej doświadczających nie przekroczył 1,2%. W żadnym z badań nie stwierdzono także istotnych różnic w częstości występowania hipoglikemii między obiema grupami empagliflozyny a placebo. Metaanalizy prób również wskazały na brak znamiennych różnic między interwencjami (EMPA 10 mg i 25 mg wobec placebo) w częstości występowania hipoglikemii: odpowiednio RR = 0,61 (95% CI: 0,08; 4,57), p = 0,6293 i RR = 1,01 (95% CI: 0,20; 4,97), p = 0,9924.

Wykres 44. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipoglikemii; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



Wykres 45. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipoglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



4.4.3.7. Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych

Ocenę zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych przeprowadzono we wszystkich opisywanych próbach. Dane z badań przedstawia tabela poniżej.

Tabela 119. Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych; badania EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013.

Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ogółem										
EMPA-REG MONO [^]	224	15 (7%)	223	12 [‡] (5%)	229	12 (5%)	1,28 (0,61; 2,67) p = 0,5140	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5131	1,03 (0,47; 2,24) p = 0,9467	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9467
EMPA-REG DOSEJAPAN ^{†#}	109	1 (0,9%)	109	1 (0,9%)	109	1 (0,9%)	1,00 (0,06; 15,79) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000	1,00 (0,06; 15,79) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Ferrannini 2013 [†]	81	1 (1,2%)	82	1 (1,2%)	82	1 (1,2%)	1,01 (0,06; 15,91) p = 0,9930	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9930	1,00 (0,06; 15,72) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Mężczyźni										
EMPA-REG MONO	142	3 (2%)	144	2 (1%)	124	3 (2%)	0,87 (0,18; 4,25) p = 0,8666	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8671	0,57 (0,10; 3,38) p = 0,5395	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5420
EMPA-REG DOSEJAPAN	77	1 (1,3%)	84	0 (0,0%)	80	1 (1,3%)	1,04 (0,07; 16,32) p = 0,9783	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,9783	0,32 (0,01; 7,69) p = 0,4805	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4654
Kobiety										
EMPA-REG MONO	82	12 (15%)	79	10 (13%)	105	9 (9%)	1,71 (0,76; 3,86) p = 0,1981	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,2032	1,48 (0,63; 3,46) p = 0,3697	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3776

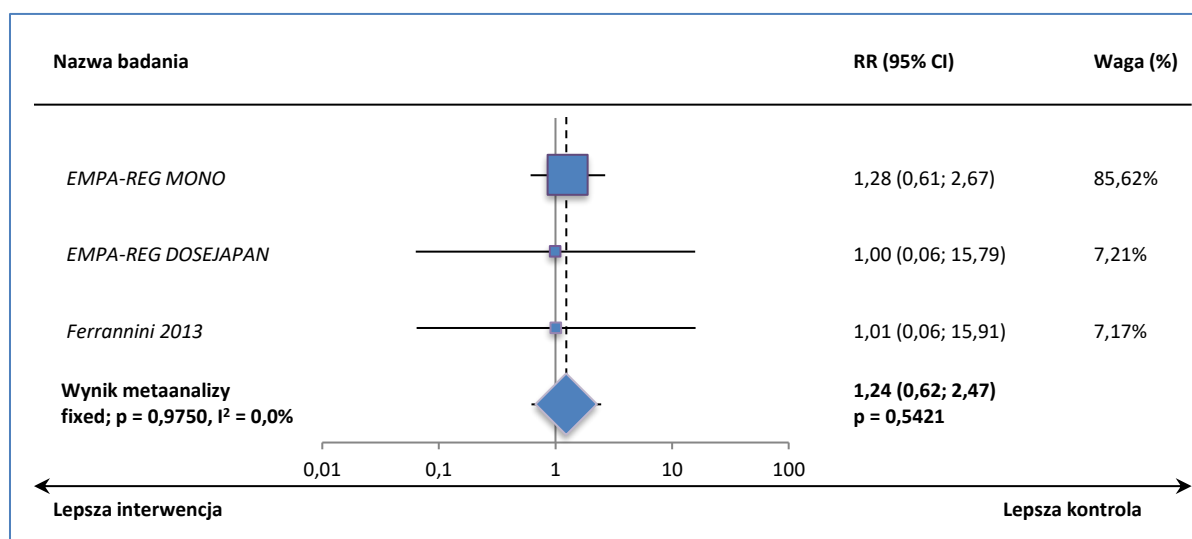
Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	EMPA-REG DOSEJAPAN	32*	0 (0,0%)	25*	1 (4,0%)	29*	0 (0,0%)	NS	NS	3,46 (0,15; 81,36) p = 0,4408

- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- ‡ u jednego chorego doprowadziły do przerwania leczenia;
- # łagodne w grupach EMPA i o umiarkowanym nasileniu w grupie placebo;
- ^ wszystkie łagodne lub o umiarkowanym nasileniu;
- † żadne ze zdarzeń nie doprowadziło do przedwczesnego przerwania leczenia.

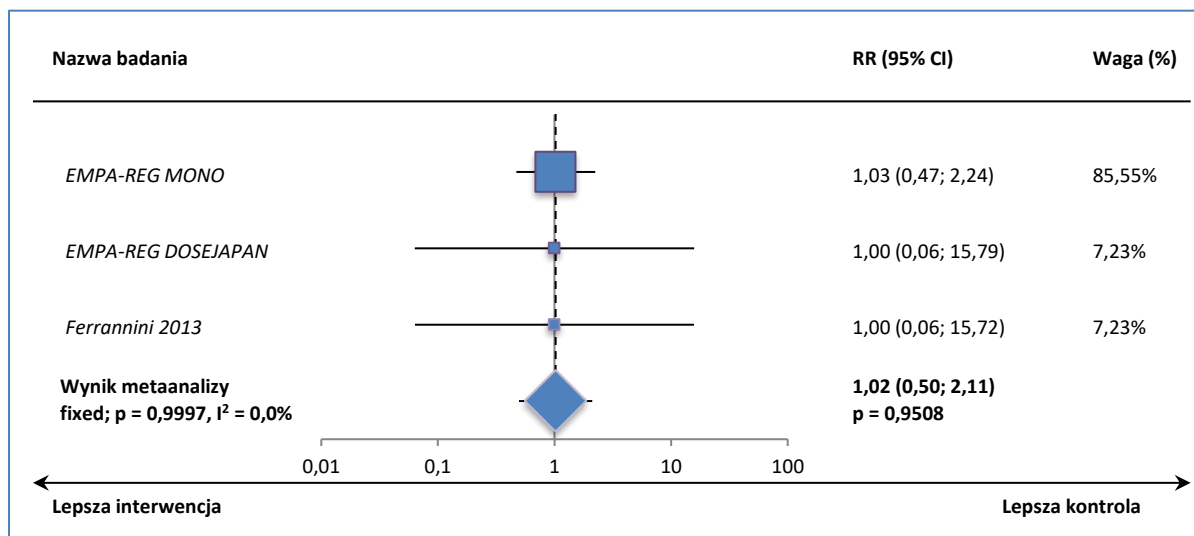
W badaniach *EMPA-REG DOSEJAPAN* i *Ferrannini 2013* częstość zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych nie przekroczyła 1,2%. Z kolei w próbie *EMPA-REG MONO* była ona większa (5-7%, w zależności od grupy, co mogło być spowodowane dwukrotnie dłuższym okresem obserwacji). W żadnym z badań różnice między wyróżnionymi grupami empagliflozyny a placebo nie były znamienne. Również w podgrupach z podziałem na płeć różnice między interwencjami nie były znamienne.

Wnioskowanie to potwierdziły przeprowadzone metaanalizy. Ryzyko względne występowania zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych dla dawki 10 mg EMPA względem placebo było nieistotne i wyniosło 1,24 (95% CI: 0,62; 2,47), p = 0,5421, a dla dawki 25 mg EMPA RR = 1,02 (95% CI: 0,50; 2,11), p = 0,9508. Na poniższych wykresach zilustrowano wyniki przeprowadzonych obliczeń.

Wykres 46. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



Wykres 47. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



4.4.3.8. Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych

Liczbę i odsetek chorych ze zdarzeniami związanymi z zakażeniami narządów płciowych z badań EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013 zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 120. Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych; badania EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013.

Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ogółem										
EMPA-REG MONO**	224	7 (3,%)	223	9 (4%)‡	229	0 (0%)	15,33 (0,88; 266,89) p = 0,0611	0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0114	19,51 (1,14; 333,20) NNH = 25 (15; 76) p = 0,0402	0,04 (0,01; 0,07) p = 0,0035
EMPA-REG DOSEJAPAN#	109	1 (0,9%)	109	0 (0,0%)	109	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 72,84) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4730	NS	NS
Ferrannini 2013^	81	3 (3,7%)	82	2 (2,4%)	82	0 (0,0%)	7,09 (0,37; 135,03) p = 0,1929	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1210	5,00 (0,24; 102,57) p = 0,2964	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2363
Mężczyźni										
EMPA-REG MONO	142	4 (3%)	144	2 (1%)	124	0 (0%)	7,87 (0,43; 144,69) p = 0,1650	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0719	4,31 (0,21; 88,94) p = 0,3441	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2548
EMPA-REG DOSEJAPAN	77	1 (1,3%)	84	0 (0,0%)	80	0 (0,0%)	3,12 (0,13; 75,33) p = 0,4844	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4661	NS	NS

Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Kobiety^^										
<i>EMPA-REG MONO</i>	82	3 (4%)	79	7 (9%)	105	0 (0%)	8,94 (0,47; 170,67) p = 0,1455	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1123	19,88 (1,15; 342,89) NNH = 12 (7; 43) p = 0,0397	0,09 (0,02; 0,15) p = 0,0077
<i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i>	32*	0 (0,0%)	25*	0 (0,0%)	29*	0 (0,0%)	NS	NS	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** u trzech pacjentów z grupy EMPA 25 mg o umiarkowanym nasileniu, pozostałe łagodne;

‡ u jednego chorego doprowadziły do zakończenia leczenia;

o łagodnym nasileniu;

^ żadne ze zdarzeń nie doprowadziło do przedwczesnego przerwania leczenia; wszystkie były łagodne; kandydoza narządów płciowych, zakażenia grzybicze sromu i pochwy oraz świąd sromu i pochwy były zdarzeniami, które wymagały interwencji terapeutycznej – dwa pierwsze ustąpiły przed zakończeniem badania;

^^ metaanaliza istotna statystycznie dla porównania EMPA 25 mg vs PBO: RR = 10,04 (95% CI: 1,33; 75,96), p = 0,0255.

Jedynie istotne statystycznie różnice między analizowanymi grupami stwierdzono w badaniu *EMPA-REG MONO* – ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych było blisko dwudziestokrotnie większe w grupie empagliflozyny w dawce 25 mg w porównaniu do placebo, RR = 19,51 (95% CI: 1,14; 333,20), NNH = 25 (95% CI: 15; 76), p = 0,0402. Podobny efekt w tej grupie odnotowano w analizie dla podgrupy kobiet. W przypadku pozostałych badań i porównań obserwowane różnice nie były znamienne.

Z kolei metaanalizy danych z uwzględnionych badań wykazały, że dla empagliflozyny zarówno dla dawki mniejszej, jak i większej, w odniesieniu do placebo ryzyko występowania zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych jest istotnie większe – odpowiednio $RR_{EMPA\ 10\ mg} = 8,44$ (95% CI: 1,56; 45,51), NNH = 38 (95% CI: 23; 109), p = 0,0131 i $RR_{EMPA\ 25\ mg} = 12,18$ (95% CI: 1,60; 92,58), NNH = 28 (95% CI: 17; 75), p = 0,0157.

Tabela 121. Zapalenie śluzówki nosa i gardła; badania EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013.

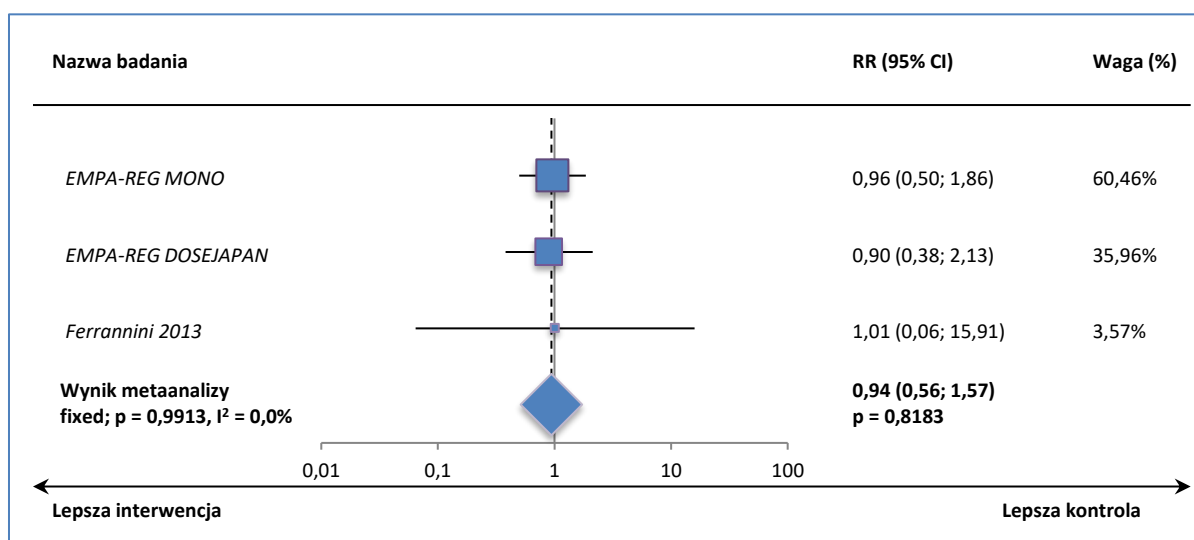
Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
EMPA-REG MONO	224	16 (7%)	223	11 (5%)	229	17 (7%)	0,96 (0,50; 1,86) p = 0,9085	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9085	0,66 (0,32; 1,39) p = 0,2761	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,2702
EMPA-REG DOSEJAPAN	109	9 (8,3%)	109	11 (10,1%)	109	10 (9,2%)	0,90 (0,38; 2,13) p = 0,8103	-0,01 (-0,08; 0,07) p = 0,8102	1,10 (0,49; 2,48) p = 0,8185	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,8184
Ferrannini 2013	81	1 (1,2%)	82	2 (2,4%)	82	1 (1,2%)	1,01 (0,06; 15,91) p = 0,9930	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9930	2,00 (0,18; 21,63) p = 0,5683	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5597

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

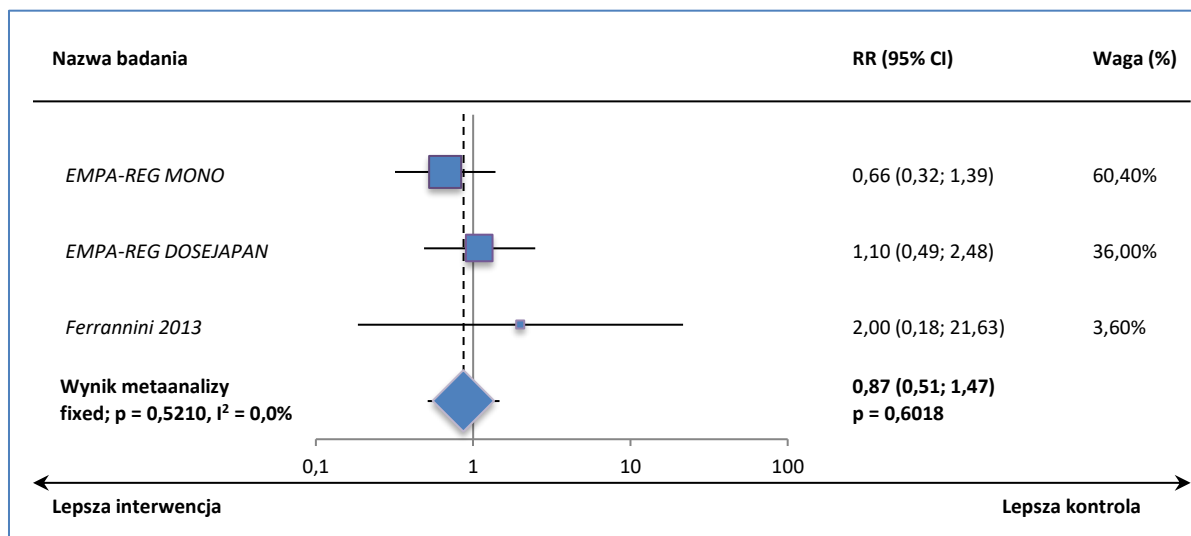
W żadnej z analizowanych prób nie stwierdzono istotnych różnic między poszczególnymi dawkami empagliflozyny a placebo w ryzyku występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła. W próbach EMPA-REG MONO i EMPA-REG DOSEJAPAN częstość tego AE mieściła się w przedziale 5-10,1% (w zależności od grupy), natomiast w próbie Ferrannini 2013 była niższa i nie przekroczyła 2,4%.

Przeprowadzone metaanalizy potwierdziły brak znamienych różnic w ryzyku występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła między empagliflozyną w dawce 10 i 25 mg, a placebo, odpowiednio RR = 0,94 (95% CI: 0,56; 1,57), p = 0,8183 i RR = 0,87 (95% CI: 0,51; 1,47), p = 0,6018. Wyniki obliczeń zilustrowano na wykresach poniżej.

Wykres 50. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



Wykres 51. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



4.4.3.10. Częstomocz

Ocenę częstomoczku jako zdarzenia niepożądanego przedstawiono w badaniach EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013. Dane zebrano w poniższej tabeli

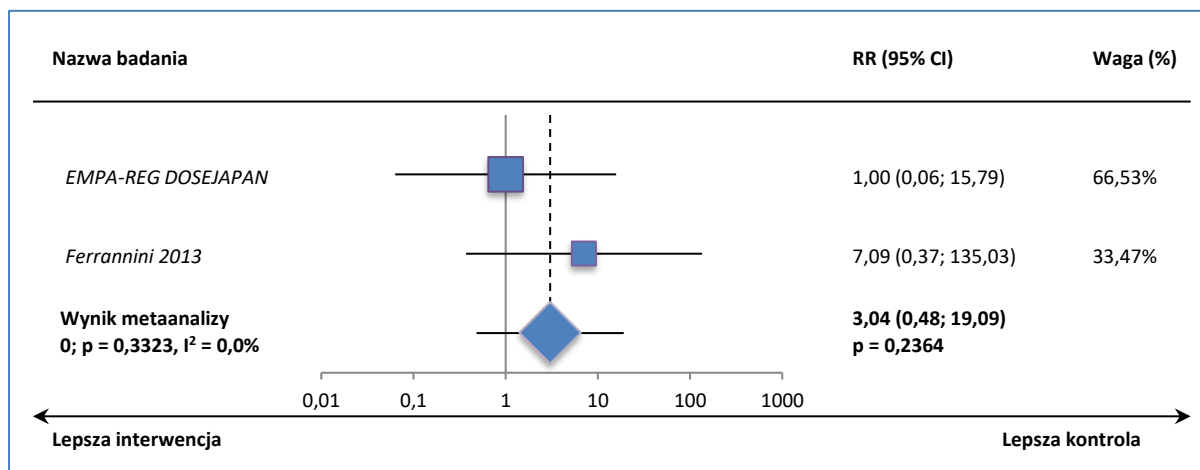
Tabela 122. Częstomocz; badania EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013.

Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
EMPA-REG DOSEJAPAN	109	1 (0,9%)	109	7 (6,4%)	109	1 (0,9%)	1,00 (0,06; 15,79) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000	7,00 (0,88; 55,94) p = 0,0665	0,06 (0,01; 0,10) p = 0,0289
Ferrannini 2013	81	3 (3,7%)	82	2 (2,4%)	82	0 (0,0%)	7,09 (0,37; 135,03) p = 0,1929	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1210	5,00 (0,24; 102,57) p = 0,2964	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2363

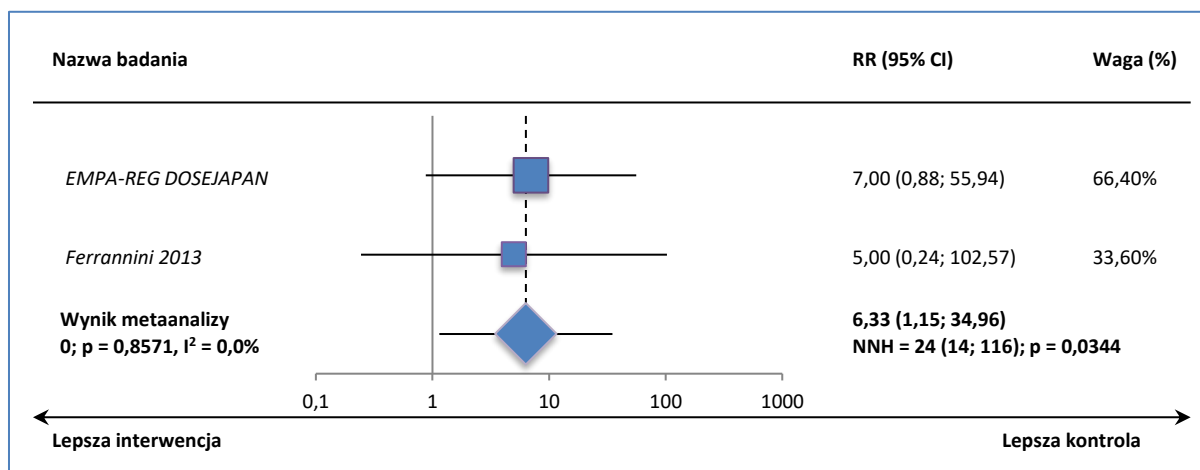
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnej z analizowanych prób nie odnotowano istotnych różnic między grupami empagliflozyny (10 lub 25 mg) a grupą kontrolną w częstości występowania częstomoczku. Wnioskowanie dla mniejszej z dawek empagliflozyny potwierdziło ryzyko względne otrzymane w wyniku metaanalizy, które wyniosło odpowiednio RR = 3,04 (95% CI: 0,48; 19,09), p = 0,2364. Z kolei dla większej dawki empagliflozyny ilościowa synteza wyników prób wykazała, że ryzyko względne występowania częstomoczku jest znacząco większe niż w grupie placebo, RR = 6,33 (95% CI: 1,15; 34,96), NNH = 24 (95% CI: 14; 116), p = 0,0344.

Wykres 52. Metaanaliza ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



Wykres 53. Metaanaliza ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



4.4.3.11. Hiperglikemia

Ocenę częstości występowania hiperglikemii przeprowadzono w dwóch próbach, *EMPA-REG MONO* i *Ferrannini 2013*. Liczby i odsetek chorych, u których wystąpiło analizowane zdarzenie przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 123. Hiperglikemia; badania *EMPA-REG MONO* i *Ferrannini 2013*.

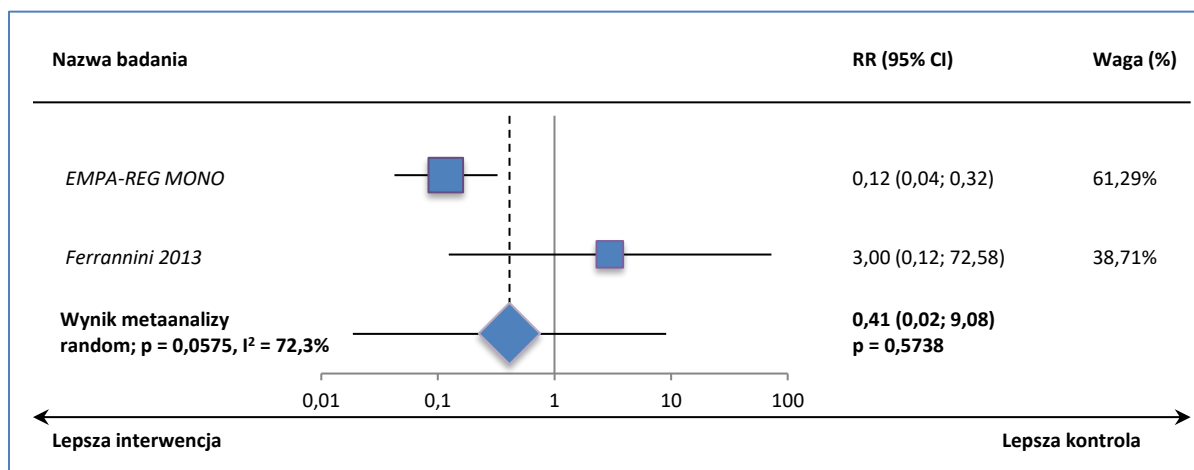
Badanie	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>EMPA-REG MONO</i>	224	5 (2%)	223	4 (2%)	229	35 (15%)	0,15 (0,06; 0,37) NNT = 8 (6; 13) p < 0,0001	-0,13 (-0,18; -0,08) p < 0,0001	0,12 (0,04; 0,32) NNT = 8 (6; 12) p < 0,0001	-0,13 (-0,18; -0,09) p < 0,0001
<i>Ferrannini 2013</i>	81	0 (0,0%)	82	1 (1,2%)	82	0 (0,0%)	NS	NS	3,00 (0,12; 72,58)	0,01 (-0,02; 0,05)

Badanie	EMPA		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg		25 mg		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	N	n (%)	N	n (%)				
							p = 0,4992	p = 0,4708

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tylko w próbie *EMPA-REG MONO* ryzyko pojawienia się hiperglikemii było znacząco niższe w grupach empagliflozyny (10 lub 25 mg) w porównaniu do placebo, odpowiednio RR = 0,15 (95% CI: 0,06; 0,37), NNT = 8 (95% CI: 6; 13), p < 0,0001 i RR = 0,12 (95% CI: 0,04; 0,32), NNT = 8 (95% CI: 6; 12), p < 0,0001. Przeprowadzona dla dawki 25 mg metaanaliza nie wykazała znaczących statystycznie różnic wobec grupy kontrolnej (p = 0,5738).

Wykres 54. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hiperglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



4.4.3.12. Nadmierne pragnienie

Ocenę częstości nadmiernego pragnienia z prób *EMPA-REG DOSEJAPAN* i *Ferrannini 2013* przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

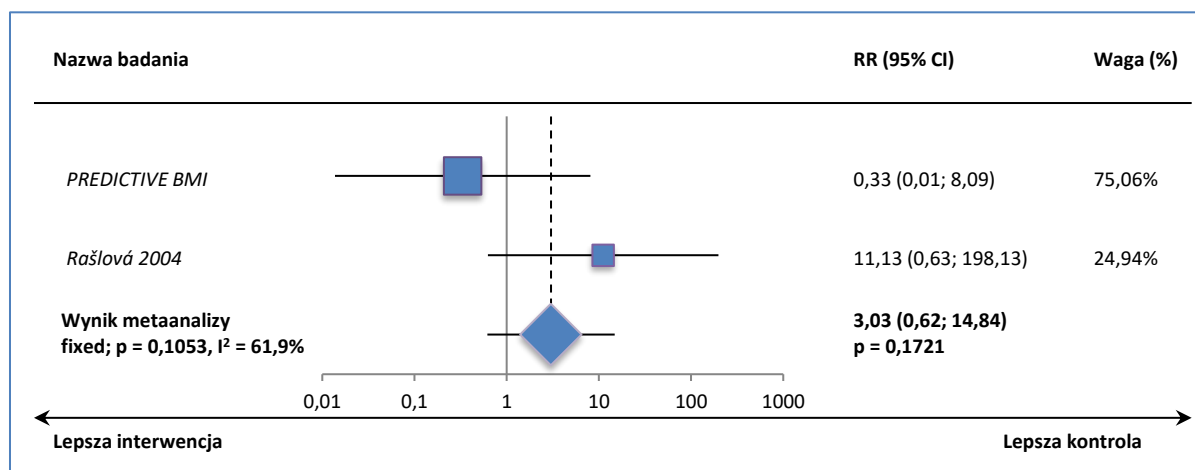
Tabela 124. Nadmierne pragnienie; badania *EMPA-REG DOSEJAPAN* i *Ferrannini 2013*.

Badanie	EMPA		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO			
	10 mg		25 mg		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*		
	N	n (%)	N	n (%)					N	n (%)
<i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i>	109	0 (0,0%)	109	3 (2,8%)	109	1 (0,9%)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4730	3,00 (0,32; 28,39) p = 0,3380	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3117
<i>Ferrannini 2013</i>	81	5 (6,2%)	82	1 (1,2%)	82	0 (0,0%)	11,13 (0,63; 198,13) p = 0,1009	0,06 (0,01; 0,12) p = 0,0327	3,00 (0,12; 72,58) p = 0,4992	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4708

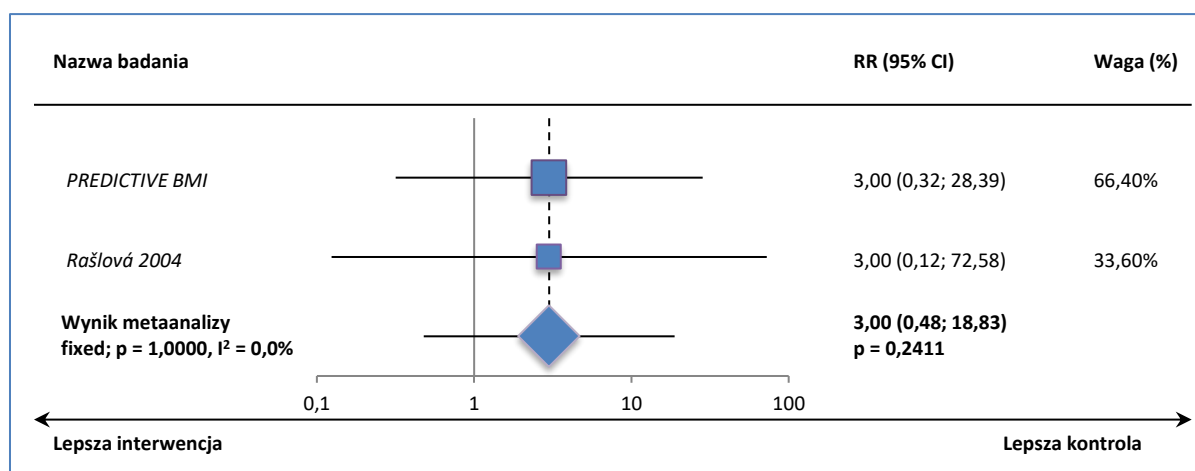
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z badań (*EMPA-REG DOSEJAPAN* i *Ferrannini 2013*) nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania nadmiernego pragnienia pomiędzy grupami. Podobne wyniki dała ilościowa synteza wyników – dla porównania empagliflozyny w dawce 10 mg z placebo ryzyko względne wystąpienia tego AE wyniosło 3,03 (95% CI: 0,62; 14,84), $p = 0,1721$, a dla dawki większej 3,00 (95% CI: 0,48; 18,83), $p = 0,2411$. Wyniki obliczeń prezentują poniższe wykresy.

Wykres 55. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nadmiernego pragnienia; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



Wykres 56. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nadmiernego pragnienia; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



4.4.3.13. Zgony

W badaniach *EMPA-REG DOSEJAPAN* oraz *Ferrannini 2013* podano, że ani w grupie empagliflozyny w dawce 10 mg, ani w dawce 25 mg, ani w grupie placebo nie odnotowano zgonów. Z kolei w próbie *EMPA-REG MONO* jedyny zgon odnotowano w grupie placebo (różnice względem empagliflozyny nie były znamienne wg obliczeń autorów niniejszego raportu).

4.4.3.14. Inne AEs

W poniższej tabeli zaprezentowano pozostałe zdarzenia niepożądane, które odnotowano w pojedynczych próbach włączonych do oceny porównania empagliflozyny w dawce 10 mg lub 25 mg z placebo.

Tabela 125. Inne AEs; badania EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013.

AEs	EMPA				PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg		25 mg		N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	N	n (%)	N	n (%)						
<i>EMPA-REG MONO</i>										
zakażenia dróg moczowych	224	14 (6%)	223	8 (4%)	229	9 (4%)	1,59 (0,70; 3,60) p = 0,2657	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2613	0,91 (0,36; 2,32) p = 0,8482	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8481
dyslipidemia	224	13 (6%)	223	10 (4%)	229	10 (4%)	1,33 (0,60; 2,97) p = 0,4878	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,4866	1,03 (0,44; 2,42) p = 0,9516	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9516
<i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i>										
zapalenie gardła	109	4 (3,7%)	109	3 (2,8%)	109	1 (0,9%)	4,00 (0,45; 35,21) p = 0,2116	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1729	3,00 (0,32; 28,39) p = 0,3380	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3117
zaparcia	109	0 (0,0%)	109	4 (3,7%)	109	3 (2,8%)	0,14 (0,01; 2,73) p = 0,1963	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1246	1,33 (0,31; 5,82) p = 0,7019	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7007
nieżyt żołądka	109	0 (0,0%)	109	3 (2,8%)	109	0 (0,0%)	NS	NS	7,00 (0,37; 133,93) p = 0,1963	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1246
ból pleców	109	1 (0,9%)	109	0 (0,0%)	109	0 (0,0%)	3,00 (0,12; 72,84) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4730	NS	NS
zdarzenia związane z niedoborami płynowymi	109	1 (0,9%)	109	1 (0,9%)	109	1 (0,9%)	1,00 (0,06; 15,79) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000	1,00 (0,06; 15,79) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
<i>Ferrannini 2013</i>										
biegunka	81	0 (0,0%)	82	0 (0,0%)	82	1 (1,2%)	0,34 (0,01; 8,16) p = 0,5039	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4722	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4992	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4708
nadciśnienie tętnicze	81	0 (0,0%)	82	2 (2,4%)	82	3 (3,7%)	0,14 (0,01; 2,76) p = 0,1985	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,1223	0,67 (0,11; 3,89) p = 0,6521	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6495
zawroty głowy (vertigo)	81	0 (0,0%)	82	2 (2,4%)	82	2 (2,4%)	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,3001	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2373	1,00 (0,14; 6,93) p = 1,0000	0,00 (-0,05; 0,05) p = 1,0000
zawroty głowy (dizziness)	81	1 (1,2%)	82	0 (0,0%)	82	0 (0,0%)	3,04 (0,13; 73,46) p = 0,4944	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4693	NS	NS
mikroalbuminuria	81	3 (3,7%)	82	0 (0,0%)	82	0 (0,0%)	7,09 (0,37; 135,03) p = 0,1929	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1210	NS	NS
nefropatia cukrzycowa	81	2 (2,5%)	82	1 (1,2%)	82	0 (0,0%)	5,06 (0,25; 103,81) p = 0,2928	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,2352	3,00 (0,12; 72,58) p = 0,4992	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4708

AEs	EMPA				PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	10 mg		25 mg		N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	N	n (%)	N	n (%)						
nudności	81	1 (1,2%)	82	0 (0,0%)	82	0 (0,0%)	3,04 (0,13; 73,46) p = 0,4944	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4693	NS	NS
wzrost stężenia fosfatazy kreatynowej we krwi	81	0 (0,0%)	82	1 (1,2%)	82	0 (0,0%)	NS	NS	3,00 (0,12; 72,58) p = 0,4992	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4708
świąd	81	2 (2,5%)	82	0 (0,0%)	82	0 (0,0%)	5,06 (0,25; 103,81) p = 0,2928	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,2352	NS	NS
ból stawów	81	0 (0,0%)	82	0 (0,0%)	82	2 (2,4%)	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,3001	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2373	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2964	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2363
tachykardia	81	0 (0,0%)	82	0 (0,0%)	82	2 (2,4%)	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,3001	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2373	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2964	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2363
nokturia	81	0 (0,0%)	82	2 (2,4%)	82	0 (0,0%)	NS	NS	5,00 (0,24; 102,57) p = 0,2964	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2363
podagra	81	0 (0,0%)	82	2 (2,4%)	82	0 (0,0%)	NS	NS	5,00 (0,24; 102,57) p = 0,2964	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2363

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku żadnego z analizowanych w pojedynczych badaniach AE nie stwierdzono istotnych różnic między empagliflozyną w dawce 10 lub 25 mg a placebo.

W badaniu *Ferrannini 2013* podano także, że nie stwierdzono istotnych zmian w parametrach życiowych i EKG. W fazie wydłużonej próby *EMPA-REGO MONO* oraz w próbie *EMPA-REG DOSEJAPAN* badacze nie zaobserwowali znamienych zmian pod względem stężenia elektrolitów oraz wartości eGFR. Odnotowano natomiast wzrost wartości hematokrytu i zmniejszenie stężenia kwasu moczowego podczas terapii empagliflozyną. W obu badaniach dla najdłuższego okresu obserwacji odnotowano istotny wzrost stężenia cholesterolu HDL w porównaniu do placebo oraz brak takich różnic w przypadku cholesterolu całkowitego. W próbie *Ferrannini 2013* z kolei nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian stężenia hemoglobiny i elektrolitów, odnotowano wzrost wartości hematokrytu (w porównaniu do placebo) oraz stężenia cholesterolu HDL, a także spadek stężenia cholesterolu LDL.

4.4.3.15. Faza wydłużona badania *EMPA-REG MONO*

W poniższej tabeli zaprezentowano zdarzenia niepożądane, które odnotowano w fazie wydłużonej badania *EMPA-REG MONO*.

Tabela 126. Ocena bezpieczeństwa; faza wydłużona badania EMPA-REG MONO.

AEs	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakiegokolwiek AEs	224	172 (76,8%)	223	174 (78,0%)	229	175 (76,4%)	1,00 (0,91; 1,11) p = 0,9266	0,00 (-0,07; 0,08) p = 0,9266	1,02 (0,92; 1,13) p = 0,6836	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6836
AEs związane z leczeniem	224	49 (21,9%)	223	52 (23,3%)	229	36 (15,7%)	1,39 (0,94; 2,05) p = 0,0958	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0929	1,48 (1,01; 2,18) NNH = 14 (7; 317) p = 0,0435	0,08 (0,00; 0,15) p = 0,0409
Przerwanie leczenia z powodu AEs	224	11 (4,9%)	223	9 (4,0%)	229	15 (6,6%)	0,75 (0,35; 1,60) p = 0,4551	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4523	0,62 (0,28; 1,38) p = 0,2387	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2312
Poważne (severe) AEs	224	17 (7,6%)	223	15 (6,7%)	229	14 (6,1%)	1,24 (0,63; 2,46) p = 0,5349	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5342	1,10 (0,54; 2,23) p = 0,7904	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7904
Ciężkie (serious) AEs	224	25 (11,2%)	223	16 (7,2%)	229	23 (10,0%)	1,11 (0,65; 1,90) p = 0,6995	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,6994	0,71 (0,39; 1,32) p = 0,2805	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2759
Zgony	224	0 (0,0%)	223	0 (0,0%)	229	1 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,32) p = 0,5090	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4788	0,34 (0,01; 8,36) p = 0,5108	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4794
Hiperglikemia	224	20 (8,9%)	223	11 (4,9%)	229	63 (27,5%)	0,32 (0,20; 0,52) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001	-0,19 (-0,25; -0,12) p < 0,0001	0,18 (0,10; 0,33) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	-0,23 (-0,29; -0,16) p < 0,0001
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	224	32 (14,3%)	223	25 (11,2%)	229	27 (11,8%)	1,21 (0,75; 1,95) p = 0,4311	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4302	0,95 (0,57; 1,59) p = 0,8469	-0,01 (-0,06; 0,05) p = 0,8468
Zakażenia dróg moczowych	224	20 (8,9%)	223	14 (6,3%)	229	21 (9,2%)	0,97 (0,54; 1,75) p = 0,9286	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,9285	0,68 (0,36; 1,31) p = 0,2537	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2483
Zakażenia górnych dróg oddechowych	224	17 (7,6%)	223	16 (7,2%)	229	12 (5,2%)	1,45 (0,71; 2,96) p = 0,3104	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3075	1,37 (0,66; 2,83) p = 0,3959	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,3941
Dyslipidemia	224	16 (7,1%)	223	14 (6,3%)	229	15 (6,6%)	1,09 (0,55; 2,15) p = 0,8028	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,8028	0,96 (0,47; 1,94) p = 0,9060	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,9060
Ból pleców	224	7 (3,1%)	223	7 (3,1%)	229	12 (5,2%)	0,60 (0,24; 1,49) p = 0,2675	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2596	0,60 (0,24; 1,49) p = 0,2717	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2635
Nadciśnienie	224	11 (4,9%)	223	5 (2,2%)	229	13 (5,7%)	0,87 (0,40; 1,89) p = 0,7162	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7156	0,39 (0,14; 1,09) p = 0,0728	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0595
Zapalenie oskrzeli	224	11 (4,9%)	223	6 (2,7%)	229	10 (4,4%)	1,12 (0,49; 2,60) p = 0,7832	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7832	0,62 (0,23; 1,67) p = 0,3402	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3330
Biegunka	224	12 (5,4%)	223	6 (2,7%)	229	9 (3,9%)	1,36 (0,59; 3,17) p = 0,4722	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4706	0,68 (0,25; 1,89) p = 0,4650	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4607
Hipoglikemia	224	2 (0,9%)	223	2 (0,9%)	229	2 (0,9%)	1,02 (0,15; 7,19) p = 0,9823	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9823	1,03 (0,15; 7,23) p = 0,9787	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9787
Hipoglikemia wymagająca pomocy	224	1 (0,4%)	223	0 (0,0%)	229	0 (0,0%)	3,07 (0,13; 74,88)	0,00 (-0,01; 0,02)	1,03 (0,02; 51,52)	0,00 (-0,01; 0,01)

AEs	EMPA 10 mg		EMPA 25 mg		PBO		EMPA 10 mg vs PBO		EMPA 25 mg vs PBO	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
							p = 0,4919	p = 0,4739	p = 0,9894	p = 1,0000
Zdarzenia związane z zakażeniem dróg moczowych (ogółem) [^]	224	21 (9,4%)	223	20 (9,0%)	229	25 (10,9%)	0,86 (0,50; 1,49) p = 0,5875	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5866	0,82 (0,47; 1,44) p = 0,4901	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,4884
Zdarzenia związane z zakażeniem dróg moczowych (mężczyźni)	142	4 (2,8%)	145	4 (2,8%)	124	4 (3,2%)	0,87 (0,22; 3,42) p = 0,8457	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8462	0,86 (0,22; 3,35) p = 0,8223	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8231
Zdarzenia związane z zakażeniem dróg moczowych (kobiety)	82	17 (20,7%)	79	16 (20,3%)	105	21 (20,0%)	1,04 (0,59; 1,83) p = 0,9018	0,01 (-0,11; 0,12) p = 0,9020	1,01 (0,57; 1,81) p = 0,9662	0,00 (-0,11; 0,12) p = 0,9662
Zdarzenia związane z zakażeniem narządów płciowych (ogółem) ^{^^}	224	13 (5,8%)	223	14 (6,3%)	229	4 (1,7%)	3,32 (1,10; 10,04) NNH = 25 (14; 180) p = 0,0333	0,04 (0,01; 0,08) p = 0,0231	3,59 (1,20; 10,75) NNH = 23 (13; 109) p = 0,0221	0,05 (0,01; 0,08) p = 0,0138
Zdarzenia związane z zakażeniem narządów płciowych (mężczyźni)	142	4 (2,8%)	145	4 (2,8%)	124	2 (1,6%)	1,75 (0,33; 9,37) p = 0,5154	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,5014	1,71 (0,32; 9,18) p = 0,5313	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,5172
Zdarzenia związane z zakażeniem narządów płciowych (kobiety)	82	9 (11,0%)	79	10 (12,7%)	105	2 (1,9%)	5,76 (1,28; 25,95) NNH = 12 (7; 56) p = 0,0225	0,09 (0,02; 0,16) p = 0,0142	6,65 (1,50; 29,48) NNH = 10 (6; 34) p = 0,0127	0,11 (0,03; 0,19) p = 0,0068
Zdarzenia związane z niedoborami płynowymi	224	6 (2,7%)	223	2 (0,95%)	229	1 (0,4%)	6,13 (0,74; 50,54) p = 0,0919	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0540	2,05 (0,19; 22,49) p = 0,5556	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5486

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wszystkie łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego u pacjenta z grupy EMPA 25 mg;

^{^^} wszystkie łagodne lub umiarkowane.

Po 76 tygodniach leczenia wnioskowanie odnośnie bezpieczeństwa w próbie *EMPA-REGO MONO* było podobne jak w 24-tygodniowej fazie podstawowej. Ryzyko występowania AEs związanych z leczeniem nadal było znamienne większe w grupie empagliflozyny w dawce 25 mg niż w grupie placebo, RR = 1,48 (95% CI: 1,01; 2,18), NNH = 14 (95% CI: 7; 317), p = 0,0435. Z kolei dla obu dawek EMPA ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniem narządów płciowych było istotnie, o około 3,5 razy większe niż w grupie kontrolnej (RR_{EMPA 10 mg} = 3,32 [95% CI: 1,10; 10,04], NNH = 25 [95% CI: 14; 180], p = 0,0333 i RR_{EMPA 25 mg} = 3,59 [95% CI: 1,20; 10,75], NNH = 23 [95% CI: 13; 109], p = 0,0221) – podobne obserwacje poczyniono także w podgrupie kobiet, odpowiednio RR = 5,76 (95% CI: 1,28; 25,95), NNH = 12 (95% CI: 7; 56), p = 0,0225 i RR = 6,65 (95% CI: 1,50; 29,48), NNH = 10 (95% CI: 6; 34), p = 0,0127. Natomiast w przypadku hiperglikemii w dłuższym okresie obserwacji, podobnie jak w krótszym, ryzyko u chorych leczonych empagliflozyną w porównaniu do pacjentów z grupy placebo było znamienne mniejsze: RR_{EMPA 10 mg} = 0,32 [95% CI: 0,20; 0,52], NNT = 6 (95% CI: 4; 9), p < 0,0001 i RR_{EMPA 25 mg} = 0,18 (95% CI: 0,10; 0,33), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001. Częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w 76-tygodniowym okresie obserwacji nie różniła się istotnie między wyróżnionymi w badaniu grupami.

5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 13 076 chorych na cukrzycę typu 2 wzięło udział w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny. 2 856 pacjentów otrzymywało 10 mg empagliflozyny, a 3 738 otrzymywało 25 mg empagliflozyny przez co najmniej 24 tygodnie, a 601 lub 881 pacjentów przez co najmniej 76 tygodni w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonylomocznika, pioglitazonem, inhibitorem DPP-4 lub insuliną.

W 5 badaniach przeprowadzonych z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni wzięło udział 2 971 pacjentów, z których 995 otrzymywało placebo, a 1 976 – empagliflozynę. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych empagliflozyną była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane – sklasyfikowane według grup układowo-narządowych oraz według preferowanych terminów MedDRA – zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymali empagliflozynę w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo. Działania niepożądane są wymienione według bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 127. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo (na podstawie ChPL Jardiance 2017).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych zakażenie dróg moczowych		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną)			cukrzycowa kwasica ketonowa*
Zaburzenia skóry i tkanki		świąd (uogólniony)		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
podskórnej				
Zaburzenia naczyniowe			zmniejszenie objętości płynów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększone oddawanie moczu	dyzuria	
Badania diagnostyczne			zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej	

* obserwowana po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależała od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach.

Łagodna hipoglikemia

Częstość występowania łagodnej hipoglikemii była podobna jak po zastosowaniu placebo u pacjentów stosujących empagliflozynę w monoterapii, jako leczenie skojarzone z metforminą, jako leczenie skojarzone z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w razie stosowania skojarzenia empagliflozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi osobnymi lekami empagliflozyną i metforminą. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika (10 mg empagliflozyny: 16,1%; 25 mg empagliflozyny: 11,5%; placebo: 8,4%) oraz jako leczenie skojarzone z insuliną w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 19,5%; 25 mg empagliflozyny: 27,1%; placebo: 20,6% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 36,1%; 25 mg empagliflozyny: 34,8%; placebo: 35,3% w ciągu 78 tygodni badania).

Ciężka hipoglikemia (hipoglikemia wymagająca interwencji)

Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkiej hipoglikemii przy stosowaniu empagliflozyny w porównaniu do placebo, w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą, w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w razie stosowania skojarzenia empagliflo-

zyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi osobnymi lekami empagliflozyną i metforminą. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z insuliną w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu 78 tygodni badania).

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 4,1%; 25 mg empagliflozyny: 3,7%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0,9%). Zakażenia takie obserwowano częściej u kobiet leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo. Różnica ta była mniej wyraźna w przypadku mężczyzn. Zakażenia narządów płciowych miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Zwiększone oddawanie moczu

Zwiększone oddawanie moczu (obejmujące określone wcześniej takie terminy jak częstomocz, wielomocz i oddawanie moczu w nocy) były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 3,4%; 25 mg empagliflozyny: 3,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,0%). Zwiększone oddawanie moczu miało przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Obserwowana częstość oddawania moczu w nocy była podobna dla empagliflozyny i dla placebo (< 1%).

Zakażenie dróg moczowych

Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empagliflozyny i placebo (7,6%), i wyższa u pacjentów otrzymujących 10 mg empagliflozyny (9,3%). Podobnie jak w przypadku placebo, zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami dróg moczowych w wywiadzie. Nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie) zakażenia dróg moczowych było podobne u pacjentów otrzymujących empagliflozynę i placebo. Zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u kobiet leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo; nie było takiej różnicy w przypadku mężczyzn.

Zmniejszenie objętości płynów

Ogólna częstość występowania zmniejszenia objętości płynów (obejmującego określone wcześniej takie terminy jak spadek ciśnienia krwi (określony ambulatoryjnie), spadek skurczowego ciśnienia krwi, odwodnienie, niedociśnienie, hipowolemia, hipotonia ortostatyczna oraz omdlenie) była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę (10 mg empagliflozyny: 0,5%; 25 mg empagliflozyny: 0,3%) i placebo (0,3%). Częstość występowania zmniejszenia objętości płynów była zwiększona u pacjentów w wieku 75 lat i starszych leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 2,3%; 25 mg empagliflozyny: 4,4%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (2,1%).

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej

Ogólna częstość występowania przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi i obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę lub placebo (zwiększenie stężenia kreatyniny: empagliflozyna 10 mg 0,6%, empagliflozyna 25 mg 0,1%, placebo 0,3%; zmniejszenie szybkości filtracji kłębuszkowej; empagliflozyna 10 mg 0,1%, empagliflozyna 25 mg 0,1%, placebo 0,3%). Występujące początkowo zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej u pacjentów leczonych empagliflozyną jako terapią uzupełniającą leczenie metforminą zwykle ustępowało w trakcie ciągłego leczenia lub było odwracalne po zakończeniu leczenia tym lekiem.

6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny (Jardiance) u chorych na cukrzycę typu 2, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono dokument z dnia 26 lutego 2016 roku (*URPL 2016*), wydany przez agencję EMA, w którym potwierdzono zalecenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej u chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących inhibitory SGLT2. Podano w nim, że cukrzycowa kwasica ketonowa jest poważnym powikłaniem występującym w cukrzycy, spowodowanym niskim poziomem insuliny. Rzadkie przypadki tego schorzenia, także zagrażające życiu, wystąpiły u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2 w trakcie leczenia cukrzycy typu 2. Wiele z tych przypadków było nietypowych – pacjenci nie mieli tak wysokiego poziomu cukru we krwi, jak można by się tego spodziewać, co może opóźnić diagnozę i leczenie. Dlatego zalecono, aby przedstawiciele zawodów medycznych zwrócili uwagę na możliwość wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego nawet w przypadkach, gdy poziom cukru we krwi nie jest wysoki. W wyniku analizy danych dotyczących raportowanych przypadków wystąpienia kwasicy ketonowej, EMA zaleciła uaktualnienie informacji o bezpieczeństwie inhibitorów SGLT2, polegające na sklasyfikowaniu kwasicy ketonowej jako rzadkiego działania niepożądanego (dotyczącego 1 na 1 000 pacjentów). Wskazano, że pacjenci przyjmujący ten rodzaj leków powinni być poinformowani o objawach cukrzycowej kwasicy ketonowej, a w przypadku powstania podejrzenia tego schorzenia lub jego stwierdzenia zlecono zaprzestanie leczenia inhibitorami SGLT2 i jego niewznawianie do momentu wykrycia i usunięcia innej, jednoznacznej przyczyny stanu pacjenta. Dodatkowo podano także, że w przypadku pacjentów przechodzących poważne operacji lub znajdujących się w szpitalu ze względu na poważną chorobę konieczne jest tymczasowe zaprzestanie stosowania inhibitorów SGLT2, a u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej należy zachować ostrożność. W odnalezionym dokumencie podkreślono jednak, że korzyści ze stosowania tego typu leków w cukrzycy typu 2 nadal przeważają nad ryzykiem. Przypomniano także, że cukrzyca typu 1 nie jest zarejestrowanym wskazaniem do stosowania tej klasy leków. Do zagadnienia kwasicy ketonowej wydano także trzy komunikaty polskie, w których przedstawiono zmiany zaleceń odnośnie postępowania w przypadku tego zda-

rzenia niepożądanego (*URPL 2015, URPL 2016a i URPL 2016b*) – w ostatnich z nich do przedstawionych powyżej zaleceń dodano, że nie jest zalecane włączanie terapii inhibitorami SGLT2 u chorych, u których wystąpiła już kwasica ketonowa oraz, że u pacjentów hospitalizowanych można ponownie wznowić terapię tymi lekami po ustabilizowaniu jego stanu.

Na stronach FDA odnaleziono informacje o ogólnym profilu bezpieczeństwa empagliflozyny w artykule informującym o zaakceptowaniu tego leku w leczeniu chorych na cukrzycę (28 czerwca 2016) i współtowarzyszącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Jako istotne zdarzenia niepożądane mogące pojawić się podczas stosowania empagliflozyny wymieniono odwodnienie, kwasicę ketonową, ciężkie infekcje dróg moczowych oraz infekcje narządów płciowych (*FDA 2016*). Ponadto w komunikacie z lipca 2016 roku (*FDA 2016a*) wprowadzono zmianę w informacji odnośnie bezpieczeństwa produktu Jardiance – dodano ostrzeżenie o możliwości wystąpienia kwasicy ketonowej podczas stosowania empagliflozyny, która jest poważnym, zagrażającym życiu stanem. W komunikacie tym zalecane jest monitorowanie stężenia ciał ketonowych w organizmie w przypadku odnotowania objawów kwasicy, nawet gdy poziom cukru we krwi nie jest podwyższony. W innym komunikacie (z grudnia 2015 r.) także podano informacje o możliwej kwasicy ketonowej, a dodatkowo wskazano, że po dopuszczeniu do obrotu terapii inhibitorami SGLT2 zgłaszano ciężkie zakażenia dróg moczowych i odmiedniczkowego zapalenia nerek, które wymagały hospitalizacji (*FDA 2015*). W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono także dwa inne dokumenty, w których podano informacje o zdarzeniach niepożądanych w postaci kwasicy ketonowej, posocznicy moczowej oraz odmiedniczkowego zapalenia nerek podczas terapii inhibitorami SGLT2. W dokumentach tych zalecono między innymi monitorowanie objawów mogących świadczyć o kwasicy oraz zaprzestanie stosowanie tego rodzaju leków w sytuacji jej potwierdzenia, a w związku z przypadkami posocznicy moczowej i odmiedniczkowego zapalenia nerek wskazano na konieczność monitorowania objawów zakażeń dróg moczowych (*FDA 2015a i FDA 2015b*). Dodatkowo w dokumencie opisującym empagliflozynę podano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z jej stosowaniem są zakażenia dróg moczowych i grzybicze zakażenia żeńskich narządów płciowych. W rozdziale zawierającym ostrzeżenia wskazano na możliwość wystąpienia kwasicy ketonowej i konieczność zaprzestania terapii tym lekiem w momencie podejrzenia jej wystąpienia lub tymczasowego przerwania leczenia w sytuacji klinicznej, która może doprowadzić do wystąpienia kwasicy ketonowej. Przerwanie terapii zalecono także w przypadku ciężkiego uszkodzenia nerek lub pogorszenia ich funkcjonowania. Podczas stosowania empagliflozyny zalecono także monitorowanie oraz odpowiednie leczenie niedociśnienia, posocznicy moczowej, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zwiększonego stężenia LDL-C i grzybiczych zakażeń narządów płciowych. Poinformowano również o konieczności zmniejszenia daw-

ki leków zwiększających wydzielanie insuliny lub stosowanej insuliny w momencie rozpoczęcia terapii empagliflozyną w celu zredukowania ryzyka wystąpienia hipoglikemii (*FDA 2016b*).

Na stronach internetowych *European Medicines Agency (EMA)* podano informację, że najczęstszym działaniem niepożądanym, występującym u > 1/10 chorych leczonych empagliflozyną, jest hipoglikemia, gdy lek jest przyjmowany wraz z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika (*EMA 2016*). Natomiast w *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 751 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii empagliflozyną (dane do sierpnia 2016 roku). Do najczęstszych należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (50,6%), zakażenia i zarażenia (17,0%), zaburzenia układu nerwowego (16,4%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (16,4%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (16,1% chorych) (*EudraVigilance 2016*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 17 stycznia 2017 roku.

7. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie empagliflozyny, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „empagliflozin”. Wyszukiwanie przeprowadzono 20 stycznia 2017 r. i otrzymano odpowiednio 114 i 23 trafienia. Wśród odnalezionych badań poszukiwano trwających lub zakończonych, ale nieopisanych (tzn. takich, przy których nie podano informacji o publikacji prezentującej końcowe wyniki, ani nie zamieszczono informacji o tym, że wyniki do tego badania są dostępne), prób klinicznych z randomizacją lub prób bez randomizacji prowadzonych w populacji chorych na cukrzycę typu 2 i udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, nie reagujących na obecnie stosowane leczenie.

Ostatecznie uwzględniono 2 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę tego tych badań podano w tabeli poniżej.

Tabela 128. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT02862067	SGLT2 Inhibition in Diabetic Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction	Metodyka: prospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Cel: ocena wpływu terapii empagliflozyną na sprawność układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca	Rozpoczęcie: lipiec 2016. Zakończenie: czerwiec 2018 Liczba uczestników: 31 Sponsor: Virginia Commonwealth University Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT02998970	Effects of Empagliflozin on Cardiac Structure, Function, and Circulating Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes (EMPA-HEART)	Metodyka: prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, w układzie równoległym Cel: ocena wpływu terapii empagliflozyną na sprawność układu sercowo-naczyniowego (budowę i czynność serca) u pacjentów w wieku 40-80 lat z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową	Rozpoczęcie: styczeń 2017. Zakończenie: czerwiec 2017 Liczba uczestników: 90 Sponsor: St. Michael's Hospital, Toronto Badanie w toku, nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów

8. Wyniki

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 13 przeglądów systematycznych. Wśród nich, 5 (*Monami 2016, Saad 2017, Scheen 2016, Tang 2016a* oraz *Wu 2016*) było ukierunkowanych na ocenę skuteczności empagliflozyny w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pozostałe 8 przeglądów systematycznych (nie mających na celu oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych) zostało włączonych do analizy celem poszerzenia oceny bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny: *Devi 2016, Li 2016, Liakos 2014, Storgaard 2016, Tang 2016, Tang 2016b, Zaccardi 2016, Zhong 2016*. Odnalezione przeglądy systematyczne pozwoliły na weryfikację zastosowanej strategii wyszukiwania i potwierdziły jej czułość, gdyż nie uwzględniono w nich badań które potencjalnie kwalifikowałyby się do niniejszej analizy, a zostałyby pominięte.

Obserwowane wyniki uwzględnianych w niniejszej analizie przeglądów systematycznych potwierdzają efektywność inhibitorów SGLT2 w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz zgonom u pacjentów z cukrzycą typu 2. Z terapią tymi lekami związane jest ryzyko wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych (głównie zakażenia narządów płciowych), jednak korzyści wynikające ze zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych prawdopodobnie przewyższają to ryzyko u większości chorych.

Odnalezione przeglądy wskazują, że obecnie tylko jedno badanie ocenia efektywność empagliflozyny w populacji chorych na cukrzycę oraz współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego – próba *EMPA-REG OUTCOME*. Badanie to potwierdza skuteczność empagliflozyny w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zmniejszaniu ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wyniki tego badania mogą wpływać na korzystny efekt obserwowany w metaanalizach dla całej grupy inhibitorów SGLT2, dlatego konieczne jest prowadzenie dalszych badań które pozwolą odpowiedź na pytanie, czy efekt ten jest charakterystyczny jedynie dla empagliflozyny.

Empagliflozyna vs standardowe leczenie hipoglikemizujące - badania z randomizacją

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono jedno duże, międzynarodowe, wielośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i podwójną imitacją, w którym oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny (10 lub 25 mg dziennie), stosowanej w monoterapii lub leczeniu skojarzonym w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego, w tym u chorych nieleczonych uprzednio insuliną, w porównaniu do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego bez udziału empagliflozyny (indywidualnie dobrane, standardowe leczenie hipoglikemizujące plus placebo): *EMPA-REG OUTCOME*. Badanie *EMPA-REG OUT-*

COME charakteryzowało się bardzo wysoką jakością (5/5 punktów w skali Jadad) i niskim ryzykiem błędów systematycznych ocenionym wg zaleceń *Cochrane Collaboration*.

Głównym celem badania była ocena wpływu stosowania empagliflozyny na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, a dodatkowo ocenie poddano także inne istotne klinicznie punkty końcowe: wyniki dotyczące niewydolności serca, występowanie powikłań mikronaczyniowych (nefropatii i retinopatii cukrzycowej), śmiertelność całkowitą, hospitalizacje i zdarzenia niepożądane. W badaniu oceniano także wpływ empagliflozyny na istotne w leczeniu cukrzycy wyniki surogatowe, pozwalające ocenić stopień kontroli metabolicznej (glikemia, masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, stężenie lipidów) oraz modyfikacje w zakresie ordynacji leków stosowanych w kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W momencie analizy wyników mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 roku, a mediana okresu leczenia – 2,6 lat.

Badanie *EMPA-REG OUTCOME* przeprowadzono w próbie pacjentów o wysokiej liczebności ($N_{\text{MITT}} = 7020$). Zgodnie z kryteriami włączenia do badania próbę stanowili się chorzy z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, charakteryzujący się wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – ze względu na współistnienie choroby układu sercowo-naczyniowego (ChUSN), w większości (60%) chorujący na cukrzycę długotrwale (>10 lat). Najczęstszą manifestacją ChUSN w badanej próbie była choroba niedokrwienna serca (w większości przypadków – wielonaczyniowa) lub przebyty zawał serca. Pod względem dotychczas stosowanego leczenia próba badania *EMPA-REG OUTCOME* składała się prawie wyłącznie (ok. 98%) z chorych leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym. Subpopulacja pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną liczyła 3633 chorych (51,8% całości próby). Większość pacjentów poddawana była ponadto farmakologicznemu leczeniu nadciśnienia (95%), dyslipidemii (>80%) oraz profilaktyce przeciwzakrzepowej (ok. 90%).

W przeglądzie wykorzystano w pierwszym rzędzie wyniki opublikowane (*Zinman 2014, Zinman 2015, Fitchett 2016, Wanner 2016*), uzupełnione danymi z doniesień konferencyjnych (*Jurišić-Eržen 2016, Fitchett 2016a, Neeland 2016, Schernthaner 2016, Schernthaner 2016a, Wanner 2016a*) oraz końcowego raportu z badania klinicznego (CTR).

W analizie klinicznej przedstawiono:

- wyniki analizy głównej (EMPA vs STD+PBO w populacji mITT – pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku) - stanowiącej zgodnie z protokołem podstawę wnioskowania z badania,
- wyniki analizy eksploracyjnej z wyodrębnieniem dziennych dawek empagliflozyny (EMPA-10 vs STD+PBO i EMPA-25 vs STD+PBO w populacji mITT),

- wyniki dla wnioskowanej populacji pacjentów (EMPA vs STD+PBO, EMPA-10 vs STD+PBO, EMPA-25 vs STD+PBO – wyniki w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio insuliną),
- wyniki pełnej analizy subpopulacji dla sercowo-naczyniowych punktów końcowych,
- wyniki analizy wrażliwości dla sercowo-naczyniowych punktów końcowych.

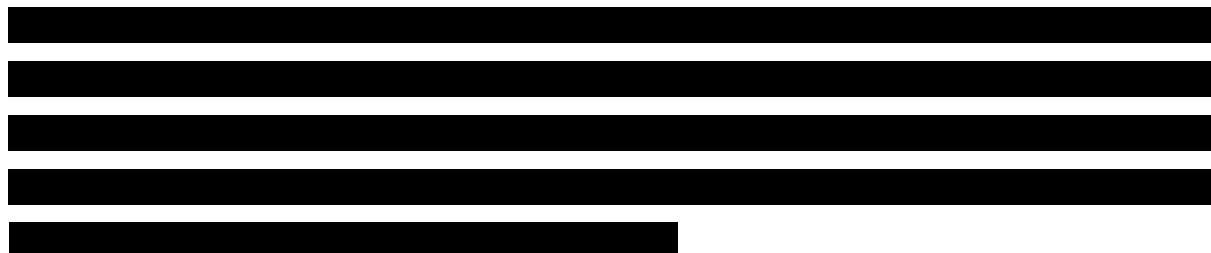
Wyniki poszczególnych analiz (mITT, subpopulacja nieleczonych insuliną, porównania z uwzględnieniem wszystkich pacjentów leczonych empagliflozyną oraz z podziałem na dawki 10 i 25 mg) dla punktów końcowych ocenionych we wnioskowanej subpopulacji zestawiono dodatkowo na wykresach typu *forest plot*. Proporcje wielkości znaczników (wagi) odpowiadają stosunkowi liczebności danej subpopulacji do populacji mITT.

Skuteczność kliniczna

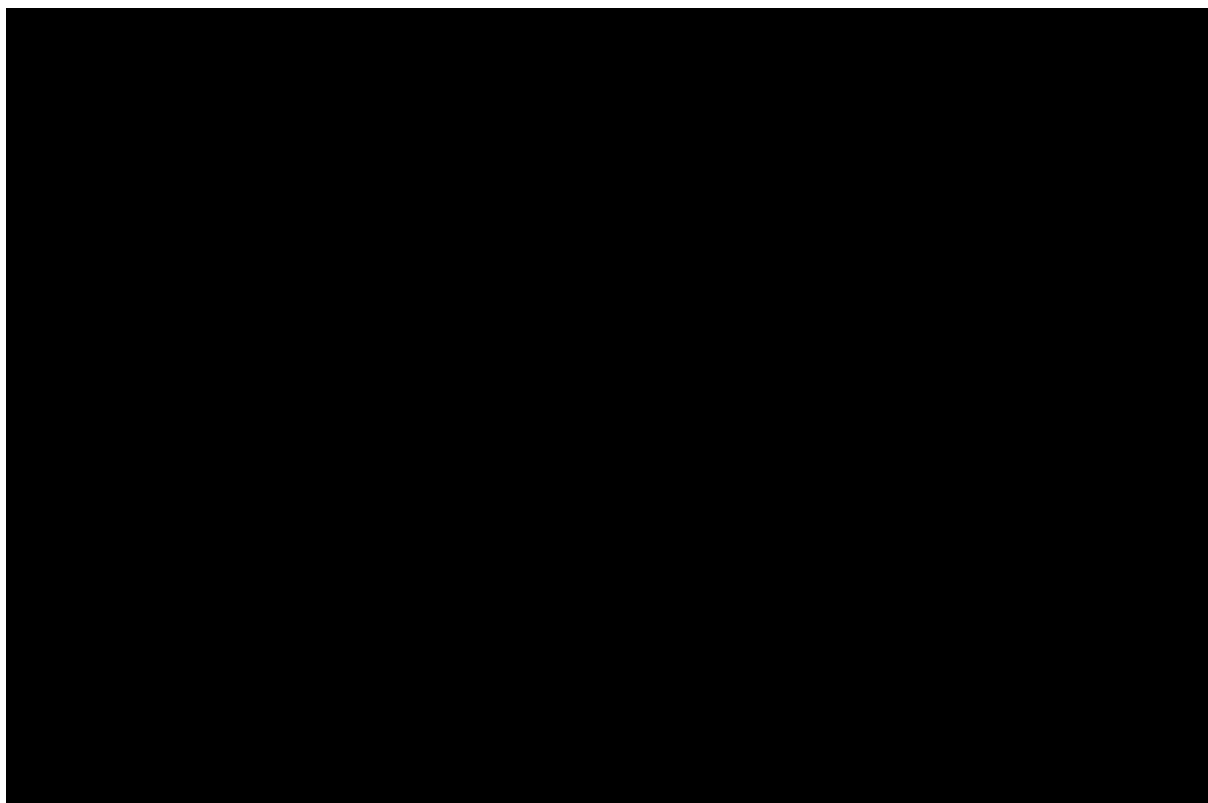
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita):

W populacji mITT śmiertelność całkowita była istotnie statystycznie niższa w grupie chorych leczonych empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 5,7 vs 8,3%; HR = 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82), NNT = 39, $p < 0,001$. Zbliżone, istotne statystycznie wyniki uzyskano także w odrębnej ocenie skuteczności dawki empagliflozyny 10 mg [5,8 vs 8,3%; HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), $p = 0,001$] oraz 25 mg [5,6 vs 8,3%; HR = 0,67 (95% CI: 0,54; 0,83), $p < 0,001$].

W subpopulacji chorych nieleczonych insuliną uzyskano wynik spójny z wynikiem w populacji mITT -



Wykres 57. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: zgon (śmiertelność całkowita)

**Zdarzenia sercowo-naczyniowe:**

W populacji mITT wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową:

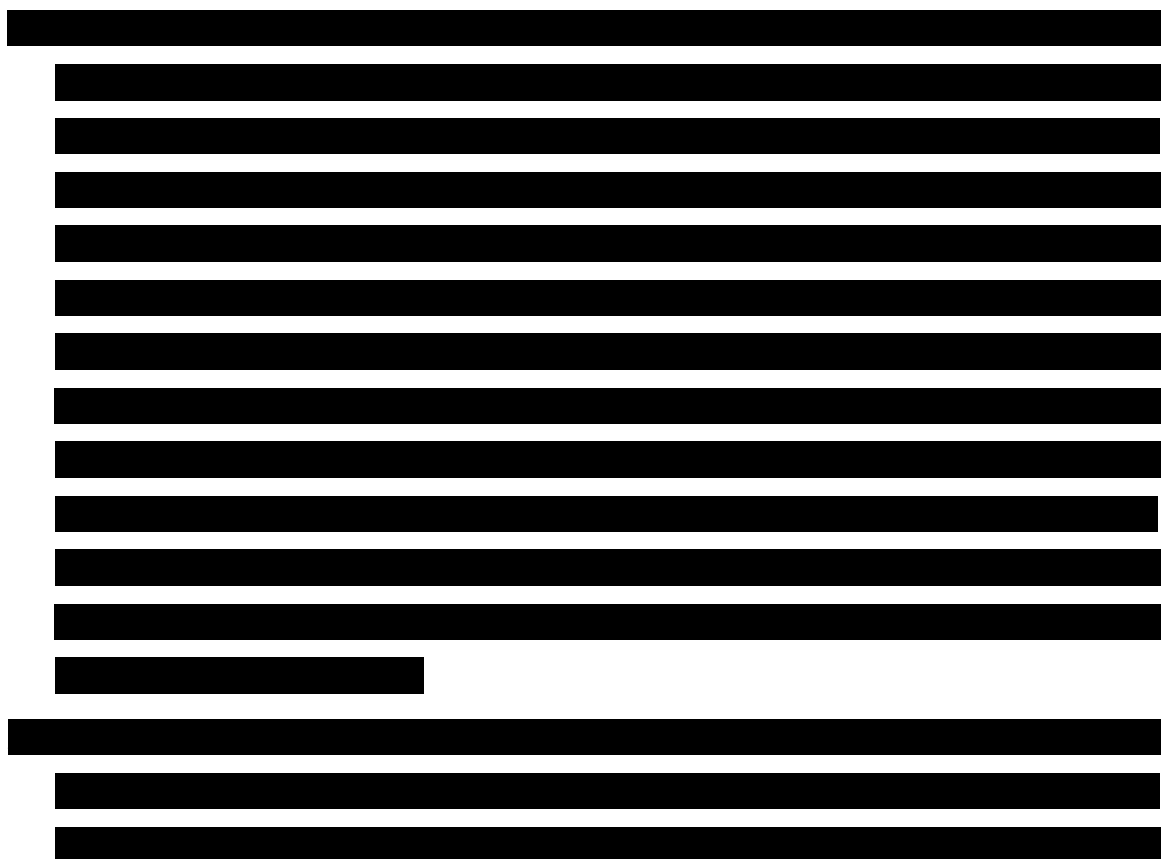
- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru) – pierwszorzędowego punktu końcowego badania, na podstawie planowego testu hipotezy typu *superiority*; 10,5 vs 12,1%, HR = 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), $p < 0,001$; w ocenie skuteczności z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny 10 i 25 mg uzyskano wyniki zbliżone pod względem wielkości różnic [odpowiednio 10,4 vs 12,1%, HR = 0,85 (95% CI: 0,72; 1,01), $p = 0,07$ oraz 10,5 vs 12,1%, HR = 0,86 (95% CI: 0,73; 1,02), $p = 0,09$], ale wyniki nie były istotne statystycznie;
- nie powoduje wzrostu ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE (zdarzenie 3P-MACE lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) – podstawowego drugorzędowego punktu końcowego badania, na podstawie planowego testu hipotezy typu *non-inferiority*; 12,8 vs 14,3%, HR = 0,89 (95% CI: 0,78; 1,01), $p < 0,001$; w ocenie skuteczności z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny 10 i 25 mg uzyskano zbliżone

wyniki, różnice nieistotne statystycznie [odpowiednio 12,8 vs 14,3%, HR = 0,89 (0,76; 1,04), p = 0,15 oraz 12,8 vs 14,3%; HR = 0,88 (95% CI: 0,76; 1,03), p = 0,12];

- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego; 3,7 vs 5,9%; HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,77), p < 0,001; zbliżone, istotne statystycznie wyniki uzyskano także w odrębnej ocenie skuteczności dawki empagliflozyny 10 mg [3,8 vs 5,9%; HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,85), p = 0,002] oraz 25 mg [3,5 vs 5,9%; HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,77), p < 0,001].

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi empagliflozyną a chorymi poddawanyymi wyłącznie terapii standardowej w ryzyku wystąpienia następujących, odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału serca ogółem, zawału serca niezakończonego zgonem, niemego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych, udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niezakończonego zgonem i przemijającego napadu niedokrwiennego. Analogiczne wyniki uzyskano dla wymienionych punktów końcowych w analizie z wyodrębnieniem grup leczonych w dawkach dziennych 10 i 25 mg empagliflozyny.

W subpopulacji chorych nieleczonych insuliną uzyskano wyniki spójne z wynikami w populacji mITT, wskazujące, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową:

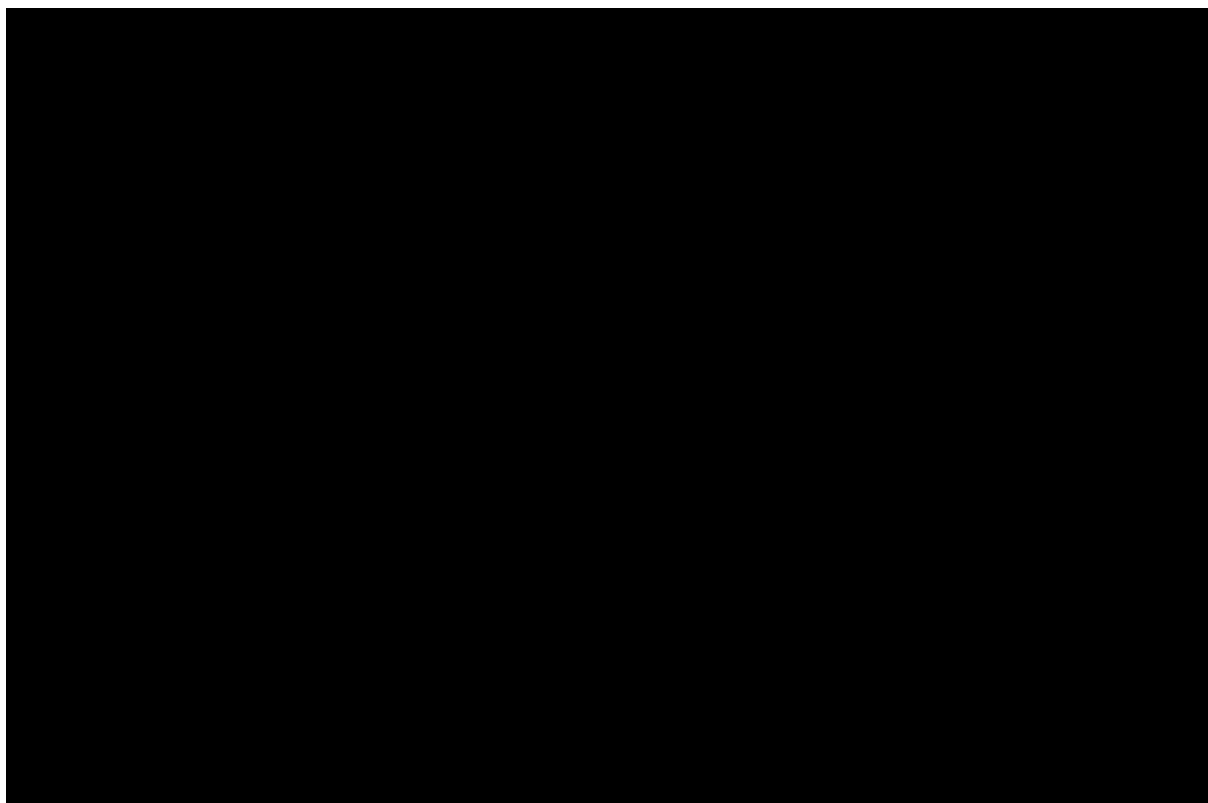


[Redacted text block]

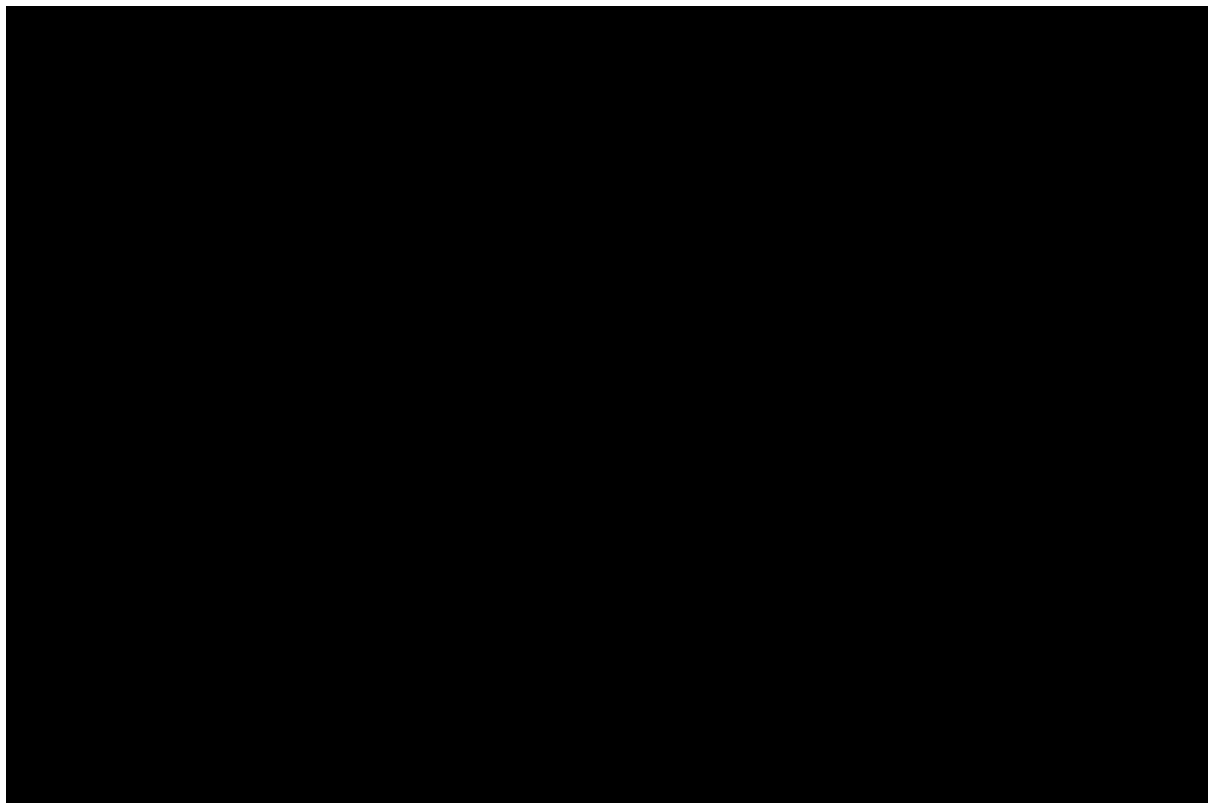
- [Redacted list item]

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi empagliflozyną a chorymi poddawanyymi wyłącznie terapii standardowej w ryzyku wystąpienia następujących, odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału serca (ogółem) i udaru mózgu (ogółem). Analogiczne wyniki uzyskano dla wymienionych punktów końcowych w analizie z wyodrębnieniem grup leczonych w dawkach dziennych 10 i 25 mg empagliflozyny.

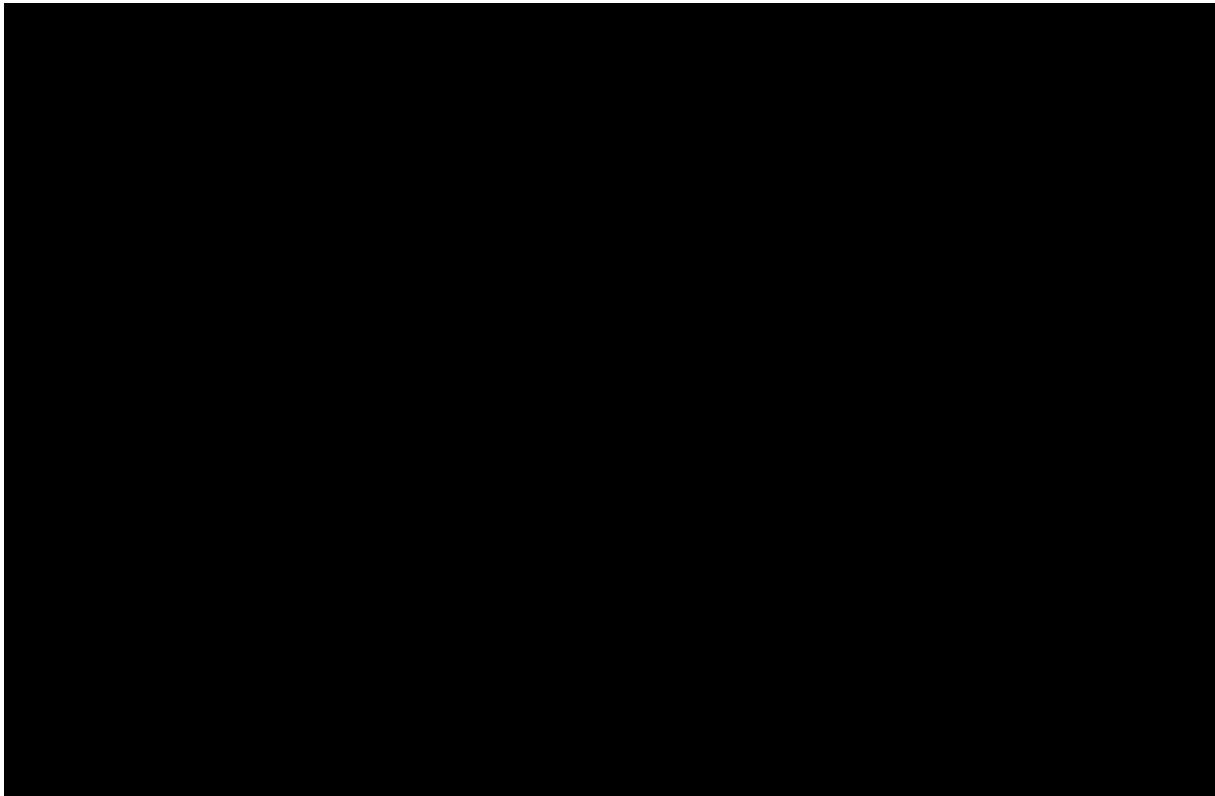
Wykres 58. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: 3P-MACE



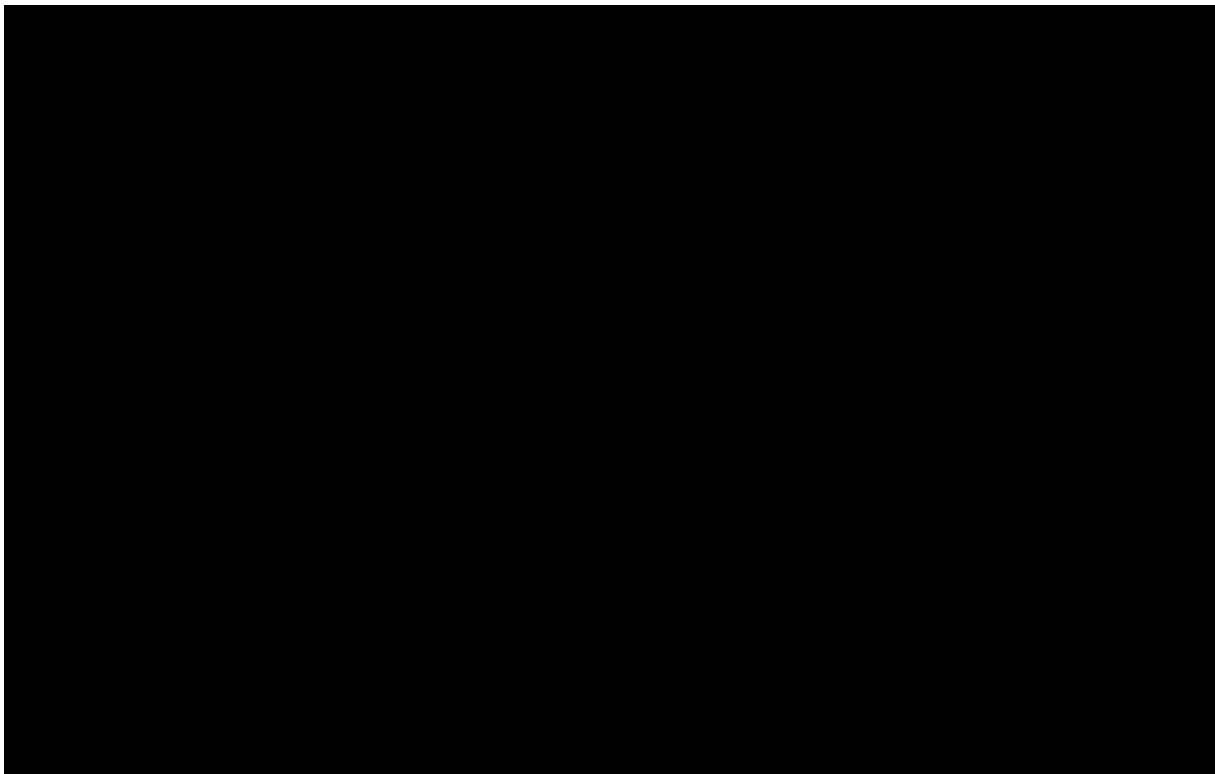
Wykres 59. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: 4P-MACE



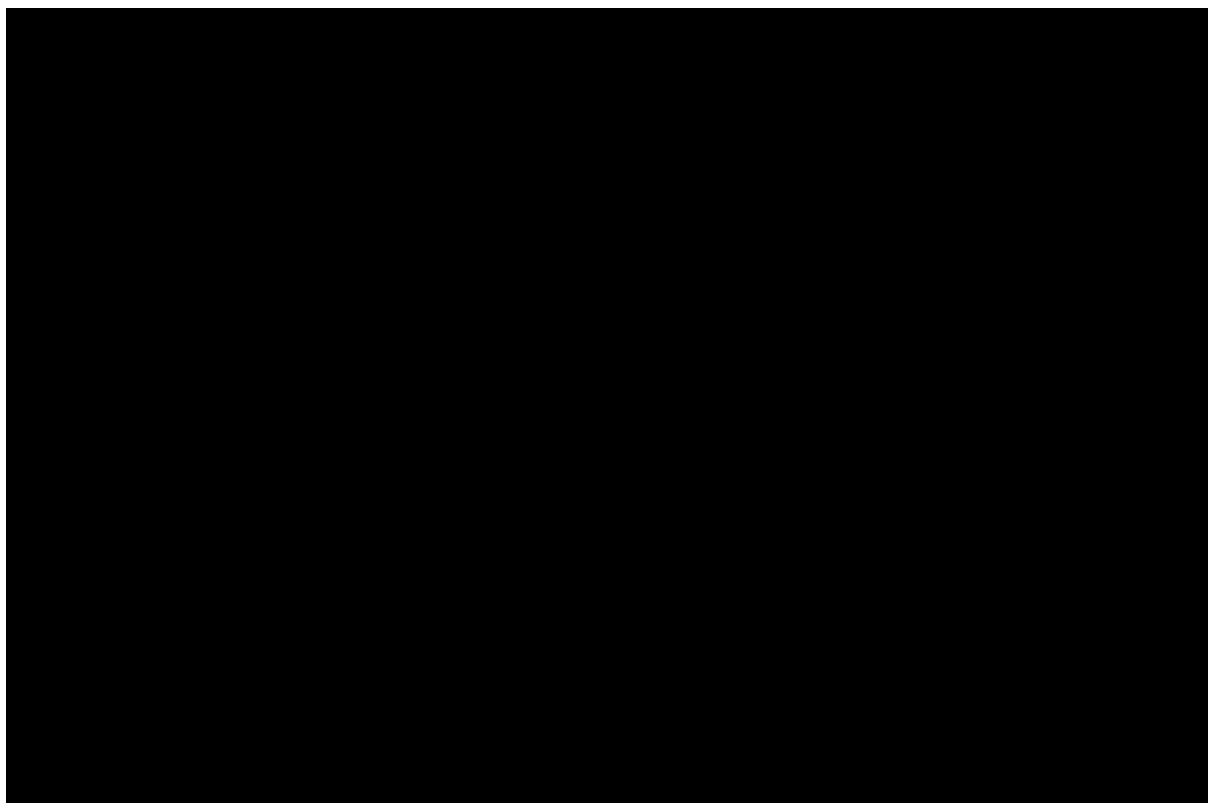
Wykres 60. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: zgon sercowo-naczyniowy



Wykres 61. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: zawał serca ogółem



Wykres 62. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: udar mózgu ogółem



W analizie w podgrupach, przeprowadzonej dla wybranych sercowo-naczyniowych punktów końcowych, stwierdzono:

- spójność kierunku wpływu empagliflozyny na ryzyko poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE w rozpatrywanych subpopulacjach z wynikiem uzyskanym w populacji mITT w zakresie większości badanych charakterystyk wyjściowych, w tym płci, BMI, kontroli ciśnienia tętniczego krwi, wskaźnika albumina/kreatynina, leczenie insuliną, stosowanie statyn lub ezetymibu, stosowania leczenia hipotensyjnego, terapia lekiem z grup ACEi lub ARBs oraz stosowanie leku beta-adrenolitycznego; odwrócenie kierunku efektu empagliflozyny wystąpiło w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek < 65 r.ż., rasa czarna, zawartość HbA_{1c} ≥ 8,5%, wartość eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m², obciążenie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wyłącznie ze względu na chorobę naczyń mózgowych, stosowanie leku z grupy antagonistów PPAR-γ oraz stosowanie inhibitora DPP-4, ale zwiększenie ryzyka 3P-MACE w żadnej subpopulacji nie było statystycznie istotne;
- wysoką spójność wpływu empagliflozyny w rozpatrywanych subpopulacjach z wynikiem uzyskanym w populacji mITT na ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego; odwrócenie kierunku efektu empagliflozyny odnotowano w przypadku tylko jednej subpopulacji, wyodrębnionej na

podstawie wyjściowego stosowania leku z grupy inhibitorów DPP-4, ale zwiększenie ryzyka ocenianego zdarzenia w tej subpopulacji nie było istotne statystycznie.

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla wybranych sercowo-naczyniowych punktów końcowych z uwzględnieniem alternatywnych zestawów wyników, zróżnicowanych pod względem zakresu analizowanej populacji i czasu wystąpienia ocenianych zdarzeń, wykazała:

- brak wrażliwości oszacowania względnego hazardu poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE na następujące zmiany definicji zestawu danych do analizy względem definicji przyjętej w analizie głównej (mITT): uwzględnienie wyłącznie zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w badaniu, uwzględnienie wyłącznie zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w populacji pacjentów, którzy byli leczeni w badaniu przez co najmniej 30 dni (*on treatment set*) oraz uwzględnienie wyłącznie pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i w przypadku których nie stwierdzono istotnych odstępstw od protokołu badania (*per-protocol set*); kierunki różnic i wartości HR były bardzo zbliżone do uzyskanych w populacji mITT, jakkolwiek wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej;
- brak wrażliwości oszacowań względnego hazardu zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca ogółem, zawału serca niezakończony zgonem, udaru mózgu ogółem oraz udaru mózgu niezakończony zgonem na następujące zmiany definicji zestawu danych do analizy względem definicji przyjętej w analizie głównej (mITT): uwzględnienie wyłącznie zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w badaniu oraz uwzględnienie wyłącznie zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w populacji pacjentów, którzy byli leczeni w badaniu przez co najmniej 30 dni (*on treatment set*).

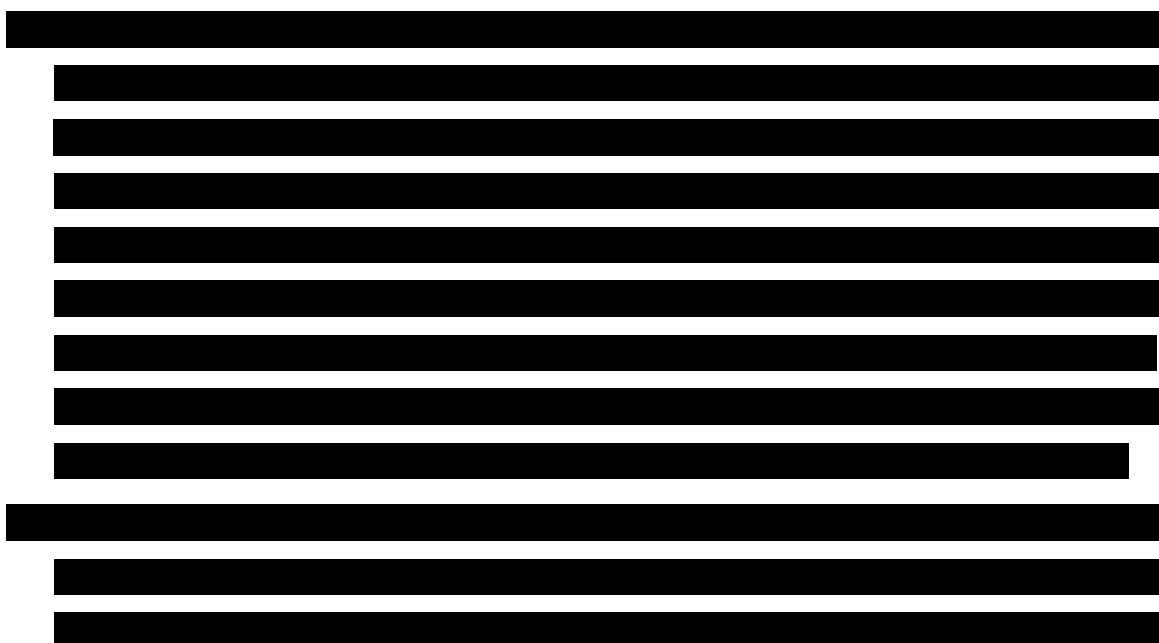
Wyniki związane z niewydolnością serca:

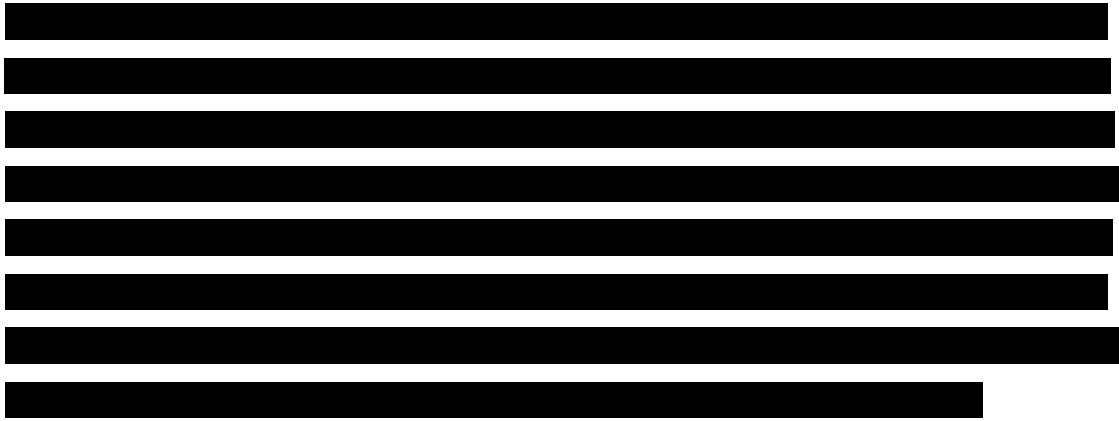
W populacji mITT wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia wszystkich ocenianych punktów końcowych związanych z niewydolnością serca, tj.:

- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu [5,7 vs 8,5%, HR = 0,66 (95% CI: 0,55; 0,79), $p < 0,001$]; także w analizie z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny – 10 mg [5,7 vs 8,5%; HR = 0,66 95% CI: 0,53; 0,83), $p < 0,001$] i 25 mg [5,6 vs 8,5; HR = 0,65 (95% CI: 0,52; 0,81), $p < 0,001$];

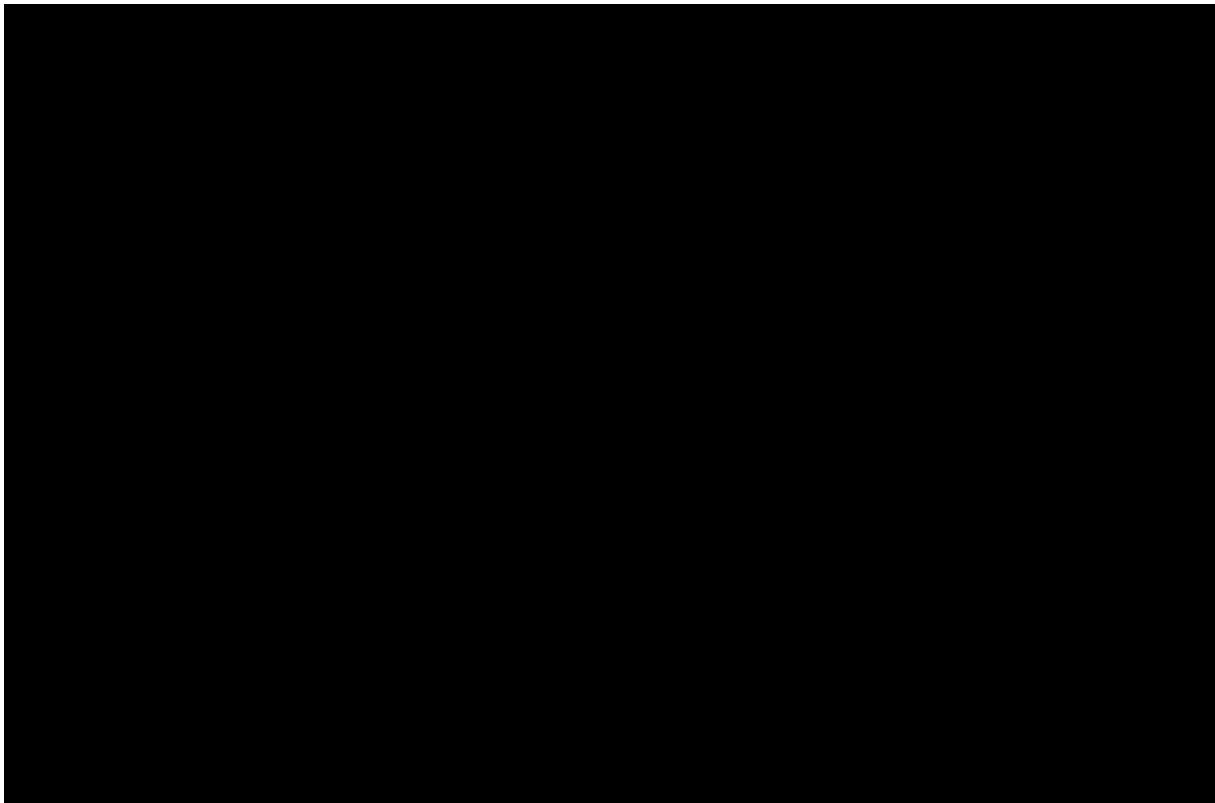
- hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca [2,8 vs 4,5%, HR = 0,61 (95% CI: 0,47; 0,79), p < 0,001]; także w analizie z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny – 10 mg [2,6 vs 4,5; HR = 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81), p = 0,001] i 25 mg [2,9 vs 4,5; HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,86), p = 0,003];
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca [2,7 vs 4,1%, HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,85), p = 0,002]; także w analizie z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny – 10 mg [2,6 vs 4,1; HR = 0,62 (95% CI: 0,45; 0,86), p = 0,004] i 25 mg [2,8 vs 4,1; HR = 0,68 (95% CI: 0,50; 0,93), p = 0,017];
- niewydolności serca [4,4 vs 6,1%, HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), p = 0,001]; także w analizie z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny – 10 mg [4,5 vs 6,1; HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,94), p = 0,014] i 25 mg [4,2 vs 6,1; HR = 0,67 (95% CI: 0,52; 0,86), p = 0,002];
- ciężkiej niewydolności serca [4,1 vs 5,8%, HR = 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86) p = 0,001]; także w analizie z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny – 10 mg [4,2 vs 5,8; HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,93), p = 0,012] i 25 mg [4,0 vs 5,8; HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,87), p = 0,003];
- rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [8,6 vs 13,3%, HR = 0,62 (95% CI: 0,53; 0,73), p < 0,001];
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [10,2 vs 15,5%, HR = 0,63 (95% CI: 0,54; 0,73), p < 0,001],
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowego lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [13,1 vs 19,5%, HR = 0,64 (95% CI: 0,56; 0,73), p < 0,001].

W subpopulacji chorych nieleczonych insuliną uzyskano wyniki spójne z wynikami w populacji mITT, wskazujące, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową:

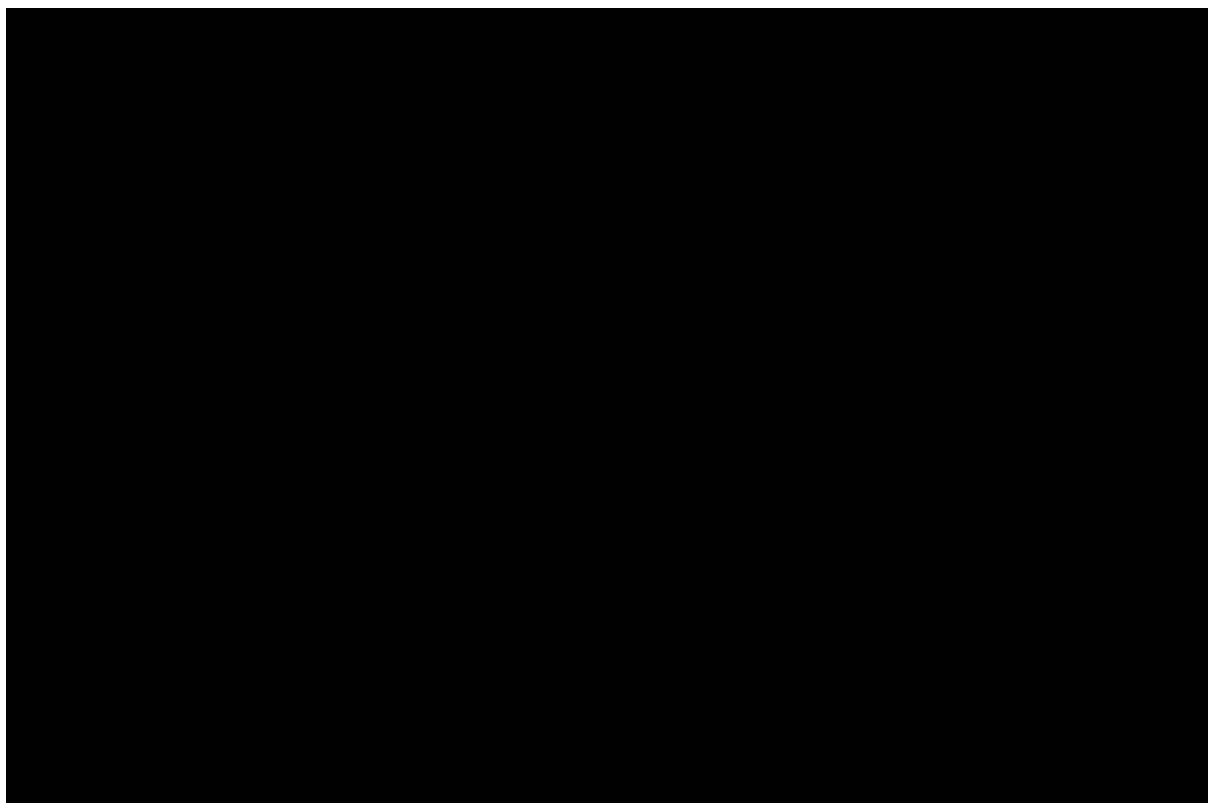




Wykres 63. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo naczyniowy



Wykres 64. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: hospitalizacja z powodu niewydolności serca



Zdarzenia mikronaczyniowe:

W populacji mITT wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową:

- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzenia mikronaczyniowego (rozpoczęcia laserowej terapii retinopatii, krwotoku do ciała szklanego, ślepoty związanej z cukrzycą lub nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii); 14,0 vs 20,5%, HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,70), $p < 0,001$;
- nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii lub zgonu sercowo-naczyniowego; 16,2 vs 23,6%; HR = 0,61 (95% CI: 0,55; 0,69), $p < 0,001$; podobne, istotne statystycznie wyniki uzyskano w analizie z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny – 10 mg [HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,72), $p < 0,001$] i 25 mg [HR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,70), $p < 0,001$];
- nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii; 12,7 vs 18,8, HR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,70), $p < 0,001$; podobne, istotne statystycznie wyniki uzyskano w analizie z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny – 10 mg [HR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,72), $p < 0,001$] i 25 mg [HR = 0,61 (95% CI: 0,52; 0,71), $p < 0,001$];

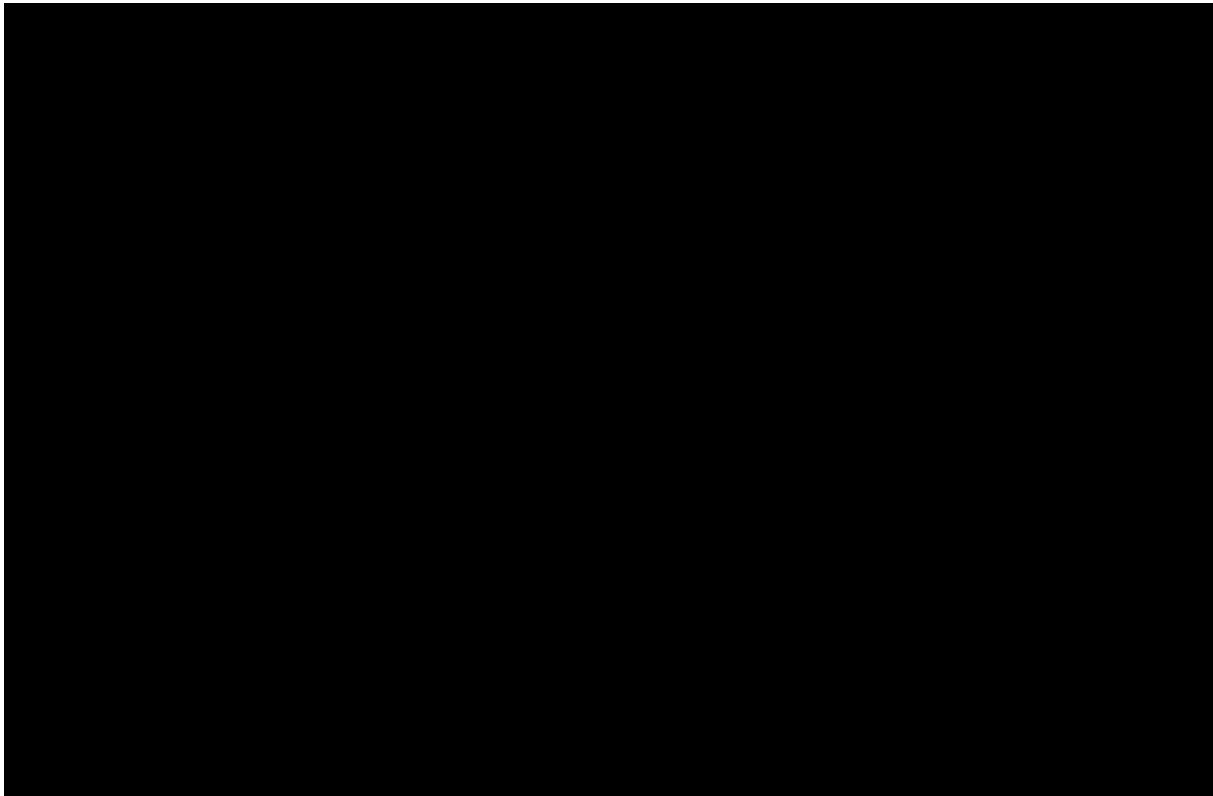
- podwojenia stężenia kreatyniny w osoczu przy $eGFR \leq 45$ ml/min/1,73 m², rozpoczęcia terapii nerkozastępczej lub zgonu z powodu choroby nerek; 1,7 vs 3,1%, HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,75), $p < 0,001$;
- progresji do makroalbuminurii; 11,2 vs 16,2%, HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,72), $p < 0,001$;
- podwojenia stężenia kreatyniny w osoczu przy $eGFR \leq 45$ ml/min/1,73 m²; 1,5 vs 2,6%, HR = 0,56 (95% CI: 0,39; 0,79), $p < 0,001$;
- rozpoczęcia terapii nerkozastępczej; 0,3 vs 0,6%, HR = 0,45 (95% CI: 0,21; 0,97), $p = 0,04$.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi empagliflozyną a chorymi poddawanych wyłącznie terapii standardowej w ryzyku wystąpienia następujących punktów końcowych związanych z rozwojem mikroangiopatii: wystąpienie albuminurii, zgon z powodu choroby nerek, rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii, krwotok do ciała szklanego, ślepotę związaną z cukrzycą.

W subpopulacji chorych nieleczonych insuliną uzyskano wyniki spójne z wynikami w populacji mITT, wskazujące, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową .



Wykres 65. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii



Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową. W grupie chorych leczonych empagliflozyną odnotowano niższy odsetek zgonów z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową niż w grupie pacjentów leczonych standardowo ale obserwowana różnica nie była istotna statystycznie; 2,1 vs 2,4%, HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,16), p = 0,285 [analiza w populacji mITT].

Hospitalizacja. Leczenie empagliflozyną związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem hospitalizacji

(hospitalizacja z powodu dowolnego zdarzenia niepożądanego), niż stosowanie wyłącznie terapii standardowej; 36,8 vs 39,6%, HR = 0,89 (0,82; 0,96), p = 0,003 [analiza w populacji mITT]. Zbliżony, istotne statystyczny wynik uzyskano także w odrębnej ocenie skuteczności dawki empagliflozyny 10 mg [35,3 vs 39,6%; HR = 0,84 (95% CI: 0,77; 0,92), p < 0,001], natomiast zmniejszenie ryzyka hospitalizacji związane ze stosowaniem dawki 25 mg nie osiągnęło istotności statystycznej [38,3 vs 39,6%; HR = 0,93 (95% CI: 0,85; 1,02), p = 0,149].

Kontrola glikemii. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z:

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego; 19,5 vs 31,5%, RR = 0,62 (95% CI: 0,57; 0,67), NNT = 9 (95% CI: 8; 11), $p < 0,0001$ - w analizie uwzględniającej pełny okres obserwacji;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacji (zwiększenia dawki) dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 32,5 vs 54,2%, RR = 0,60 (95% CI: 0,57; 0,63), NNT = 5 (95% CI: 5; 6), $p < 0,0001$; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg [33,2 vs 54,2%; RR = 0,61 (95% CI: 0,57; 0,66), NNT = 5 (95% CI: 5; 6), $p < 0,0001$] i 25 mg [31,8 vs 54,2%; RR = 0,59 (95% CI: 0,55; 0,63), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$];
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka intensyfikacji dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 23,3 vs 39,9%, RR = 0,58 (95% CI: 0,54; 0,63), NNT = 7 (95% CI: 6; 8), $p < 0,0001$; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg [23,7 vs 39,9%; RR = 0,59 (95% CI: 0,54; 0,65), NNT = 7 (95% CI: 6; 8), $p < 0,0001$] i 25 mg [22,9 vs 39,9%; RR = 0,57 (95% CI: 0,52; 0,63), NNT = 6 (95% CI: 6; 7), $p < 0,0001$];
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 14,7 vs 27,0%, RR = 0,55 (95% CI: 0,50; 0,60), NNT = 9 (95% CI: 7; 10), $p < 0,0001$; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg [15,5 vs 27,0%, RR = 0,57 (95% CI: 0,51; 0,64), NNT = 9 (95% CI: 8; 11), $p < 0,0001$] i 25 mg [14,0 vs 27,0%; RR = 0,52 (95% CI: 0,46; 0,59), NNT = 8 (95% CI: 7; 10), $p < 0,0001$];
- istotnie statystycznie niższą średnią zawartością hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) po 206 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg [MD = -0,24 (-0,40; -0,08) p.p.] lub empagliflozyną w dawce 25 mg [MD = -0,36 (-0,51; -0,20) p.p.];
- istotnie statystycznie silniejszą średnią redukcją zawartości HbA_{1c} po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg [MD = -0,31 (95% CI: -0,40; -0,23) p.p., $p < 0,001$] lub empagliflozyną w dawce 25 mg [MD = -0,60 (95% CI: -0,64; -0,55) p.p., $p < 0,001$]; również w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych insuliną, odpowiednio MD = -0,38 (95% CI: -0,50; -0,26), $p < 0,0001$ oraz MD = -0,48 (95% CI: -0,60; -0,36), $p < 0,0001$;
- istotnie statystycznie silniejszą średnią redukcją stężenia glukozy na czczo (FPG) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg [MD = -20,4 (95% CI: -22,6; -18,2) mg/dl,

$p < 0,001$] lub empagliflozyną w dawce 25 mg [MD = -13,9 (95% CI: -17,7; -10,2) mg/dl, $p < 0,001$].

Kontrola masy ciała. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z:

- istotnie statystycznie silniejszym spadkiem wagi ciała po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg [MD = -1,60 (95% CI: -1,97; -1,23) kg, $p < 0,001$] lub empagliflozyną w dawce 25 mg [MD = -2,0 (95% CI: -2,3; -1,6) kg, $p < 0,001$]; również w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych insuliną, odpowiednio MD = -1,3 (95% CI: -1,8; -0,8), $p < 0,0001$ oraz MD = -1,8 (95% CI: -2,3; -1,3), $p < 0,0001$;
- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem obwodu talii (ang. *waist circumference*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg [MD = -1,5 (95% CI: -1,9; -1,0) cm, $p < 0,001$] lub empagliflozyną w dawce 25 mg [MD = -1,6 (95% CI: -2,0; -1,1) cm, $p < 0,001$];
- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem wskaźnika otyłości centralnej (ang. *index of central obesity*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg [MD = -0,008 (95% CI: -0,011; -0,006) jednostki, $p < 0,001$] lub empagliflozyną w dawce 25 mg [MD = -0,009 (95% CI: -0,012; 0,007) jednostki, $p < 0,001$];
- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem odsetkowego wskaźnika zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie (ang. *estimated total body fat*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg [MD = -0,45 (95% CI: -0,83; -0,07) p.p., $p < 0,05$] lub empagliflozyną w dawce 25 mg [MD = -0,49 (95% CI: -0,87; -0,12) p.p., $p < 0,05$].

Kontrola ciśnienia tętniczego krwi. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z:

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipotensyjnego; 40,6 vs 47,4%, RR = 0,86 (95% CI: 0,81; 0,90), NNT = 15 (95% CI: 11; 24), $p < 0,0001$;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem skurczowego ciśnienia tętniczego krwi: odpowiednio MD = -3,02 (95% CI: -3,84; -2,20) oraz MD = -3,51 (95% CI: -4,33; -2,69) dla grup EMPA-10 oraz EMPA-25 vs kontrola ($p < 0,0001$ dla obu porównań);
- istotnym statystycznie zmniejszeniem rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi MD = -1,40 (95% CI: -1,81; -1,00) oraz MD = -1,73 (95% CI: -2,14; -1,33) dla grup EMPA-10 oraz EMPA-25 vs kontrola ($p < 0,0001$ dla obu porównań);

- niewielkim wzrostem (o 1,01 uderzeń na minutę; 0,40 w grupie EMPA-10 oraz 1,53 w grupie EMPA-25), w porównaniu z niewielkim spadkiem (-1,01 uderzeń na minutę) w grupie kontrolnej.

Kontrola stężenia lipidów. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z:

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipolipemizującego z grupy fibratów: 4,0 vs 5,1%, RR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99), NNT = 96 (95% CI: 48; 19938), p = 0,0432; niemniej ocena ryzyka konieczności dodania dowolnego leku hipolipemizującego nie wykazała istotnego statystycznie wpływu empagliflozyny;
- zwiększeniu od wartości wyjściowej stężenia całkowitego cholesterolu, jak i frakcji HDL oraz LDL, przy czym istotne różnice stwierdzono jedynie dla porównania EMPA-10 mg z kontrolą: w grupie z empagliflozyną frakcja HDL wzrosła o 0,98 (95% CI: 0,35; 1,161) mg/dl.

Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku przeciwzakrzepowego z grupy antagonistów witaminy K; 2,9 vs 3,8%, RR = 0,76 (95% CI: 0,58; 0,99), NNT = 110 (95% CI: 55; 154381), p = 0,0411; niemniej ocena ryzyka dodania dowolnego antykoagulantu nie wykazała istotnego statystycznie wpływu empagliflozyny.

Utrzymanie czynności nerek. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z:

- istotnie statystycznie mniejszym średnim spadkiem wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) w czasie trwania badania, w przypadku stosowania empagliflozyny w dawce 10 mg [MD = 4,7 (95% CI: 4,0; 5,5) ml/min/1,73 m², p < 0,001] lub stosowania empagliflozyny w dawce 25 mg [MD = 4,7 (95% CI: 4,0; 5,5) ml/min/1,73 m², p < 0,001];

Bezpieczeństwo

W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* długotrwałe leczenie empagliflozyną w dawce 10 lub 25 mg, w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie standardowego leczenia hipoglikemizującego (+ placebo) nie było związane ze wzrostem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (90,2 vs 91,7%), poważnych zdarzeń niepożądanych (23,5 vs 25,4%), ciężkich zdarzeń niepożądanych (38,2 vs 42,3%), zgonu raportowanego jako zdarzenie niepożądane (3,8 vs 5,1%) ani zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia (17,3 vs 19,4%). Analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem grup leczonych

empagliflozyną w dziennej dawce 10 i 25 mg również wykazała niższe częstości zdarzeń niepożądanych w grupach empagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej, we wszystkich wymienionych kategoriach.

Zgodnie ze znanym profilem bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2, leczenie empagliflozyną w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* związane było z istotnie zwiększonym, w porównaniu z terapią standardową, narażeniem na zakażenia narządów płciowych (6,4% vs 1,8%); RR = 3,57 (95% CI: 2,59; 4,91), NNH = 22 (95% CI: 19; 27). W obu badanych grupach zakażenia narządów płciowych występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn. Bezwzględne zwiększenie ryzyka zakażenia związane z zastosowaniem empagliflozyny było także było wyższe w przypadku kobiet [10,0 vs 2,6%; RR = 3,84 (95% CI: 2,34; 6,30); NNH = 14 (95% CI: 11; 19)] niż mężczyzn [5,0 vs 1,5%; RR = 3,34 (95% CI: 2,21; 5,07); NNH = 29 (95% CI: 23; 40)], ale istotne statystycznie u obu płci. W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawki dzienne empagliflozyny, odrębnie 10 i 25 mg, uzyskano wyniki zbliżone do przytoczonych wyników oceny w populacji mITT, przy czym stosowanie dawki 25 mg związane było z silniejszym niż dawka 10 mg zwiększeniem ryzyka zakażenia narządów płciowych u kobiet; odpowiednio: 10,8 vs 2,6%, RR = 4,14 (95% CI: 2,47; 6,95), NNH = 13 (95% CI: 10; 19) oraz 9,2 vs 2,6%, RR = 3,55 (95% CI: 2,10; 6,00), NNH = 16 (95% CI: 11; 25).

W grupie empagliflozyny odnotowano wyższy odsetek chorych, u których doszło do rozwoju posocznicy moczowej, w porównaniu z grupą kontrolną (0,4% vs 0,1%); obliczone w analizie własnej bezwzględne zwiększenie ryzyka było istotne statystycznie ($p = 0,04$), ale bardzo niewielkie [NNH = 428 (95% CI: 218; 11360)]. W analizie uwzględniającej dawki dzienne empagliflozyny leczenie empagliflozyną 25 mg związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka posocznicy moczowej, bardziej nasilonym niż w analizie głównej [0,5 vs 0,1%; RR = 3,65 (95% CI: 1,02; 13,08); NNH = 294 (95% CI: 153; 3531)], podczas gdy stosowanie dawki 10 mg związane było z mniejszym, nieistotnym statystycznie zwiększeniem częstości rozpatrywanego zdarzenia (0,3 vs 0,1%).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą kontrolną w częstości występowania potwierdzonych epizodów hipoglikemii (27,8 vs 27,9%), hipoglikemii wymagającej pomocy medycznej (1,3 vs 1,5%). Brak istotnego zwiększenia ryzyka hipoglikemii w związku ze stosowaniem empagliflozyny zamiast wyłącznie leczenia standardowego potwierdzono także w subpopulacji chorych nieleczonych uprzednio insuliną – w odniesieniu do potwierdzonego epizodu hipoglikemii (14,2 vs 13,9%), objawowego epizodu hipoglikemii przy stężeniu glukozy we krwi < 54 mg/dl [redacted] oraz epizodu hipoglikemii wymagającego udzielenia pacjentowi pomocy medycznej [redacted]. W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawki dzienne empagliflozyny

ny, odrębnie 10 i 25 mg, uzyskano wyniki zbliżone do przytoczonych wyników analizy głównej (bez podziału na dawki), zarówno w populacji mITT, jak i w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą kontrolną w częstości występowania zakażeń dróg moczowych ogółem (18,0 vs 18,1%), powikłanych zakażeń dróg moczowych ogółem (1,7 vs 1,8%), zmniejszenia objętości płynów (5,1 vs 4,9%), cukrzycowej kwasicy ketonowej (0,1 vs 0,0%), incydentów zakrzepowo-zatorowych (0,6 vs 0,9%), ani złamań kości (3,8 vs 3,9%). Brak istotnych różnic w częstości wymienionych zdarzeń potwierdzono także w analizie z wyodrębnieniem dziennych dawek empagliflozyny, z wyjątkiem incydentów zakrzepowo-zatorowych, których ryzyko została istotnie statystycznie zmniejszone u chorych leczonych empagliflozyną 10 mg w porównaniu z grupą kontrolną; 0,4 vs 0,9%, RR = 0,45 (95% CI: 0,20; 0,98), NNT = 212 (95% CI: 109; 4276).

Ponadto, odpowiednio do wykazanych korzyści klinicznych związanych z ograniczeniem rozwoju nefropatii cukrzycowej i niewydolności serca, w grupie empagliflozyny odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko występowania ostrej niewydolności nerek [5,2 vs 6,6%; RR = 0,79 (95% CI: 0,65; 0,96); NNT = 72 (95% CI: 39; 501)], ostrego uszkodzenia nerek [1,0 vs 1,6%; RR = 0,61 (0,39; 0,93); NNT = 160 (84; 2123)], obrzęków [4,5 vs 9,3%; RR = 0,49 (95% CI: 0,41; 0,59); NNT = 22 (95% CI: 17; 30)] i hiperkaliemii [2,0 vs 3,3%; RR = 0,59 (95% CI: 0,44; 0,80); NNT = 74 (95% CI: 46; 190)], w porównaniu z grupą podawaną standardowej terapii hipoglikemizującej. Wyniki oceny częstości ostrej niewydolności nerek i ostrego uszkodzenia nerek w analizie z podziałem naienne dawki empagliflozyny były zbliżone do wyników oceny głównej co do kierunku i wartości względnego ryzyka związanego ze stosowaniem ocenianego leku, ale w przypadku wpływu empagliflozyny 10 mg na ryzyko ostrego uszkodzenia nerek oraz wpływu empagliflozyny 25 mg na ryzyko ostrej niewydolności nerek wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 9 badań, które prezentowały porównanie empagliflozyny w dawce 10 lub 25 mg z placebo. Próby te różniły się terapią, do której dodano EMPA i PBO: *EMPA-REG METSU* (metformina o natychmiastowym uwalnianiu + pochodne sulfonilomocznika), *EMPA-REG MET*, *Rosenstock 2013* i *Ross 2015* (metformina, w pierwszym i trzecim badaniu o natychmiastowym uwalnianiu), *EMPA-REG PIO* (pioglitazon lub pioglitazon + metformina), *Søfteland 2016* (linagliptyna i metformina) oraz *EMPA-REG MONO*, *EMPA-REG DOSEJAPAN* i *Ferrannini 2013* (oceniane interwencje stosowane jako monoterapie).

łącznie analizowane próby przedstawiają informacje o 1415 pacjentach leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg, 1406 chorych stosujących empagliflozynę w dawce 25 mg i 1302 chorych, którzy otrzymali placebo.

Fazy podstawowe analizowanych badań wynosiły od 12 do 24 tygodni. Dodatkowo z prób *EMPA-REG METSU*, *EMPA-REG MET*, *EMPA-REG PIO* i *EMPA-REG MONO* przedstawiono wyniki z faz wydłużonych (≥ 52 tygodnie).

EMPA + MET + SU vs PBO + MET + SU (*EMPA-REG METSU*)

Empagliflozyna w dawce 10 mg w analizowanym schemacie charakteryzowała się:

- brakiem znamiennych różnic w częstości AEs ogółem i AEs prowadzących do przerwania terapii;
- istotnie mniejszą częstością poważnych AEs po 76 tygodniach terapii, RR = 0,48 (95% CI: 0,26; 0,89), NNT = 16 (95% CI: 9; 82); p = 0,0201;
- znamienne mniejszą częstością hiperglikemii, zarówno po 24 tygodniach (RR = 0,21 [95% CI: 0,09; 0,51], NNT = 11 [95% CI: 7; 21], p = 0,0005), jak i 76 tygodniach obserwacji (RR = 0,41 [95% CI: 0,26; 0,63], NNT = 7 [95% CI: 5; 12], p < 0,0001);
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic wobec placebo, z wyjątkiem:
 - o istotnie wyższej częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zarówno po 24, jak 76 tygodniach terapii, odpowiednio RR = 1,59 (95% CI: 1,08; 2,34), NNH = 12 (95% CI: 7; 63), p = 0,0192 i RR = 1,36 (95% CI: 1,03; 1,80), NNH = 11 (95% CI: 6; 102) p = 0,0311;
 - o znamienne wyższego ryzyka potwierdzonej hipoglikemii zarówno w fazie podstawowej, jak i wydłużonej próby, odpowiednio RR = 1,89 (95% CI: 1,12; 3,20), NNH = 14 (95% CI: 8; 65), p = 0,0169 i RR = 1,52 (95% CI: 1,04; 2,23), NNH = 13 (95% CI: 7; 126), p = 0,0326;
 - o istotnie wyższej częstości: kaszlu (RR = 4,35 [95% CI: 1,26; 15,07], NNH = 23 [95% CI: 13; 95], p = 0,0203) oraz zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych ogółem (RR = 5,02 [95% CI: 1,11; 22,66], NNH = 28 [95% CI: 16; 166], p = 0,0358) – w okresie 76 tygodni obserwacji.

W przypadku empagliflozyny w dawce 25 mg w porównaniu do placebo:

- nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie AEs ogółem i AEs prowadzących do przerwania terapii, a także potwierdzonej hipoglikemii w obu analizowanych okresach obserwacji;
- stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko ciężkich zdarzeń w okresie 24 tygodni leczenia, RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,56), NNT = 18 (95% CI: 12; 41), p = 0,0117;
- stwierdzono znamienne mniejszą częstość hiperglikemii: RR = 0,19 (95% CI: 0,07; 0,47), NNT = 10 (95% CI: 7; 19), p = 0,0004 dla 24 tygodni i RR = 0,46 (95% CI: 0,30; 0,70), NNT = 8 (95% CI: 5; 15) p = 0,0003 dla 76 tygodni;
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano znamienych statystycznie różnic względem placebo, z wyjątkiem istotnie większego ryzyka zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych w dłuższym okresie obserwacji, zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie kobiet, odpowiednio RR = 6,74 (95% CI: 1,54; 29,52), NNH = 20 (95% CI: 12; 59), p = 0,0113 i RR = 11,08 (95% CI: 1,44; 85,04), NNH = 12 (95% CI: 7; 35), p = 0,0207.

EMPA + PIO (± MET) vs PBO + PIO (± MET) (EMPA-REG PIO)

Dla empagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu do placebo stwierdzono:

- brak istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, AEs związanych z prowadzoną terapią, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia, a także ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych – zarówno po 24, jak i 76 tygodniach terapii;
- znamienne mniejsze ryzyko hiperglikemii w obu analizowanych okresach obserwacji, odpowiednio RR = 0,31 (95% CI: 0,14; 0,66), NNT = 10 (95% CI: 6; 23), p = 0,0024 i RR = 0,55 (95% CI: 0,36; 0,84), NNT = 8 (95% CI: 5; 23), p = 0,0051;
- istotnie mniejszą częstość nadciśnienia tętniczego po 76 tygodniach leczenia, RR = 0,38 (95% CI: 0,15; 0,93), NNT = 17 (95% CI: 9; 140), p = 0,0353;
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic wobec grupy placebo, z wyjątkiem znamienne większego ryzyka zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych (RR = 3,50 [95% CI: 1,18; 10,41], NNH = 17 [95% CI: 10; 84], p = 0,0243, dla 24 tygodni i RR = 3,40 [95% CI: 1,28; 9,00], NNH = 14 (95% CI: 8; 52), p = 0,0137, dla 76 tygodni) oraz zaburzeń smaku (RR = 5,00 [95% CI: 1,11; 22,47], NNH = 21 [95% CI: 12; 119], p = 0,0358, dla 76 tygodni).

Z kolei większa dawka empagliflozyny (25 mg) w analizowanym zestawieniu charakteryzowała się:

- brakiem znamienych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, AEs związanych z prowadzoną terapią, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia, a także ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych – zarówno po 24, jak i 76 tygodniach terapii;
- istotnie mniejszym ryzykiem hiperglikemii w obu okresach obserwacji, odpowiednio RR = 0,15 (95% CI: 0,05; 0,42), NNT = 8 (95% CI: 6; 14), p = 0,0003 i RR = 0,46 (95% CI: 0,30; 0,72), NNT = 7 (95% CI: 5; 14), p = 0,0007 (24 i 76 tygodni)
- istotnie mniejszym ryzykiem nadciśnienia tętniczego w obu okresach obserwacji, odpowiednio RR = 0,22 (95% CI: 0,05; 0,99), NNT = 24 (95% CI: 13; 233), p = 0,0492 i RR = 0,18 (95% CI: 0,05; 0,62), NNT = 13 (95% CI: 8; 34), p = 0,0063 (24 i 76 tygodni).

EMPA + MET (IR) vs PBO + MET (IR) (EMPA-REG MET, Rosenstock 2013 i Ross 2015)

Empagliflozyna w dawce 10 mg w porównaniu do placebo charakteryzowała się (dane dla dłuższego okresu obserwacji pochodziły z fazy wydłużonej próby EMPA-REG MET):

- brakiem różnic w częstości AEs ogółem, AEs prowadzących do przerwania leczenia, AEs związanych z leczeniem i ciężkich AEs, a także hipoglikemii (zarówno w krótszym, jak i 76-tygodniowym okresie obserwacji);
- znamienne mniejszą częstością hiperglikemii: RR = 0,22 (95% CI: 0,09; 0,53), NNT = 14 (95% CI: 10; 29), p = 0,0007 (metaanaliza) w fazie podstawowej badań i RR = 0,42 (95% CI: 0,28; 0,65), NNT = 7 (95% CI: 5; 13), p < 0,0001 po 76 tygodniach terapii;
- znamienne niższą częstością zakażeń górnych dróg oddechowych w dłuższym okresie leczenia, RR = 0,39 (95% CI: 0,17; 0,92), NNT = 20 (95% CI: 11; 169), p = 0,0332;
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano znamienych różnic wobec grupy placebo, z wyjątkiem istotnie większego ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych ogółem i w podgrupie kobiet po 76 tygodniach leczenia, odpowiednio RR = 17,09 (95% CI: 2,30; 126,85), NNH = 13 (95% CI: 9; 25), p = 0,0055 i RR = 13,85 (95% CI: 1,86; 103,14); NNH = 8 (95% CI: 5; 16), p = 0,0103.

Dla większej dawki analizowanej interwencji (25 mg) w porównaniu do placebo odnotowano (dane dla dłuższego okresu obserwacji pochodziły z fazy wydłużonej próby EMPA-REG MET):

- brak znamienych różnic w ryzyku wystąpienia jakichkolwiek AEs, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, ciężkich AEs i AEs związanych z prowadzoną terapią oraz hipoglikemii (w krótszym i dłuższym okresie obserwacji);

- znamienne mniejsze ryzyko hiperglikemii zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji, odpowiednio RR = 0,09 (95% CI: 0,03; 0,33), NNT = 12 (95% CI: 9; 20); p = 0,0003 (metaanaliza) i RR = 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42), NNT = 5 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001;
- znamienne mniejsze ryzyko nadciśnienia tętniczego w krótszym okresie obserwacji: RR = 0,20 (95% CI: 0,05; 0,84), NNT = 30 (95% CI: 16; 431), p = 0,0276 (metaanaliza);
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic wobec grupy placebo, z wyjątkiem istotnie większej częstości zdarzeń związanych z zakażaniami narządów płciowych ogółem i w podgrupie kobiet: odpowiednio RR = 19,25 (95% CI: 2,61; 142,15), NNH = 12 (95% CI: 8; 21), p = 0,0037 i RR = 15,66 (95% CI: 2,12; 115,63), NNH = 7 (95% CI: 5; 13), p = 0,0070 po 76 tygodniach terapii.

EMPA + LIN + MET vs PBO + LIN + MET (*Søfteland 2016*)

Nie stwierdzono istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w mniejszej dawce (10 mg) w porównaniu do placebo, obu dodanych do terapii linagliptyną i metforminą.

W przypadku empagliflozyny w dawce 25 mg znamienne mniejsze w odniesieniu do placebo było ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, RR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,95), NNT = 7 (95% CI: 4; 28), p = 0,0149.

EMPA vs PBO (monoterapia) (*EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013*)

U chorych stosujących empagliflozynę w dawce 10 mg w porównaniu do pacjentów z grupy placebo (dane dla dłuższego okresu obserwacji pochodziły z fazy wydłużonej próby *EMPA-REG MONO*):

- nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania AEs ogółem, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych oraz AEs związanych z terapią, a także hipoglikemii (zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie terapii);
- istotnie mniejsza była częstość przerwania terapii z powodu AEs w krótszym okresie obserwacji, RR = 0,17 (95% CI: 0,05; 0,66), NNT = 29 (95% CI: 17; 84), p = 0,0103 (metaanaliza);
- ryzyko wystąpienia hiperglikemii było istotnie niższe po 76 tygodniach terapii (RR = 0,32 [95% CI: 0,20; 0,52], NNT = 6 (95% CI: 4; 9), p < 0,0001);
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych różnic wobec grupy placebo, z wyjątkiem większej częstości zdarzeń związanych z zakażaniami narządów płciowych: RR = 8,44 (95% CI: 1,56; 45,51), NNH = 38 (95% CI: 23; 109), p = 0,0131 (metaanaliza) w fazie podstawowej badań i RR = 3,32 (95% CI: 1,10; 10,04), NNH = 25 (95% CI: 14; 180), p = 0,0333 po 76 tygodniach terapii; w dłuższym okresie obserwacji różnice te były

istotne także w analizie w podgrupie kobiet RR = 5,76 (95% CI: 1,28; 25,95), NNH = 12 (95% CI: 7; 56), p = 0,0225.

Dla empagliflozyny w dawce 25 mg w porównaniu do placebo w analizowanym schemacie stwierdzo-
no (dane dla dłuższego okresu obserwacji pochodziły z fazy wydłużonej próby *EMPA-REG MONO*):

- brak istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, przerwania terapii z powodu AEs, ciężkich i poważnych AEs oraz hipoglikemii (w obu okresach obserwacji);
- istotnie mniejsze ryzyko hiperglikemii po 76 tygodniach terapii, RR = 0,18 (95% CI: 0,10; 0,33), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001;
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych różnic wobec placebo, z wyjątkiem:
 - istotnie większego ryzyka AEs związanych z leczeniem: RR = 2,08 (95% CI: 1,32; 3,27), NNH = 13 (95% CI: 8; 32), p = 0,0016 (metaanaliza) w fazach podstawowych badań i RR = 1,48 (95% CI: 1,01; 2,18), NNH = 14 (95% CI: 7; 317), p = 0,0435 po 76 tygodniach terapii;
 - istotnie większego ryzyka zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych w fazach podstawowych prób i po 76 tygodniach leczenia, odpowiednio RR = 12,18 (95% CI: 1,60; 92,58), NNH = 28 (95% CI: 17; 75), p = 0,0157 (metaanaliza) i RR = 3,59 (95% CI: 1,20; 10,75), NNH = 23 (95% CI: 13; 109), p = 0,0221, wyniki po 76 tygodniach leczenia były również istotne w podgrupie kobiet, RR = 6,65 (95% CI: 1,50; 29,48), NNH = 10 (95% CI: 6; 34), p = 0,0127;
 - znamiennej liczby przypadków częstomoczności w fazie podstawowej analizowanych prób, RR = 6,33 (95% CI: 1,15; 34,96), NNH = 24 (95% CI: 14; 116), p = 0,0344 (metaanaliza).

8.1. Skrócona charakterystyka włączonych badań

Tabela 129. Skrócowa charakterystyka włączonych badań.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa			
<i>EMPA-REG OUTCOME</i>	<ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe • 3 ramiona[^] • randomizowane • podwójne zaślepienie 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>chorzy stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, dotychczas nieleczeni farmakologicznie</u> (brak leczenia przeciwcukrzycowego w ciągu ≥12 tygodni poprzedzających randomizację) ○ <u>pacjenci leczeni farmakologicznie</u> (dowolna terapia*), przy zachowaniu następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie ustabilizowanego schematu leczenia, nie zmienianego w ciągu 	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia sercowo-naczyniowe: 3P-MACE (3-Point Major Adverse Cardiovascular Event) – wystąpienie zgonu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>non-inferiority i superiority</i> <ul style="list-style-type: none"> • 3,1 lat (mediana) • interwencje: • empagliflozyn a 10 mg, empagliflozynę 25 mg i placebo (we wszystkich + terapia podstawowa) 	<p>co najmniej 12 tygodni poprzedzających randomizację</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku stosowania insuliny, różnica pomiędzy dawką przyjmowaną w momencie randomizacji a dawką stosowaną w okresie ostatnich 12 tygodni nie powinna przekraczać 10% • brak wystarczającej kontroli glikemii, przy HbA_{1c} w okresie screeningu w następującym zakresie: <ul style="list-style-type: none"> o <u>≥7,0% (≥53 mmol/mol) i ≤9,0% (≤75 mmol/mol)</u> - u pacjentów dotychczas nieleczonych farmakologicznie o <u>≥7,0% (≥53 mmol/mol) i ≤10,0 (≤86 mmol/mol)</u> - u pacjentów leczonych farmakologicznie • wiek ≥18 lat** • BMI ≤45 kg/m² • wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdefiniowane jako spełnienie ≥1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> o potwierdzony, przebyty zawał serca (>2 miesiące przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu) o udokumentowana wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa), z zajęciem ≥2 dużych naczyń wieńcowych lub tętnicy wieńcowej lewej, niezależnie od statusu rewaskularyzacji, tj. ≥1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność istotnego zwężenia (dokumentacja obrazowa zwężenia ≥50% średnicy światła naczynia w koronarografii lub wielorządowej tomografii komputerowej naczyń) ▪ rewaskularyzacja (PTCA z lub bez stentowania lub CABG) przeprowadzona ≥2 miesiące przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu <ul style="list-style-type: none"> ▪ rewaskularyzacja jednej głównej tętnicy wieńcowej (PTCA z lub bez stentowania lub CABG) ≥2 miesiące przed wyrażeniem zgody oraz istotne zwężenie innego dużego naczynia wieńcowego (dokumentacja obrazowa zwężenia ≥50% średnicy światła naczynia w koronarografii lub wielorządowej tomografii komputerowej naczyń) o udokumentowana jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca, z obecnością istotnego zwężenia, tj. dokumentacja obrazowa zwężenia ≥50% średnicy światła jednego z dużych naczyń wieńcowych (w koronarografii lub wielorządowej tomografii komputerowej naczyń) w przypadku pacjentów, u których nie przeprowadzono skutecznej następowej rewaskularyzacji oraz spełnienie jednego lub obu poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dodatni wynik nieinwazyjnej próby obciążeniowej, potwierdzonym jednym z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – dodatni wynik próby wysiłkowej u pacjentów, u których nie występuje całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, zespół Wolffa-Parkinsona-White'a lub komorowa stymulacja serca – dodatni wynik echokardiograficznej próby obciążeniowej serca, wykazujący zaburzenia funkcji skurczowej serca (odcinkowe zaburzenia kurczliwości) – dodatni wynik badania scyntygraficznego, wykazujący niedokrwienie w próbie obciążeniowej, tj. występowanie odwracalnych ubytków perfuzji w czasie obrazowania perfuzji mięśnia sercowego ▪ pacjent wypisany ze szpitala z udokumentowanym rozpoznaniem niestabilnej dławicy piersiowej w okresie 12 miesięcy do zgody na udział w badaniu o niestabilna dławica piersiowa, ostatni epizod >2 miesiące przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, z potwierdzonymi dowodami jedno- lub wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca (zgodnie z wyżej podanymi definicjami) <ul style="list-style-type: none"> o przebyty udar mózgu, niedokrwienny lub krwotoczny (>2 mies. przez wyrażeniem zgody) o choroba zarostowa tętnic obwodowych (objawowa bądź bezobjawowa), udokumentowana wystąpieniem jednego z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ przebyta angioplastyka naczyń krwionośnych kończyn, stentowanie lub wszczepienie pomostów naczyniowych ▪ przebyta amputacja kończyny lub stopy z powodu niewydolności krążenia lub udokumentowane angiograficznie istotne (>50%) zwężenie naczyń 	<p>sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończonym zgonem lub udaru mózgu niezakończonym zgonem</p> <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia sercowo-naczyniowe: 4P-MACE, definiowane jak 3P-MACE wraz z dodatkowym zdarzeniem w postaci hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej • zgony (ogółem, sercowo-naczyniowe, nie związane z chorobą sercowo-naczyniową) • hospitalizacje (ogółem, z powodu niewydolności serca) • zawały serca (różne kategorie) • niewydolność serca (ogółem i ciężka) <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia mikronaczyniowe • kontrola glikemii (HbA_{1c}, FPG, leczenie hipoglikemizujące) • kontrola masy ciała • kontrola ciśnienia tętniczego • kontrola stężenia lipidów (cholesterol całkowity, HDL, LDL) <ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka przeciwzakrzepowa (dodanie leku przeciwzakrzepowego) • utrzymanie czynności nerek (zmiany eGFR, zmiany stężenia kwasu moczowego) • bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
---------	----------	-----------	----------------

obwodowych w co najmniej jednej kończynie

- udokumentowane w nieinwazyjnym pomiarze, istotne (>50% lub opisane jako istotne hemodynamicznie) zwężenie naczyń obwodowych w co najmniej jednej kończynie
- ABI < 0,9 w co najmniej jednej kończynie

Kryteria wykluczenia:

- niekontrolowana hiperglikemia, przy porannym stężeniu glukozy na czczo >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) w fazie wstępnej (dwa pomiary w różnych dniach)
- wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na chorobę wątroby (ALT, AST lub ALP >3-krotności górnej granicy normy) w okresie screeningu lub fazie wstępnej
 - zabieg kardiochirurgiczny lub angioplastyka planowane w ciągu 3 miesięcy
- eGFR < 30 ml/min/1,73 m² (wg równania MDRD) na etapie screeningu i fazie wstępnej
 - operacja bariatryczna w okresie 2 ubiegłych lat lub inny zabieg w obrębie żołądka lub jelita wywołujący przewlekłe zaburzenia wchłaniania
- skaza krwotoczna lub inne schorzenie powodujące hemolizę lub niestabilność poziomu czerwonych krwinek (np. malaria, babeszjoza, niedokrwistość hemolityczna)
- złośliwy nowotwór (z wyłączeniem podstawnokomórkowego raka skóry) lub leczenie przeciwnowotworowe w ciągu ostatnich 5 lat
 - przeciwwskazania do stosowania leczenia podstawowego (*background therapy*), zgodnie z miejscowymi charakterystykami stosowanych produktów leczniczych
 - farmakologiczne leczenie otyłości w ciągu 3 miesięcy poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu lub inne leczenie w okresie screeningu prowadzące do destabilizacji masy ciała (np. leczenie chirurgiczne, agresywna dieta)
- systemowe leczenie steroidami w okresie wyrażania zgody na udział w badaniu lub zmiana dawkowania hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni poprzedzających wyrażenie zgody
- jakiegokolwiek niekontrolowane zaburzenia endokrynologiczne poza cukrzycą typu 2
 - kobiety w wieku przedmenopauzalnym (ostatnia miesiączka do roku przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu) karmiące, w ciąży lub mogące zajść w ciążę i nie stosujące akceptowalnej, określonej w protokole badania, metody antykoncepcji (lub nie planujące jej stosowania w okresie badania) oraz nie wyrażające zgody na okresowe poddawanie się testom ciążowym w czasie udziału w badaniu
 - nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych w okresie 3 miesięcy poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu, w stopniu mogącym zakłócać uczestnictwo w badaniu lub inny trwający stan prowadzący do zmniejszenia poziomu stosowania się do procedur wymaganych protokołem badania, w tym wymogu przyjmowania testowanych leków
- przyjmowanie eksperymentalnych leków w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* lub udział w innym badaniu obejmujący przyjmowanie eksperymentalnego leku i/lub obserwacja po leczeniu lekiem eksperymentalnym
- jakiegokolwiek stan kliniczny, który mógłby ograniczać bezpieczeństwo pacjenta w związku z udziałem w badaniu†

Liczba pacjentów:

EMPA-10: 2345

EMPA-25: 2342

STD+PBO: 2333

Poszerzona porównawcza oceny bezpieczeństwa

EMPA-REG
METSU
(Häring 2013,
Häring 2015)

- wielośrodkowe
- 3 ramiona^
- randomizowane

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 lat
- BMI ≤ 45,0 kg/m²

• nieodpowiednia kontrola cukrzycy typu 2 (zawartość HbA1c ≥ 7,0% i ≤ 10,0%), pomimo diety, ćwiczeń oraz MET IR + SU w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją; chorym z zawartością HbA1c > 10%

Główny:

- zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 24. tygodniu

Dodatkowe:

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • podwójne zaślepienie • <i>superiority</i> • 24 tyg./≥ 52 tyg. interwencji (faza podstawowa/faza wydużona) • empagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 25 mg i placebo (we wszystkich + terapia podstawowa) 	<p>umożliwiono włączenie do grupy EMPA 25 mg bez zaślepienia</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi > 13,3 mmol/l na czczo po nocy, potwierdzona drugim pomiarem • ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu <ul style="list-style-type: none"> • objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP > 3 × GGN) • zaburzenia czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) podczas skryningu i okresu <i>run-in</i> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwwskazania do stosowania MET lub SU, zgodnie z ulotkami leków • operacje bariatryczna i inne przewodu pokarmowego powodujące przewlekły zespół złego wchłaniania <ul style="list-style-type: none"> • nowotwór lub jego leczenie w wywiadzie w ciągu 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry) • dyskrazja lub inne schorzenie powodujące hemolizę lub destabilizację liczby erytrocytów • stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu • jakiegokolwiek leczenia w momencie skryningu prowadzące do zmiany masy ciała • leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu • zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu < 6 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu • stosowanie eksperymentalnego leczenia w ciągu ≤ 30 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu <p>Liczba pacjentów: EMPA-10: 226 EMPA-25: 218 PBO: 225</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 52. i 76. tygodniu, • zmiana FPG w 52. i 76. tygodniu, • zmiana masy ciała w 52. i 76. tygodniu, <ul style="list-style-type: none"> • zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 52. i 76. tygodniu, • stosowanie leczenia ratunkowego w trakcie trwania badania, • odsetek chorych z wyjściowym stężeniem HbA1c ≥ 7% u których osiągnięto stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) < 7% (< 53 mmol/l) w 52. i 76. tygodniu, • bezpieczeństwo
EMPA-REG MET (Häring 2014, Merker 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe • 3 ramiona[^] • randomizowane • podwójne zaślepienie • <i>superiority</i> • 24 tyg./≥ 52 tyg. interwencji (faza podstawowa/faza wydużona) • empagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 25 mg i placebo (we wszystkich + terapia podstawowa) 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • BMI ≤ 45,0 kg/m² <p>• nieodpowiednia kontrola cukrzycy typu 2 (zawartość HbA1c ≥ 7,0% i ≤ 10,0%), pomimo diety, ćwiczeń oraz MET IR w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją; chorym z zawartością HbA1c > 10% umożliwiono włączenie do grupy EMPA 25 mg bez zaślepienia</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi > 13,3 mmol/l na czczo po nocy, potwierdzona drugim pomiarem • ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu <ul style="list-style-type: none"> • objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP > 3 × GGN) • zaburzenia czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) podczas skryningu i okresu <i>run-in</i> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwwskazania do stosowania MET, zgodnie z ulotkami leków • operacje bariatryczna i inne przewodu pokarmowego powodujące przewlekły zespół złego wchłaniania <ul style="list-style-type: none"> • nowotwór lub jego leczenie w wywiadzie w ciągu 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry) • dyskrazja lub inne schorzenie powodujące hemolizę lub destabilizację liczby erytrocytów • stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu • jakiegokolwiek leczenia w momencie skryningu prowadzące do zmiany masy ciała • leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu • zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu < 6 tyg. przed wyrażeniem 	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 24. tygodniu. <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 52. i 76. tygodniu, • zmiana FPG w 52. i 76. tygodniu, • zmiana masy ciała w 52. i 76. tygodniu, <ul style="list-style-type: none"> • zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 52. i 76. tygodniu. • stosowanie leczenia ratującego w trakcie trwania badania, • odsetek chorych, z wyjściowym stężeniem HbA1c ≥ 7% u których

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		zgody na udział w badaniu	osiągnięto stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) < 7% (< 53 mmol/l) w 52. i 76. tygodniu,
	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie eksperymentalnego leczenia w ciągu ≤ 30 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu 		<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo
	Liczba pacjentów: EMPA-10: 217 EMPA-25: 214 PBO: 207		
Rosenstock 2013	<ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe • 3 ramiona[^] • randomizowane • podwójne zaślepienie • <i>superiority</i> • 12 tyg. • empagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 25 mg i placebo (we wszystkich + terapia podstawowa) 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 i < 80 lat • BMI ≤ 40,0 kg/m² • cukrzyca typu 2 • wcześniejsze leczenie MET lub MET + 1 OAD <p>• brak zmian we wcześniejszym leczeniu przeciwcukrzycowym w ciągu ≥ 10 tyg. przed skryningiem, w tym stabilne dawki MET (≥ 1500 mg/dzień lub maksymalnie tolerowana dawka)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zawartość HbA1c ≥ 6,5% i ≤ 9,0% u chorych z MET + 1 OAD, który był wycofywany w momencie rozpoczęcia okresu wymywania (<i>washout</i>); > 7% i ≤ 10,0% u chorych z monoterapią MET • zawartość HbA1c > 7% i ≤ 10,0% u wszystkich chorych w momencie rozpoczęcia PBO w okresie <i>run-in</i> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zawał mięśnia sercowego, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem • upośledzenie czynności wątroby lub nerek • schorzenia centralnego układu nerwowego • przewlekłe lub kliniczne istotne zakażenie • klinicznie istotna alergja lub reakcje nadwrażliwości w wywiadzie • leczenie tiazolidynedionami, analogami GLP-1 lub insuliną w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem 	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 12. tygodniu <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w czasie • zmiana stężenia glukozy na czczo w 12. tygodniu • zmiana masy ciała w 12. tygodniu • odsetek chorych, którzy osiągnęli stężenie hemoglobiny glikowanej ≤ 7% • odsetek chorych, u których odnotowano spadek wartości hemoglobiny glikowanej ≥ 0,5% w 12. tygodniu • ocena bezpieczeństwa leczenia, z uwzględnieniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych
	Liczba pacjentów: EMPA-10: 71 EMPA-25: 70 PBO: 71		
Ross 2015	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych na temat ośrodka • 3 ramiona[^] • randomizowane • podwójne zaślepienie • <i>superiority</i> • 16 tyg. • empagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 25 mg i placebo (we wszystkich + terapia podstawowa) 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • cukrzyca typu 2 • BMI ≤ 45,0 kg/m² <p>• zawartość HbA1c ≥ 7,0% i ≤ 10,0%, pomimo diety, ćwiczeń oraz MET IR w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją), dawka MET IR: ≥ 1500 mg/dzień</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi > 13,3 mmol/l na czczo po nocy podczas 2-tygodniowego okresu <i>run-in</i>, potwierdzona drugim pomiarem • zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min/1,73 m²) • objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP > 3 × GGN) w momencie skryningu lub w okresie <i>run-in</i> • ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu • stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu 	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia HbA1c w 16. tygodniu <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana FPG w 16. tygodniu • odsetek pacjentów z wyjściowym stężeniem HbA1c ≥ 7%, u których osiągnięto zawartość HbA1c < 7% w 16. tygodniu • zmiana masy ciała w 16. tygodniu • zmiana wartości skurczowego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> operacja bariatryczna w ciągu ostatnich 2 lat niekontrolowana choroba endokrynologiczna (z wyjątkiem T2DM) jakikolwiek leczenie przeciwcukrzycowe inne niż MET IR w ciągu 12 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu <p>Liczba pacjentów: EMPA-10: 220 EMPA-25: 218 PBO: 107</p>	<ul style="list-style-type: none"> ciśnienia tętniczego w 16. tygodniu zmiana wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego w 16. tygodniu bezpieczeństwo
EMPA-REG PIO (Kovacs 2014, Kovacs 2015)	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe 3 ramiona^ randomizowane podwójne zaślepienie superiority 24 tyg./≥ 52 tyg. interwencji (faza podstawowa/faza wydłużona) empagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 25 mg i placebo (we wszystkich + terapia podstawowa) <p>Liczba pacjentów: EMPA-10: 165 EMPA-25: 168 PBO: 165</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 (≤ 65 lat w Indiach) <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 BMI ≤ 45,0 kg/m² zawartość HbA1c ≥ 7,0% i ≤ 10,0%, pomimo diety, ćwiczeń oraz PIO w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją), dawka PIO: ≥ 30 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń, lub PIO i MET IR (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi > 13,3 mmol/l na czczo po nocy podczas 2-tygodniowego okresu <i>run-in</i>, potwierdzona drugim pomiarem poważne upośledzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m²) <ul style="list-style-type: none"> objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP > 3 × GGN) przed randomizacją ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu przeciwwskazania do stosowania PIO i/lub MET, zgodnie z ulotkami leków stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu <ul style="list-style-type: none"> operacja bariatryczna w ciągu ostatnich 2 lat niekontrolowana choroba endokrynologiczna (z wyjątkiem T2DM) leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu < 6 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu 	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 24. tygodniu. <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia FPG w 24., 56. oraz 76 tygodniu zmiana masy ciała w 24., 56. oraz 76 tygodniu odsetek chorych z wyjściowym stężeniem HbA1c ≥ 7%, u których osiągnięto zawartość HbA1c < 7% w 24., 56. oraz 76 tygodniu zmiana obwodu pasa w 24., 56. oraz 76 tygodniu <ul style="list-style-type: none"> zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 24. 56. oraz 76. tygodniu odsetek chorych z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym krwi, u których osiągnięto wartości skurczowego ciśnienia tętniczego < 130 mmHg oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego < 80 mmHg w 24. tygodniu odsetek chorych, u których osiągnięto zmniejszenie masy ciała > 5% w 24. tygodniu <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa (częstość AEs oraz

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			odsetek chorych, u których konieczne było stosowanie terapii ratującej
<i>Søfteland 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe 3 ramiona[^] randomizowane podwójne zaślepienie <i>superiority</i> 24 tyg./≥ 52 tyg. interwencji (faza podstawowa/faza wydłużona) empagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 25 mg i placebo (we wszystkich + terapia podstawowa) 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat cukrzyca typu 2 BMI ≤ 45,0 kg/m² <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieodpowiednia kontrola cukrzycy typu 2 (zawartość HbA1c ≥ 8,0% i ≤ 10,5%), pomimo diety, ćwiczeń oraz MET IR w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu ≥ 12 tyg. przed skryningiem), dawka MET: ≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń randomizacji zostali poddani chorzy, u których pod koniec 16-tygodniowego okresu z linagliptyną i metforminą zawartość HbA1c wynosiła ≥ 7,0% i ≤ 10,5% niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi > 15,0 mmol/l na czczo po nocy (w czasie 16-tygodniowej fazy z linagliptyną i metforminą oraz fazy z placebo), potwierdzona drugim pomiarem jakiegokolwiek leczenie przeciwcukrzycowe inne niż MET w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem 16-tygodniowej fazy wstępnej <ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie jakiegokolwiek leku przeciwcukrzycowego z wyjątkiem analizowanych terapii i metforminy przed randomizacją <ul style="list-style-type: none"> eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wrodzona nietolerancja galaktozy ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu <ul style="list-style-type: none"> wykonana (w ciągu 2 ostatnich lat) lub planowana operacja bariatryczna pacjenci wymagający terapii ratunkowej w sytuacji stwierdzenia stężenia glukozy we krwi > 15,0 mmol/l na czczo po nocy w czasie 16-tygodniowej fazy z linagliptyną i metforminą oraz fazy z placebo nie byli poddani randomizacji <p>Liczba pacjentów: EMPA-10: 112 EMPA-25: 111 PBO: 110</p>	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 24. tygodniu <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia FPG w 24. tygodniu zmiana masy ciała w 24. tygodniu dodatkowe punkty końcowe u pacjentów z HbA1c ≥ 7,0% na początku badania: odsetek chorych z wyjściowym stężeniem HbA1c < 7% w 24. tygodniu <ul style="list-style-type: none"> zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 24. tygodniu <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa
<i>EMPA-REG MONO (Roden 2013, Roden 2015)</i>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe 3 ramiona[^] randomizowane podwójne zaślepienie <i>superiority</i> 24 tyg./≥ 52 tyg. interwencji (faza podstawowa/faza wydłużona) empagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 25 mg i placebo (we wszystkich + terapia podstawowa) 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 (≥ 20 lat w Japonii, 18-65 w Indiach) cukrzyca typu 2 BMI ≤ 45 kg/m² <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy nieleczeni (brak leków przeciwcukrzycowych, doustnych i w iniekcji, w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją lub rozpoczęciem leczenia w grupie bez zaślepienia) niewystarczająca kontrola glikemii pomimo diety i ćwiczeń (zawartość HbA1c ≥ 7,0% i ≤ 10,0% [w Niemczech ≥ 7,0% i ≤ 9,0%] podczas skryningu); do grupy bez zaślepienia włączano chorych z zawartością HbA1c > 10,0% (z wyjątkiem Niemiec i Irlandii) niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi > 13,3 mmol/l na czczo po nocy w trakcie 2-tygodniowego okresu <i>run-in</i>, potwierdzona drugim pomiarem <ul style="list-style-type: none"> eGFR < 50 ml/min/1,73 m² (< 60 w Chinach) przeciwwskazania do stosowania sitagliptyny, zgodnie z ulotkami leków stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu <ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana choroba endokrynologiczna (z wyjątkiem T2DM) leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu 	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 24. tygodniu. <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w czasie w zależności od wyjściowego stężenia HbA1c (≥ 8% oraz < 8%) zmiana FPG w 24., 52. oraz 76. tygodniu zmiana masy ciała w 24., 52. oraz 76. tygodniu oraz odsetek chorych, u których osiągnięto zmniejszenie masy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu < 6 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu <p>Dodatkowo w fazie wydłużonej:</p> <ul style="list-style-type: none"> objawy choroby wątroby <p>Liczba pacjentów: EMPA-10: 224 EMPA-25: 224 PBO: 228</p>		<p>ciała > 5% wartości wyjściowej</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana obwodu pasa w 24. tygodniu <ul style="list-style-type: none"> zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 24., 52. oraz 76. tygodniu odsetek chorych z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym krwi, u których osiągnięto wartości skurczowego ciśnienia tętniczego < 130 mmHg oraz rozkurczowego ciśnienie tętniczego < 80 mmHg w 24. tygodniu <ul style="list-style-type: none"> stosowanie leczenia ratującego w trakcie trwania badania odsetek chorych, z wyjściowym stężeniem HbA1c $\geq 7\%$, u których osiągnięto zawartość HbA1c < 7% (< 53 mmol/l) w 24. oraz 76. tygodniu bezpieczeństwo
EMPA-REG DOSEJAPAN (Kadowaki 2014)	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe 3 ramiona[^] randomizowane podwójne zaślepienie superiority 24 tyg./40 tyg. interwencji (faza podstawowa/faza wydłużona; nieopisana) empagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 25 mg i placebo (we wszystkich + terapia 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 20 i ≤ 80 lat BMI ≥ 18 i ≤ 40 kg/m² chorzy nieleczeni (brak terapii w ciągu ≥ 10 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu) i z zawartością HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$ w momencie skryningu lub chorzy leczeni 1 OAD (innym niż tiazolidinediony, analogi GLP czy insuliną) bez zmian schematu w ciągu ≥ 10 tyg. przed wyrażeniem zgody i z zawartością HbA1c $\geq 6,5\%$ i $\leq 9,0\%$ w momencie skryningu w momencie rozpoczęcia 2-tygodniowej fazy <i>run-in</i> z placebo zawartość HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$ <ul style="list-style-type: none"> powszechnie uznana antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi > 13,3 mmol/l na czczo po nocy w trakcie okresu wymywania/2-tygodniowego okresu <i>run-in</i>, potwierdzona drugim pomiarem umiarkowane lub poważne upośledzenie czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP > 3 \times GGN) przed randomizacją ostry zespół wieńcowy, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu 	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 12. tygodniu. <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w obrębie podgrup (HbA1c $\geq 8\%$ oraz < 8%) w 12. tygodniu zmiana FPG w 12. tygodniu zmiana masy ciała oraz odsetek chorych, u których uzyskano zmniejszenie masy ciała > 5% w 12. tygodniu zmiana obwodu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>podstawowa)</p> <ul style="list-style-type: none"> • poddani zabiegowi bariatrycznemu w ciągu poprzednich 2 lat • niekontrolowana choroba endokrynologiczna (z wyjątkiem T2DM) • leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu • zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu 6 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu <p>Liczba pacjentów: EMPA-10: 109 EMPA-25: 109 PBO: 109</p>		<p>pasa w 12. tygodniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 12. tygodniu • odsetek chorych z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym krwi, u których osiągnięto wartości skurczowego ciśnienia tętniczego < 130 mmHg oraz rozkurczowego ciśnienie tętniczego < 80 mmHg w 12. tygodniu • odsetek chorych z wyjściowym stężeniem HbA1c $\geq 7\%$, u których osiągnięto zawartość HbA1c < 7% w 12. tygodniu, <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zdarzeń niepożądanych
Ferrannini 2013	<ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe • 3 ramiona[^] • randomizowane • podwójne zaślepienie • <i>superiority</i> • 12 tyg. • empagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 25 mg i placebo (we wszystkich + terapia podstawowa) 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 i ≤ 79 lat • cukrzyca typu 2 • BMI ≤ 40 kg/m² <p>• chorzy nieleczeni (brak terapii przeciwcukrzycowej w ciągu ≥ 10 tyg. przed skryningiem) i z zawartością HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$ w momencie skryningu lub chorzy leczeni 1 OAD (innym niż tiazolidinediony, analogi GLP-1 czy insulina) w dawce stabilnej w ciągu ≥ 10 tyg. przed skryningiem) i z zawartością HbA1c $\geq 6,5\%$ i $\leq 9,0\%$ w momencie skryningu</p> <p>• w momencie rozpoczęcia fazy <i>run-in</i> zawartość HbA1c > 7,0% i $\leq 10\%$</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niewydolność nerek lub uszkodzenie ich funkcji (klirens kreatyniny < 0,84 ml/s/m² lub stężenie kreatyniny w osoczu $\geq 132,6$ μmol/l dla mężczyzn i $\geq 123,8$ μmol/l dla kobiet) • upośledzona czynność wątroby • zawał mięśnia sercowego, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu ≤ 6 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu <ul style="list-style-type: none"> • niestabilna lub ostra zastoinowa niewydolność serca <ul style="list-style-type: none"> • ostra lub przewlekła acydoza • choroby ośrodkowego układu nerwowego • zaburzenia psychiatryczne lub inne istotne choroby neurologiczne, które mogłyby wpływać na udział chorego w badaniu <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe lub klinicznie istotne zakażenia • aktualne lub przewlekłe zakażenia układu moczowo-płciowego <ul style="list-style-type: none"> • odwodnienie • istotne alergie lub nadwrażliwości w wywiadzie 	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 12. tygodniu. <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia HbA1c w czasie • zmiana FPG w 12. tygodniu • zmiana masy ciała w 12. tygodniu • odsetek chorych, u których osiągnięto zmniejszenie stężenia HbA1c $\geq 0,5\%$ po 12 tygodniach leczenia • odsetek chorych, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $\leq 7\%$ w 12. tygodniu • farmakokinetyka empagliflozyny • bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • nietolerancja metforminy • wrodzona nietolerancja galaktozy • leczenie tiazolidynedionami, analogami GLP-1 lub insuliną w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu <ul style="list-style-type: none"> • aktualne stosowanie leków odchudzających • aktualne leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami <ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od alkoholu • eksperymentalne leczenie w ciągu 2 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu <ul style="list-style-type: none"> • ciąża, karmienie piersią oraz brak stosowania akceptowalnych metod antykoncepcji (kobiety) <p>Liczba pacjentów: EMPA-10: 81 EMPA-25: 82 PBO: 82</p>	

[^] opisane w niniejszym raporcie.

8.2. Zestawienie głównych wyników badania EMPA-REG OUTCOME

Tabela 130. Zestawienie głównych wyników badania EMPA-REG OUTCOME.

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
Skuteczność kliniczna							
n/N (%); HR (95% CI)							
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	269/4687 (5,7)	137/2345 (5,8)	132/2342 (5,6)	194/2333 (8,3)	0,68 (0,57; 0,82) p < 0,001	0,70 (0,56; 0,87) p = 0,001	0,67 (0,54; 0,83) p < 0,001
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita); pacjenci nieleczeni insuliną	114/2345(4,7)	56/1213 (4,6)	58/1222 (4,7)	88/1198 (7,3)	0,64 (0,48; 0,84) p = 0,0014	0,63 (0,45; 0,88) p = 0,0070	0,64 (0,46; 0,89) p = 0,0088
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita); pacjenci leczeni insuliną	155/2252 (6,9)	81/1132 (7,2)	74/1120 (6,6)	106/1135 (9,3)	0,72 (0,56; 0,93) p = 0,0099	0,76 (0,57; 1,01) p = 0,0574	0,69 (0,51; 0,93) p = 0,0142
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	490/4687 (10,5)	243/2345 (10,4)	247/2342 (10,5)	282/2333 (12,1)	0,86 (0,74; 0,99); non-inferiority: p < 0,001 superiority: p = 0,04	0,85 (0,72; 1,01), p = 0,07	0,86 (0,73; 1,02), p = 0,09
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u> poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	599/4687 (12,8)	300/2345 (12,8)	299/2342 (12,8)	333/2333 (14,3)	0,89 (0,78; 1,01); non-inferiority: p < 0,001 superiority: p = 0,08	0,89 (0,76; 1,04), p = 0,15	0,88 (0,76; 1,03), p = 0,12
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE); pacjenci nieleczeni insuliną	225/2345 (9,2)	112/1213 (9,2)	113/1222 (9,2)	140/1198 (11,7)	0,79 (0,64; 0,97) p = 0,0265	0,79 (0,62; 1,02) p = 0,0674	0,78 (0,61; 1,00) p = 0,0522

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:							
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE); pacjenci nieleczeni insuliną	268/2345 (11,0)	130/1213 (10,7)	138/1222 (11,3)	160/1198 (13,4)	0,82 (0,67; 1,00) p = 0,0463	0,80 (0,64; 1,01) p = 0,0596	0,84 (0,67; 1,05) p = 0,1283
I-rzędowy punkt końcowy:							
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE); pacjenci leczeni insuliną	265/2252 (11,8)	131/1132 (11,6)	134/1120 (12,0)	142/1135 (12,5)	0,93 (0,75; 1,13) p = 0,4554	0,91 (0,72; 1,15) p = 0,4334	0,94 (0,74; 1,19) p = 0,6155
Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:							
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE); pacjenci leczeni insuliną	331/2252 (14,7)	170/1132 (15,0)	161/1120 (14,4)	173/1135 (15,2)	0,95 (0,79; 1,14) p = 0,5933	0,97 (0,79; 1,20) p = 0,8134	0,93 (0,75; 1,15) p = 0,4910
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	265/4687 (5,7)	133/2345 (5,7)	132/2342 (5,6)	198/2333 (8,5)	0,66 (0,55; 0,79) p < 0,001	0,66 (0,53; 0,83), p < 0,001	0,65 (0,52; 0,81), p < 0,001
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	129/4687 (2,8)	62/2345 (2,6)	67/2342 (2,9)	104/2333 (4,5)	0,61 (0,47; 0,79) p < 0,001	0,59 (0,43; 0,81), p = 0,001	0,63 (0,46; 0,86), p = 0,003
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	126/4687 (2,7)	60/2345 (2,6)	66/2342 (2,8)	95/2333 (4,1)	0,65 (0,50; 0,85) p = 0,002	0,62 (0,45; 0,86), p = 0,004	0,68 (0,50; 0,93), p = 0,017
Niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	204/4687 (4,4)	106/2345 (4,5)	98/2342 (4,2)	143/2333 (6,1)	0,70 (0,56; 0,87) p = 0,001	0,73 (0,57; 0,94), p = 0,014	0,67 (0,52; 0,86), p = 0,002
Ciężka niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	192/4687 (4,1)	99/2345 (4,2)	93/2342 (4,0)	136/2333 (5,8)	0,69 (0,55; 0,86) p = 0,001	0,72 (0,55; 0,93), p = 0,012	0,67 (0,51; 0,87), p = 0,003

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu); pacjenci nieleczeni insuliną	105/2345 (4,3)	48/1213 (4,0)	57/1222 (4,7)	80/1198 (6,7)	0,64 (0,48; 0,86) p = 0,0030	0,60 (0,42; 0,85) p = 0,0047	0,69 (0,49; 0,97) p = 0,0317
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; pacjenci nieleczeni insuliną	42/2345 (1,7)	18/1213 (1,5)	24/1222 (2,0)	34/1198 (2,8)	0,61 (0,39; 0,96) p = 0,0327	0,53 (0,30; 0,94) p = 0,0295	0,69 (0,41; 1,16) p = 0,1633
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu); pacjenci leczeni insuliną	160/2252 (7,1)	85/1132 (7,5)	75/1120 (6,7)	118/1135 (10,4)	0,66 (0,52; 0,84) p = 0,0007	0,70 (0,53; 0,93) p = 0,0140	0,62 (0,47; 0,83) p = 0,0013
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; pacjenci leczeni insuliną	84/2252 (3,7)	42/1132 (3,7)	42/1120 (3,8)	61/1135 (5,4)	0,68 (0,49; 0,94) p = 0,0198	0,67 (0,45; 1,00) p = 0,0496	0,68 (0,46; 1,00) p = 0,0516
Zdarzenie mikronaczyniowe (MV) – złożony punkt końcowy	577/4132 (14,0)	bd.	bd.	424/2068 (20,5)	0,62 (0,54; 0,70) p < 0,001	bd.	bd.
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	675 (16,2)/4179	bd./2055	bd./2069	497/2102 (2061 dla porównania z EMPA 10 mg lub 25 mg) (23,6)	0,61 (0,55; 0,69) p < 0,001	0,62 (0,54; 0,72) p < 0,001	0,61 (0,53; 0,70) p < 0,001
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii; pacjenci nieleczeni insuliną	258/2203 (11,7)	135/1094 (12,3)	123/1109 (11,1)	172/1098 (15,7)	0,69 (0,57; 0,84) p = 0,0002	0,74 (0,59; 0,93) p = 0,0094	0,64 (0,51; 0,81) p = 0,0002
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii; pacjenci leczeni insuliną	267/1921 (13,9)	126/961 (13,1)	141/960 (14,7)	216/963 (22,4)	0,54 (0,45; 0,65) p < 0,0001	0,51 (0,41; 0,64) p < 0,0001	0,57 (0,46; 0,71) p < 0,0001
Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową	97/4687 (2,1)	bd./2345	bd./2342	57/2333 (2,4)	0,84 (0,60; 1,16) p = 0,285	bd.	bd.
Hospitalizacja (bez względu na przyczynę)	1725/4687 (36,8)	828/2345 (35,3)	897/2342 (38,3)	925/2333 (39,6)	0,89 (0,82; 0,96) p = 0,003	0,84 (0,77; 0,92), p < 0,001	0,93 (0,85; 1,02), p = 0,149

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
n/N (%); RR (95% CI)							
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia w fazie leczenia	1523/4687 (32,5)	779/2345 (33,2)	745/2342 (31,8)	1264/2333 (54,2)	0,60 (0,57; 0,63) NNT = 5 (5; 6) p < 0,0001	0,61 (0,57; 0,66) NNT = 5 (5; 6) p < 0,0001	0,59 (0,55; 0,63) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
Dodanie leku hipotensyjnego	1903/4687 (40,6)	bd.	bd.	1106/2333 (47,4)	0,86 (0,81; 0,90) NNT = 15 (11; 24) p < 0,0001	bd.	bd.
Dodanie leku hipolipemizującego; N odpowiednio 4687 vs 2333	1245/4687 (26,6)	bd.	bd.	643/2333 (27,6)	0,96 (0,89; 1,05) p = 0,3732	bd.	bd.
Dodanie leku przeciwzakrzepowego	1179/4687 (25,2)	bd.	bd.	623/2333 (26,7)	0,94 (0,87; 1,02) p = 0,1603	bd.	bd.
średnia (SE); MD (95% CI)							
Średnia zmiana zawartości HbA _{1c} [%]; 164 tygodni; N odpowiednio bd. vs 1006 vs 1043 vs 962	bd.	-0,29 (0,03)	-0,40 (0,03)	0,03 (0,03)	bd.	-0,31 (-0,40; -0,23) p < 0,001	-0,42 (-0,51; -0,34) p < 0,001
Średnia zmiana zawartości HbA_{1c} [%]; 164 tygodni; pacjenci nieleczeni insuliną; N odpowiednio bd. vs 557 vs 588 vs 540	bd.	-0,41 (0,04)	-0,51 (0,04)	-0,03 (0,04)	bd.	-0,38 (-0,50; -0,26); p < 0,0001	-0,48 (-0,60; -0,36); p < 0,0001
Średnia zmiana zawartości HbA _{1c} [%]; 164 tygodni; pacjenci leczeni insuliną; N odpowiednio bd. vs 449 vs 455 vs 422	bd.	-0,16 (0,05)	-0,27 (0,05)	0,08 (0,05)	bd.	-0,24 (-0,37; -0,11); p = 0,0004	-0,35 (-0,48; -0,22); p < 0,0001
Średnia zmiana stężenia FPG [mg/dl]; 164 tygodni; N odpowiednio bd. vs 1012 vs 1053 vs 965	bd.	-3,6 (1,4)	-9,3 (1,3)	4,7 (1,4)	bd.	-8,2 (-12,0; -4,5) p < 0,001	-13,9 (-17,7; -10,2) p < 0,001
Średnia zmiana masy ciała [kg]; 164 tygodni; N odpowiednio bd. vs 1298 vs 1335 vs 1239	bd.	-2,4 (0,1)	-2,7 (0,1)	-0,8 (0,1)	bd.	-1,60 (-1,97; -1,23) p < 0,001	-2,0 (-2,3; -1,6) p < 0,001

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
Średnia zmiana masy ciała [kg]; 164 tygodnie; pacjenci nieleczeni insuliną; N odpowiednio bd. vs 702 vs 719 vs 666	bd.	-2,5 (0,2)	-3,0 (0,2)	-1,2 (0,2)	bd.	-1,3 (-1,8; -0,8); p < 0,0001	-1,8 (-2,3; -1,3); p < 0,0001
Średnia zmiana masy ciała [kg]; 164 tygodnie; pacjenci leczeni insuliną; N odpowiednio bd. vs 596 vs 616 vs 573	bd.	-2,2 (0,2)	-2,4 (0,2)	-0,3 (0,2)	bd.	-1,9 (-2,5; -1,4); p < 0,0001	-2,2 (-2,7; -1,6); p < 0,0001
Bezpieczeństwo							
n (%); RR (95% CI), N odpowiednio 4687 vs 2345 vs 2342 vs 2333							
Zdarzenie niepożądane (dowolne)	4230 (90,2)	2112 (90,1)	2118 (90,4)	2139 (91,7)	0,98 (0,97; 1,00) NNT = 70 (36; 3449) p = 0,0450	0,98 (0,96; 1,00) p = 0,0544	0,99 (0,97; 1,00) p = 0,1346
Poważne zdarzenie niepożądane (<i>severe adverse event</i>)	1100 (23,5)	536 (22,9)	564 (24,1)	592 (25,4)	0,92 (0,85; 1,01) p = 0,0775	0,90 (0,81; 1,00) NNT = 40 (21; 1491) p = 0,0443	0,95 (0,86; 1,05) p = 0,3056
Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>serious adverse event</i>)	1789 (38,2)	876 (37,4)	913 (39,0)	988 (42,3)	0,90 (0,85; 0,96) NNT = 24 (16; 58) p = 0,0007	0,88 (0,82; 0,95) NNT = 21 (13; 46) p = 0,0005	0,92 (0,86; 0,99) NNT = 30 (17; 182) p = 0,0193
Ciężkie zdarzenie niepożądane – zgon	176 (3,8)	97 (4,1)	79 (3,4)	119 (5,1)	0,74 (0,59; 0,92) NNT = 75 (42; 334) p = 0,0083	0,81 (0,62; 1,05) p = 0,1169	0,66 (0,50; 0,87) NNT = 58 (35; 175) p = 0,0036
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	813 (17,3)	416 (17,7)	397 (17,0)	453 (19,4)	0,89 (0,81; 0,99) NNT = 49 (25; 745) p = 0,0329	0,91 (0,81; 1,03) p = 0,1405	0,87 (0,77; 0,99) NNT = 41 (22; 392) p = 0,0290
Potwierdzony epizod hipoglikemii	1303 (27,8)	656 (28,0)	647 (27,6)	650 (27,9)	1,00 (0,92; 1,08) p = 0,9573	1,00 (0,92; 1,10) p = 0,9312	0,99 (0,90; 1,09) p = 0,8575

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
Potwierdzony epizod hipoglikemii; chorzy nieleczeni insuliną; N odpowiednio 2435 vs 1213 vs vs 1198	345 (14,2)	162 (13,4)	183 (15,0)	167 (13,9)	1,02 (0,86; 1,21) p = 0,8525	0,96 (0,78; 1,17) p = 0,6759	1,07 (0,88; 1,30) p = 0,4691
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	63 (1,3)	33 (1,4)	30 (1,3)	36 (1,5)	0,87 (0,58; 1,31) p = 0,5057	0,91 (0,57; 1,46) p = 0,7001	0,83 (0,51; 1,34) p = 0,4482
Zakażenie dróg moczowych	842 (18,0)	426 (18,2)	416 (17,8)	423 (18,1)	0,99 (0,89; 1,10) p = 0,8641	1,00 (0,89; 1,13) p = 0,9751	0,98 (0,87; 1,11) p = 0,7427
Zakażenie dróg moczowych (mężczyźni); N odpowiednio 3336 vs 1653 vs 1683 vs 1680	350 (10,5)	180 (10,9)	170 (10,1)	158 (9,4)	1,12 (0,93; 1,33) p = 0,2297	1,16 (0,95; 1,42) p = 0,1562	1,07 (0,87; 1,32) p = 0,4963
Zakażenie dróg moczowych (kobiety); N odpowiednio 1351 vs 693 vs 659 vs 653	492 (36,4)	246 (35,5)	246 (37,3)	265 (40,6)	0,90 (0,80; 1,01) p = 0,0686	0,88 (0,76; 1,00) p = 0,0576	0,92 (0,80; 1,05) p = 0,2274
Powikłane zakażenie dróg moczowych	82 (1,7)	34 (1,4)	48 (2,0)	41 (1,8)	1,00 (0,69; 1,44) p = 0,9811	0,83 (0,53; 1,30) p = 0,4032	1,17 (0,77; 1,76) p = 0,4654
Zakażenie dróg moczowych	29 (0,6)	13 (0,6)	16 (0,7)	16 (0,7)	0,90 (0,49; 1,66) p = 0,7402	0,81 (0,39; 1,68) p = 0,5676	1,00 (0,50; 1,99) p = 0,9913
Urosepsa (posocznica moczowa)	17 (0,4)	6 (0,3)	11 (0,5)	3 (0,1)	2,82 (0,83; 9,62) p = 0,0975	1,99 (0,50; 7,95) p = 0,3301	3,65 (1,02; 13,08) NNH = 294 (153; 3531) p = 0,0465
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	13 (0,3)	3 (0,1)	10 (0,4)	4 (0,2)	1,62 (0,53; 4,96) p = 0,3997	0,75 (0,17; 3,33) p = 0,7012	2,49 (0,78; 7,93) p = 0,1225
Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	10 (0,2)	4 (0,2)	6 (0,3)	10 (0,4)	0,50 (0,21; 1,19) p = 0,1182	0,40 (0,12; 1,27) p = 0,1189	0,60 (0,22; 1,64) p = 0,3181

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	8 (0,2)	7 (0,3)	1 (0,0)	6 (0,3)	0,66 (0,23; 1,91) p = 0,4473	1,16 (0,39; 3,45) p = 0,7885	0,17 (0,02; 1,38) p = 0,0963
Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,1)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,1364	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,2976
Zakażenie nerek	4 (0,1)	1 (0,0)	3 (0,1)	2 (0,1)	1,00 (0,18; 5,43) p = 0,9959	0,50 (0,05; 5,48) p = 0,5685	1,49 (0,25; 8,93) p = 0,6598
Grzybicze zakażenie dróg moczowych	3 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,1)	0 (0,0)	3,49 (0,18; 67,44) p = 0,4089	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980	6,97 (0,36; 134,92) p = 0,1989
Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,33 (0,01; 8,15) p = 0,4995
Zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez pałeczkę okrężnicy	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,33 (0,01; 8,15) p = 0,4995
Zakażenie dróg moczowych wywołane przez pałeczkę ropy błękitnej	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980	2,99 (0,12; 73,32) p = 0,5025
Gruzołowe zapalenie pęcherza moczowego	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980	2,99 (0,12; 73,32) p = 0,5025
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,33 (0,01; 8,15) p = 0,4995
Zapalenie nerek	1 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	2,98 (0,12; 73,23) p = 0,5030	1,00 (0,02; 50,18) p = 0,9985
Zakażenie narządów płciowych	301 (6,4)	153 (6,5)	148 (6,3)	42 (1,8)	3,57 (2,59; 4,91)	3,62 (2,59; 5,07)	3,51 (2,50; 4,92)

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
					NNH = 22 (19; 27) p < 0,0001	NNH = 22 (18; 28) p < 0,0001	NNH = 23 (18; 30) p < 0,0001
Zakażenie narządów płciowych (mężczyźni); N odpowiednio 3336 vs 1653 vs 1683 vs 1680	166 (5,0)	89 (5,4)	77 (4,6)	25 (1,5)	3,34 (2,21; 5,07) NNH = 29 (23; 40) p < 0,0001	3,62 (2,33; 5,61) NNH = 26 (20; 38) p < 0,0001	3,07 (1,97; 4,80) NNH = 33 (24; 52) p < 0,0001
Zakażenie narządów płciowych (kobiety); N odpowiednio 1351 vs 693 vs 659 vs 653	135 (10,0)	64 (9,2)	71 (10,8)	17 (2,6)	3,84 (2,34; 6,30) NNH = 14 (11; 19) p < 0,0001	3,55 (2,10; 6,00) NNH = 16 (11; 25) p < 0,0001	4,14 (2,47; 6,95) NNH = 13 (10; 19) p < 0,0001
Zmniejszenie objętości płynów	239 (5,1)	115 (4,9)	124 (5,3)	115 (4,9)	1,03 (0,83; 1,28) p = 0,7593	0,99 (0,77; 1,28) p = 0,9682	1,07 (0,84; 1,38) p = 0,5708
Ostra niewydolność nerek	246 (5,2)	121 (5,2)	125 (5,3)	155 (6,6)	0,79 (0,65; 0,96) NNT = 72 (39; 501) p = 0,0177	0,78 (0,62; 0,98) NNT = 68 (36; 748) p = 0,0318	0,80 (0,64; 1,01) p = 0,0604
Ostre uszkodzenie nerek	45 (1,0)	26 (1,1)	19 (0,8)	37 (1,6)	0,61 (0,39; 0,93) NNT = 160 (84; 2123) p = 0,0228	0,70 (0,42; 1,15) p = 0,1591	0,51 (0,30; 0,89) NNT = 130 (72; 663) p = 0,0169
Obrzęk	212 (4,5)	bd.	bd.	216 (9,3)	0,49 (0,41; 0,59) NNT = 22 (17; 30) p < 0,0001	bd.	bd.
Cukrzycowa kwasica ketonowa	4 (0,1)	3 (0,1)	1 (0,0)	1 (0,0)	1,99 (0,22; 17,80) p = 0,5378	2,98 (0,31; 28,67) p = 0,3435	1,00 (0,06; 15,92) p = 0,9978
Incydent zakrzepowo-zatorowy	30 (0,6)	9 (0,4)	21 (0,9)	20 (0,9)	0,75 (0,42; 1,31) p = 0,3096	0,45 (0,20; 0,98) NNT = 212 (109; 4276) p = 0,0447	1,05 (0,57; 1,92) p = 0,8851

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
Złamanie kości	179 (3,8)	92 (3,9)	87 (3,7)	91 (3,9)	0,98 (0,76; 1,25) p = 0,8672	1,01 (0,76; 1,34) p = 0,9681	0,95 (0,71; 1,27) p = 0,7400
Hiperkaliemia	93 (2,0)	bd.	bd.	78 (3,3)	0,59 (0,44; 0,80) NNT = 74 (46; 190) p = 0,0006	bd.	bd.

8.3. Zestawienie głównych wyników poszerzonej porównawczej oceny bezpieczeństwa

Tabela 131. Zestawienie głównych wyników poszerzonej porównawczej oceny bezpieczeństwa.

Punkt końcowy	Badanie	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
n/N (%); RR (95% CI); I ² dla metaanaliz						
EMPA + MET + SU vs PBO + MET + SU						
faza podstawowa						
≥ 1 AEs		152/225 (67,9%)	139/216 (64,1%)	141/225 (62,7%)	1,08 (0,94; 1,23) p = 0,2774	1,03 (0,89; 1,18) p = 0,7132
≥ 1 AEs związane z leczeniem	EMPA-REG METSU	54/225 (24,1%)	43/216 (19,8%)	34/225 (15,1%)	1,59 (1,08; 2,34) NNH = 12 (7; 63) p = 0,0192	1,32 (0,87; 1,98) p = 0,1867
AEs prowadzące do przerwania leczenia		6/225 (2,7%)	7/216 (3,2%)	8/225 (3,6%)	0,75 (0,26; 2,13) p = 0,5885	0,91 (0,34; 2,47) p = 0,8554
≥ 1 ciężkie AEs		11/225 (4,9%)	1/216 (0,5%)	14/225 (6,2%)	0,79 (0,36; 1,69) p = 0,5381	0,07 (0,01; 0,56) NNT = 18 (12; 41)

Punkt końcowy	Badanie	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
p = 0,0117						
faza wydłużona						
≥ 1 AEs		183/224 (81,7%)	178/217 (82,0%)	183/225 (81,3%)	1,00 (0,92; 1,10) p = 0,9211	1,01 (0,92; 1,10) p = 0,8503
≥ 1 AEs związane z leczeniem		80/224 (35,7%)	69/217 (31,8%)	59/225 (26,2%)	1,36 (1,03; 1,80) NNH = 11 (6; 102) p = 0,0311	1,21 (0,90; 1,63) p = 0,1976
AEs prowadzące do przerwania leczenia	<i>EMPA-REG METSU</i>	10/224 (4,5%)	15/217 (6,9%)	16/225 (7,1%)	0,63 (0,29; 1,35) p = 0,2349	0,97 (0,49; 1,92) p = 0,9348
≥ 1 poważne AEs		14/224 (6,3%)	19/217 (8,8%)	29/225 (12,9%)	0,48 (0,26; 0,89) NNT = 16 (9; 82) p = 0,0201	0,68 (0,39; 1,17) p = 0,1664
≥ 1 ciężkie AEs		29/224 (12,9%)	24/217 (11,1%)	31/225 (13,8%)	0,94 (0,59; 1,51) p = 0,7958	0,80 (0,49; 1,32) p = 0,3883
EMPA + MET (IR) vs PBO + MET (IR)						
faza podstawowa						
≥ 1 AEs	<i>EMPA-REG MET</i>	124/217 (58,7%)	106/213 (49,5%)	121/207 (58,7%)	0,98 (0,83; 1,15) p = 0,7846	0,85 (0,71; 1,02) p = 0,0751
	<i>Rosenstock 2013</i>	30/71 (42,3%)	25/70 (35,7%)	26/71 (36,6%)	1,15 (0,77; 1,74) p = 0,4933	0,98 (0,63; 1,51) p = 0,9109
	<i>Ross 2015</i>	110/220 (50,0%)	91/218 (41,7%)	51/107 (47,7%)	1,05 (0,83; 1,33)	0,88 (0,68; 1,13)

Punkt końcowy	Badanie	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
					p = 0,6941	p = 0,3042
	Metaanaliza (<i>fixed effect</i> dla obu dawek EMPA); <i>EMPA-REG MET, Rosenstock 2013, Ross 2015</i>				1,02 (0,90; 1,16) p = 0,7520 I ² =0%	0,87 (0,76; 1,00) p = 0,0564 I ² =0%
AEs prowadzące do przerwania leczenia	<i>EMPA-REG MET</i>	2/217 (0,9%)	5/213 (2,3%)	7/207 (3,4%)	0,27 (0,06; 1,30) p = 0,1024	0,69 (0,22; 2,15) p = 0,5272
	<i>Rosenstock 2013</i>	4/71 (5,6%)	0/70 (0%)	0/71 (0%)	9,00 (0,49; 164,13) p = 0,1380	NS
	<i>Ross 2015</i>	13/220 (5,9%)	3/218 (1,4%)	1/107 (0,9%)	6,32 (0,84; 47,70) p = 0,0737	1,47 (0,15; 13,99) p = 0,7362
	Metaanaliza (<i>random effect</i> dla dawki 10 mg i <i>fixed effect</i> dla dawki 20 mg EMPA); <i>EMPA-REG MET, Rosenstock 2013, Ross 2015</i>				2,11 (0,18; 24,40) p = 0,5505 I ² =75,4%	0,82 (0,30; 2,22) p = 0,6934 I ² =0%
≥ 1 AEs związane z leczeniem	<i>EMPA-REG MET</i>	35/217 (16,1%)	27/213 (12,6%)	25/207 (12,1%)	1,34 (0,83; 2,15) p = 0,2342	1,05 (0,63; 1,75) p = 0,8523
	<i>Ross 2015</i>	29/220 (13,2%)	25/218 (11,5%)	9/107 (8,4%)	1,57 (0,77; 3,19) p = 0,2157	1,36 (0,66; 2,82) p = 0,4026
	Metaanaliza (<i>fixed effect</i> dla obu dawek EMPA); <i>EMPA-REG MET, Ross 2015</i>				1,41 (0,95; 2,10) p = 0,0894 I ² =0%	1,15 (0,76; 1,75) p = 0,5087 I ² =0%
≥ 1 ciężkie AEs	<i>EMPA-REG MET</i>	7/217 (3,2%)	5/213 (2,3%)	7/207 (3,4%)	0,95 (0,34; 2,67) p = 0,9285	0,69 (0,22; 2,15) p = 0,5272

Punkt końcowy	Badanie	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
	<i>Rosenstock 2013</i>	1/71 (1,4%)	2/70 (2,9%)	2/71 (2,8%)	0,50 (0,05; 5,39) p = 0,5678	1,01 (0,15; 7,00) p = 0,9885
	<i>Ross 2015</i>	5/220 (2,3%)	2/218 (0,9%)	1/107 (0,9%)	2,43 (0,29; 20,56) p = 0,4145	0,98 (0,09; 10,71) p = 0,9879
	Metaanaliza (<i>fixed effect</i> dla obu dawek EMPA); <i>EMPA-REG MET, Rosenstock 2013, Ross 2015</i>				1,06 (0,45; 2,46) p = 0,8981 I ² =0%	0,79 (0,32; 1,95) p = 0,6119 I ² =0%
≥ 1 poważne AEs	<i>Rosenstock 2013</i>	1/71 (1,4%)	0/70 (0,0%)	0/71 (0,0%)	3,00 (0,12; 72,42) p = 0,4989	NS
faza wydłużona						
≥ 1 AEs		174/217 (80,2%)	154/214 (72,0%)	160/206 (77,7%)	1,03 (0,94; 1,14) p = 0,5268	0,93 (0,83; 1,04) p = 0,1784
≥ 1 AEs związane z leczeniem		66/217 (30,4%)	43/214 (20,1%)	46/206 (22,3%)	1,36 (0,98; 1,88) p = 0,0621	0,90 (0,62; 1,30) p = 0,5752
AEs prowadzące do przerwania leczenia	<i>EMPA-REG MET</i>	7/217 (3,2%)	12/214 (5,6%)	10/206 (4,9%)	0,66 (0,26; 1,71) p = 0,3976	1,16 (0,51; 2,62) p = 0,7294
≥ 1 ciężkie AEs		19/217 (8,8%)	17/214 (7,9%)	24/206 (11,7%)	0,75 (0,42; 1,33) p = 0,3268	0,68 (0,38; 1,23) p = 0,2042
≥ 1 poważne AEs		15/217 (6,9%)	17/214 (7,9%)	17/206 (8,3%)	0,84 (0,43; 1,63) p = 0,6029	0,96 (0,51; 1,83) p = 0,9078

Punkt końcowy	Badanie	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
EMPA + PIO (± MET) vs PBO + PIO (± MET)						
faza podstawowa						
≥ 1 AEs	<i>EMPA-REG PIO</i>	111/165 (67,3%)	120/168 (71,4%)	120/165 (72,7%)	0,93 (0,80; 1,07) p = 0,2806	0,98 (0,86; 1,12) p = 0,7917
≥ 1 AEs związane z leczeniem		24/165 (14,5%)	31/168 (18,5%)	31/165 (18,8%)	0,77 (0,48; 1,26) p = 0,3033	0,98 (0,63; 1,54) p = 0,9373
AEs prowadzące do przerwania leczenia		2/165 (1,2%)	5/168 (3,0%)	4/165 (2,4%)	0,50 (0,09; 2,69) p = 0,4197	1,23 (0,34; 4,49) p = 0,7566
≥ 1 ciężkie AEs		7/165 (4,2%)	6/168 (3,6%)	7/165 (4,2%)	1,00 (0,36; 2,79) p = 1,0000	0,84 (0,29; 2,45) p = 0,7523
faza wydłużona						
≥ 1 AEs	<i>EMPA-REG PIO</i>	126/165 (76,4%)	138/168 (82,1%)	136/165 (82,4%)	0,93 (0,83; 1,03) p = 0,1748	1,00 (0,90; 1,10) p = 0,9464
≥ 1 AEs związane z leczeniem		33/165 (20,0%)	39/168 (23,2%)	41/165 (24,8%)	0,80 (0,54; 1,21) p = 0,2928	0,93 (0,64; 1,37) p = 0,7272
AEs prowadzące do przerwania leczenia		5/165 (3,0%)	8/168 (4,8%)	7/165 (4,2%)	0,71 (0,23; 2,20) p = 0,5585	1,12 (0,42; 3,02) p = 0,8194
≥ 1 poważne AEs		6/165 (3,6%)	8/168 (4,8%)	14/165 (8,5%)	0,43 (0,17; 1,09) p = 0,0747	0,56 (0,24; 1,30) p = 0,1786
≥ 1 ciężkie AEs		13/165 (7,9%)	15/168 (8,9%)	11/165 (6,7%)	1,18 (0,55; 2,56) p = 0,6720	1,34 (0,63; 2,83) p = 0,4439

Punkt końcowy	Badanie	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
EMPA + LIN + MET vs PBO + LIN + MET						
≥ 1 AEs		62/112 (55,4%)	57/110 (51,8%)	75/110 (68,2%)	0,81 (0,66; 1,00) p = 0,0514	0,76 (0,61; 0,95) NNT = 7 (4; 28) p = 0,0149
≥ 1 AEs związane z leczeniem		8/112 (7,1%)	12/110 (10,9%)	6/110 (5,5%)	1,31 (0,47; 3,65) p = 0,6062	2,00 (0,78; 5,14) p = 0,1500
AEs prowadzące do przerwania leczenia	<i>Søfteland 2016</i>	2/112 (1,8%)	0/110 (0,0%)	2/110 (1,8%)	0,98 (0,14; 6,85) p = 0,9855	0,20 (0,01; 4,12) p = 0,2970
≥ 1 poważne AEs		4/112 (3,6%)	1/110 (0,9%)	3/110 (2,7%)	1,31 (0,30; 5,72) p = 0,7199	0,33 (0,04; 3,16) p = 0,3381
≥ 1 ciężkie AEs		5/112 (4,5%)	4/110 (3,6%)	10/110 (9,1%)	0,49 (0,17; 1,39) p = 0,1805	0,40 (0,13; 1,24) p = 0,1117
EMPA vs PBO (monoterapia)						
faza podstawowa						
≥ 1 AEs	<i>EMPA-REG MONO</i>	123/224 (55%)	135/223 (61%)	140/229 (61%)	0,90 (0,77; 1,05) p = 0,1809	0,99 (0,85; 1,15) p = 0,8965
	<i>EMPA-REG DOSEJA-PAN</i>	41/109 (37,6%)	40/109 (36,7%)	46/109 (42,2%)	0,89 (0,64; 1,24) p = 0,4900	0,87 (0,62; 1,21) p = 0,4068
	<i>Ferrannini 2013</i>	22/81 (27%)	23/82 (28%)	27/82 (33%)	0,82 (0,51; 1,32) p = 0,4239	0,85 (0,54; 1,36) p = 0,4985
	Metaanaliza (<i>fixed effect</i> dla obu dawek EMPA); <i>EMPA-REG MONO</i> , <i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i> , <i>Ferrannini 2013</i>				0,89 (0,77; 1,02) p = 0,0908	0,95 (0,83; 1,08) p = 0,4162

Punkt końcowy	Badanie	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
					I ² =0%	I ² =0%
≥ 1 AEs związane z leczeniem	EMPA-REG MONO	27/224 (12%)	39/223 (17%)	17/229 (7%)	1,62 (0,91; 2,89) p = 0,1004	2,36 (1,37; 4,04) NNH = 10 (7; 25) p = 0,0018
	EMPA-REG DOSEJAPAN	8/109 (7,3%)	12/109 (11,0%)	8/109 (7,3%)	1,00 (0,39; 2,57) p = 1,0000	1,50 (0,64; 3,52) p = 0,3522
	Metaanaliza (<i>fixed effect</i> dla obu dawek EMPA); EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN				1,42 (0,87; 2,32) p = 0,1587 I ² =0%	2,08 (1,32; 3,27) NNH = 13 (8; 27) p = 0,0016 I ² =0%
AEs prowadzące do przerwania leczenia	EMPA-REG MONO	2/224 (1%)	4/223 (2%)	8/229 (3%)	0,26 (0,05; 1,19) p = 0,0822	0,51 (0,16; 1,68) p = 0,2706
	EMPA-REG DOSEJAPAN	0/109 (0,0%)	3/109 (2,8%)	6/109 (5,5%)	0,08 (0,00; 1,35) p = 0,0792	0,50 (0,13; 1,95) p = 0,3179
	Metaanaliza (<i>fixed effect</i> dla obu dawek EMPA); EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN				0,17 (0,05; 0,66) NNT = 29 (17; 84) p = 0,0103 I ² =0%	0,51 (0,21; 1,24) p = 0,1371 I ² =0%
≥ 1 poważne AEs	EMPA-REG MONO	8/224 (4%)	7/223 (3%)	4/229 (2%)	2,04 (0,62; 6,69) p = 0,2372	1,80 (0,53; 6,05) p = 0,3442
	EMPA-REG DOSEJAPAN	0/109 (0,0%)	0/109 (0,0%)	1/109 (0,9%)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996
	Metaanaliza (<i>fixed effect</i> dla obu dawek EMPA); EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN				1,57 (0,54; 4,53)	1,39 (0,47; 4,13)

Punkt końcowy	Badanie	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO	EMPA 25 mg vs STD+PBO
					p = 0,4034 I ² =8,9%	p = 0,5517 I ² =0%
	<i>EMPA-REG MONO</i>	8/224 (4%)	5/223 (2%)	6/229 (3%)	1,36 (0,48; 3,87) p = 0,5603	0,86 (0,26; 2,76) p = 0,7945
	<i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i>	0/109 (0,0%)	3/109 (2,8%)	3/109 (2,8%)	0,14 (0,01; 2,73) p = 0,1963	1,00 (0,21; 4,85) p = 1,0000
≥ 1 ciężkie AEs	<i>Ferrannini 2013</i>	0/81 (0,0%)	1/82 (1,2%)	0/82 (0,0%)	NS	3,00 (0,12; 72,58) p = 0,4992
	Metaanaliza (<i>fixed effect</i> dla obu dawek EMPA); <i>EMPA-REG MONO</i> , <i>EMPA-REG DOSEJAPAN</i> , <i>Ferrannini 2013</i>				0,91 (0,36; 2,26) p = 0,8353 I ² =52,2%	1,02 (0,42; 2,47) p = 0,9707 I ² =0%
faza wydłużona						
≥ 1 AEs		172/224 (76,8%)	174/223 (78,0%)	175/229 (76,4%)	1,00 (0,91; 1,11) p = 0,9266	1,02 (0,92; 1,13) p = 0,6836
≥ 1 AEs związane z leczeniem		49/224 (21,9%)	52/223 (23,3%)	36/229 (15,7%)	1,39 (0,94; 2,05) p = 0,0958	1,48 (1,01; 2,18) NNH = 14 (7; 317) p = 0,0435
AEs prowadzące do przerwania leczenia	<i>EMPA-REG MONO</i>	11/224 (4,9%)	9/223 (4,0%)	15/229 (6,6%)	0,75 (0,35; 1,60) p = 0,4551	0,62 (0,28; 1,38) p = 0,2387
≥ 1 poważne AEs		17/224 (7,6%)	15/223 (6,7%)	14/229 (6,1%)	1,24 (0,63; 2,46) p = 0,5349	1,10 (0,54; 2,23) p = 0,7904
≥ 1 ciężkie AEs		25/224 (11,2%)	16/223 (7,2%)	23/229 (10,0%)	1,11 (0,65; 1,90) p = 0,6995	0,71 (0,39; 1,32) p = 0,2805

9. Dyskusja

Empagliflozyna, poprzez hamowanie kotransportera sodowo-glukozowego 2, zmniejsza wchłaniania zwrotne glukozy w nerkach, co u chorych na cukrzycę typu 2 z hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem i poprawę kontroli glikemii. Mechanizm ten jest niezależny od insuliny co przekłada się na niskie ryzyko hipoglikemii. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powoduje utratę kalorii, co wiąże się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozeria wiąże się z łagodną diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi. To wielokierunkowe działanie empagliflozyny może zapewniać dodatkowe korzyści terapeutyczne u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego (ChUSN).

Celem prezentowanej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2, stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego – odpowiednio do złożonego wniosku o objęcie refundacją. Analizę kliniczną przeprowadzono w metodyce przeglądu systematycznego, w ramach którego zidentyfikowano jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją spełniające przyjęte kryteria wyszukiwania – *EMPA-REG OUTCOME*, którego metodykę i wyniki opisano w czterech pełnotekstowych publikacjach (*Zinman 2014, Zinman 2015, Fitchett 2016, Wanner 2016*). Przegląd systematyczny uzupełniono o wyszukiwanie doniesień konferencyjnych zawierających wyniki, które nie znalazły się w publikacjach, korzystano także z udostępnionego przez Zamawiającego pełnego, końcowego raportu z badania klinicznego (*Clinical Trial Report*). Analizę bezpieczeństwa poszerzono o badania przeprowadzone w szerszej populacji chorych na cukrzycę typu 2, bez względu na obecność lub brak obecności współistniejącej choroby układu sercowo-naczyniowego. Przeprowadzono ponadto przegląd wiarygodnych opracowań wtórnych, do którego włączono 13 publikacji: 5 ukierunkowanych na ocenę skuteczności empagliflozyny w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowo naczyniowych, oraz 8 uwzględnionych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa, oceniające empagliflozynę w ogólnej populacji chorych na cukrzycę typu 2. W żadnym z badań wtórnych nie zidentyfikowano badania spełniającego kryteria włączenia do analizy własnej, które zostałyby pominięte w procesie wyszukiwania, co potwierdza kompletność wyszukiwania własnego i właściwą czułość zastosowanej strategii wyszukiwania.

Próba kliniczna *EMPA-REG OUTCOME* stanowiła wieloośrodkowe, poprawnie zaprojektowane, kontrolowane badanie kliniczne, z prawidłowo przeprowadzoną randomizacją, podwójnym zaślepieniem i podwójną imitacją. W pogłębionej ocenie wiarygodności, przeprowadzonej metodą zalecaną przez *Cochrane Collaboration* nie stwierdzono zwiększonego narażenia wniosków z badania na zniekształ-

cenia typu *selection, performance, detection, attrition* lub *reporting bias*. Warto podkreślić istotną dla wiarygodności prezentowanych danych przejrzystość w prezentacji metodyki i wyników badania – poza czterema publikacjami pełnotekstowymi dodatkowe dane przedstawiono w licznych doniesieniach konferencyjnych oraz rejestrach badań klinicznych *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*, protokół badania został opublikowany jako załącznik do publikacji, ponadto na potrzeby oceny HTA w Polsce Zleceniodawca udostępnił raport końcowy z badania klinicznego. Badanie oparto na próbie pacjentów o wysokiej liczebności – pełna populacja badania (pacjenci poddani randomizacji) obejmowała 7028 pacjentów, z czego 7020 przyjęło co najmniej 1 dawkę leku i zostali włączeni do głównej analizy wyników, przeprowadzonej zgodnie ze zmodyfikowaną regułą ITT. Populacja mITT obejmowała 99,9% randomizowanych pacjentów (wykluczono 8 z 7028 chorych), w związku z czym odstępstwo od ścisłej populacji ITT było bardzo niewielkie. Badanie charakteryzowało się ponadto bardzo wysoką kompletnością obserwacji – informacja o końcowym statusie przeżycia była dostępna dla 99% pacjentów w każdej z grup. Wysoka liczebność próby umożliwiała ocenę licznych punktów końcowych, z czego podstawę wnioskowania stanowiły obiektywne wyniki, o najwyższej istotności klinicznej – zdarzenia sercowo-naczyniowe, z uwzględnieniem śmiertelności sercowo-naczyniowej. W ramach analiz dodatkowych oceniono dalsze, istotne klinicznie punkty końcowe – wyniki związane z niewydolnością serca, hospitalizacje, zdarzenia mikronaczyniowe oraz wyniki surogatowe standardowo stosowane w ocenie leków hipoglikemizujących (jak kontrola glikemii i masy ciała). Rzetelność podstawowych oszacowań zbadano także w planowych oraz przeprowadzonych *post-hoc* analizach wrażliwości i predefiniowanych analizach subpopulacji, wyodrębnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki demograficzne, kliniczne i wyjściowo stosowane leczenie. Wyniki złożonych punktów końcowych zaprezentowano w sposób umożliwiający precyzyjną analizę udziału wyników składowych w efekcie końcowym, ponadto składowe analizowanych złożonych punktów końcowych stanowiły zdarzenia istotne klinicznie. Wystąpienie każdego zgonu i zdarzenia sercowo-naczyniowego oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca było potwierdzane orzeczeniem (*centrally adjudicated*) powołanej w tym celu komisji ekspertów (CEC – *Clinical Events Committee*), działającej w sposób prospektywny i zaślepiony. Opisane cechy metodyki wskazują na bardzo wysoką wiarygodność wewnętrzną wyników badania *EMPA-REG OUTCOME*.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym, na podstawie wysokiej jakości badania *EMPA-REG OUTCOME*, wykazano, że stosowanie empagliflozyny w dawce 10 lub 25 mg dziennie, w monoterapii lub skojarzeniu ze standardowym leczeniem hipoglikemizującym, u chorych na cukrzycę typu 2 z udokumentowaną, współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową, pozwala na skuteczne, istotne ograniczenie śmiertelności całkowitej, ryzyka poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu – w szczególności zgonu sercowo-

naczyniowego. Ponadto u pacjentów leczonych empagliflozyną odnotowano także m.in. zmniejszoną częstość niewydolności serca, w tym ciężkiej niewydolności serca, hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca, a także mikronaczyniowych powikłań cukrzycy w postaci nefropatii i konieczności rozpoczęcia ciągłej terapii nerkozastępczej; zredukowana została także ogólna częstość hospitalizacji. Obserwowany efekt empagliflozyny charakteryzował się wysoką istotnością kliniczną – względne ryzyko zgonu dzięki blisko 3-letniej terapii z udziałem empagliflozyny zostało zredukowane o 32%, ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego – o 38%, a ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca – o 35% w populacji MITT. [REDACTED]

[REDACTED] Odnotowana w populacji MITT bezwzględna redukcja śmiertelności całkowitej oznacza, że dla uniknięcia jednego dodatkowego zgonu w analizowanej populacji chorych wystarczy blisko 3-letnia terapia z zastosowaniem empagliflozyny, prowadzona u 39 pacjentów. Cytowana wartość NNT wskazuje, że korzyść kliniczna ze stosowania empagliflozyny u chorych na cukrzycę ze współistniejącą ChUSN, w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu, jest porównywalna do korzyści z ponad 5-letniej terapii statynami (simwastatyna) u chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (NNT = 30) i silniejsza od efektu 5-letniego leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ramipril) w podobnej grupie chorych (NNT = 56; na podst. wyników badań *Scandinavian Simvastatin Survival Study* i *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*, za: Zinman 2015a..

Interwencją ocenianą w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* było doustne leczenie empagliflozyną, w dziennej dawce 10 lub 25 mg. Zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Jardiance (ChPL Jardiance, aktualizacja z dnia 8 grudnia 2016 r.) zalecana dawka początkowa empagliflozyny wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę, a u pacjentów tolerujących tę dawkę, z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć – do 25 mg raz na dobę (dawka maksymalna). Przedmiotowy wniosek o refundację dotyczy opakowania zawierającego tabletki o mocy 10 mg, niemniej, ponieważ możliwość leczenia z wykorzystaniem wnioskowanego produktu leczniczego Jardiance 10 mg nie jest ograniczona do dawki 10 mg dziennie, ale może zostać zwiększona przez lekarza prowadzącego do 25 mg, za zasadne uznano uwzględnienie w analizie klinicznej wyników dla obu ocenianych dawek empagliflozyny. Należy przy tym zauważyć, że w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* nie obserwowano efektu dawki w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – wartości względnego hazardu zgonu, zdarzeń sercowo-naczyniowych, wyników związanych z niewydolnością serca i nefropatii były zbliżone u chorych przyjmujących empagliflozynę w dawce 10 i 25 mg dziennie.

Wyboru komparatora do analizy klinicznej dokonano i uzasadniono w poprzedzającej przegląd systematyczny analizie problemu decyzyjnego. Zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego właściwy komparator dla leczenia empagliflozyną stanowi standardowe leczenie hipoglikemizujące, tj. terapia realizowana z udziałem produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, ustalana dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany. W docelowej populacji pacjentów stosowane mogą być leki doustne, refundowane w Polsce ze środków publicznych (metformina, pochodne sulfonilomocznika, akarboza) a także inne produkty lecznicze obecne na polskim rynku (z grup agonistów PPAR- γ , inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1 lub inne leki z grupy inhibitorów SGLT2). Leczenie stosowane w grupie kontrolnej badania *EMPA-REG OUTCOME* oraz w grupie ocenianej – jako leczenie podstawowe w przypadku pacjentów wyjściowo leczonych farmakologicznie – było prowadzone zgodnie z rzeczywistą praktyką kliniczną w danym kraju i ośrodku (*real life clinical setting* – protokół, s. 28). Protokół badania przewidywał u wszystkich chorych włączonych do badania początkową kontynuację a następnie ewentualną modyfikację (odpowiednio do osiągnięcia docelowego dla danego pacjenta stężenia hemoglobiny glikowanej) podstawowego (*background*) leczenia hipoglikemizującego, które miało być prowadzone w sposób otwarty (*open label*) i zgodny z lokalnymi standardami. Dozwolone były wszelkie modyfikacje terapii podstawowej, w tym dodanie nowego leku lub zwiększenie dawki leku dotychczas stosowanego u pacjenta, jak również – w przypadku chorych nieleczonych wyjściowo insuliną – rozpoczęcie insulinoaterapii. Zabronione było stosowanie jedynie leków z grupy inhibitorów SGLT2, co jest uzasadnione m.in. względami bezpieczeństwa (ze względu na zaślepienie mogłoby dojść do łączenia u jednego pacjenta dwóch inhibitorów SGLT2 i przekroczenia bezpiecznej dawki całkowitej). Uczestniczący w badaniu lekarze byli także zachęceni do kontynuacji farmakologicznej i pozafarmakologicznej kontroli innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie i dyslipidemia, zgodnie z obowiązującymi standardami. W grupie kontrolnej, jak i interwencyjnej badania pacjenci poddawani byli zatem zindywidualizowanemu, standardowemu leczeniu hipoglikemizującemu i ponadto przyjmowali w sposób zaślepiony tabletki zawierające, odpowiednio, placebo lub empagliflozynę. Wydaje się, że przyjęcie opisanego sposobu prowadzenia badania zapewnia największą, możliwą do zapewnienia w warunkach badania z randomizacją, wiarygodność zewnętrzną i umożliwia ocenę efektywności klinicznej empagliflozyny względem rzeczywistej alternatywy – czego nie mogłoby zapewnić badanie nakazujące prowadzenie w grupie kontrolnej niezmienną terapię przy użyciu z góry ustalonych leków i dawek. Prowadzenie niezmienną terapii, niezależnie od osiągnięcia przez pacjenta celu metabolicznego, nie mogłoby być ponadto prowadzone długoterwale.

Czas leczenia i obserwacji w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* nie był z góry określony – zgodnie z protokołem badanie zostało ukończone po wystąpieniu liczby zdarzeń wystarczającej do przeprowadzenia analizy statystycznej z odpowiednio wysoką mocą. Opisany schemat badawczy (typu *event-driven*) zapewnia, że ostateczny okres obserwacji jest jednocześnie wystarczający do oceny głównych punktów końcowych badania i nie naraża uczestników badania na leczenie w trybie eksperymentalnym (zaślepienie, a w grupie kontrolnej – placebo) dłuższe, niż jest to niezbędne dla celów naukowych. Ze względu na skuteczność ocenianego leku, jak i charakterystykę badanej populacji pacjentów (subpopulacja obciążona istotnymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi) założone cele badania osiągnięto we względnie krótkim okresie czasu – mediana czasu leczenia w badaniu wyniosła 2,6 roku, mediana czasu obserwacji – 3,1 roku. Oznacza to, że istotne efekty leczenia empagliflozyną w analizowanej populacji chorych, m.in. w postaci zmniejszonej śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej, są osiągnięte po stosunkowo krótkim okresie leczenia.

Profil zdarzeń niepożądanych empagliflozyny obserwowany w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* wykazywał, zgodnie z wynikami wcześniejszych badań przeprowadzonych w szerszej populacji chorych na cukrzycę typu 2 oraz z bezpieczeństwem innych leków z grupy inhibitorów SGLT2, zwiększone ryzyko zakażenia narządów płciowych (NNH = 22), bardziej nasilone w przypadku kobiet (NNH = 14), odnotowano również nieznaczny (NNH = 428) wzrost częstości posocznicy moczowej, która jednak występowała rzadko (< 0,5%) w obu porównywanych grupach. Nie odnotowano natomiast istotnego zwiększenia ryzyka zakażeń dróg moczowych ogółem ani powikłanych zakażeń dróg moczowych ogółem ani hipoglikemii. Zdarzenia niepożądane ogółem, poważne i ciężkie oraz prowadzące do przerwania leczenia wśród chorych leczonych empagliflozyną występowały rzadziej niż u chorych leczonych wyłącznie standardowo, podobnie jak ostra niewydolność i ostre uszkodzenie nerek.

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 9 prób klinicznych oceniających empagliflozynę w dawce 10 lub 25 mg w porównaniu do placebo. W badaniu *EMPA-REG METSU* analizowane leczenie stosowano z metforminą o natychmiastowym uwalnianiu i pochodnymi sulfonylomocznika. W próbach *EMPA-REG MET*, *Rosenstock 2013* i *Ross 2015* EMPA i PBO dodano do przyjmowanej wcześniej metforminy, w badaniu *EMPA-REG PIO* do pioglitazonu lub pioglitazonu z metforminą, a w próbie *Søfteland 2016* do linagliptyny i metforminy. W trzech ostatnich włączonych próbach (*EMPA-REG MONO*, *EMPA-REG DOSEJAPAN* i *Ferrannini 2013*) zestawiono empagliflozynę i placebo stosowane w monoterapii. Ogółem stosowanie empagliflozyny wiązało się z mniejszym ryzykiem hiperglikemii zarówno w podstawowych fazach większości badań (12-24 tygodni), jak i w fazach wydłużonych (≥ 76 tygodni). W schemacie z pioglitazonem (± metformina) w grupie empagliflozyny istotnie rzadziej występowało także nadciśnienie tętnicze krwi (bez względu na dawkę w dłuższym okresie ob-

serwacji). Z kolei dla większości analizowanych schematów podczas stosowania empagliflozyny stwierdzono znamienne większą częstość zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami narządów płciowych (dotyczyło to głównie kobiet) zarówno w krótszym, jak i dłuższym analizowanym okresie obserwacji. Przeważnie w analizowanych porównaniach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości jakichkolwiek AEs, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia czy AEs związanych z prowadzoną terapią, a także ciężkich i poważnych AEs – w niektórych przypadkach częstość przerwania terapii z powodu AEs, ciężkich AEs czy poważnych AEs w grupie empagliflozyny była nawet mniejsza niż w grupie placebo (odpowiednio monoterapia EMPA 10 mg, EMPA 25 mg w połączeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika oraz EMPA 10 mg w połączeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika).

Skuteczność empagliflozyny w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, dzięki zaplanowanym w protokole analizom w subpopulacjach, wykazano w sposób wiarygodny zarówno w całej ocenianej populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą, udokumentowaną ChUSN, jak i w subpopulacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną. Z uwagi na uwarunkowania systemowe, wynikające z ograniczonego budżetu na refundację leków i związaną z tym potrzebę wyboru węższej grupy pacjentów, którzy w największym stopniu mogą skorzystać z publicznie finansowanego leczenia, przedmiotowy wniosek o refundację empagliflozyny jest dedykowany subpopulacji chorych stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny. Wnioskowane wskazanie zostało sformułowane w toku konsultacji z ekspertami klinicznymi, którzy jako najbardziej prawdopodobne, docelowe miejsce empagliflozyny w algorytmie leczenia cukrzycy typu 2 wskazali leczenie skojarzone, przed rozpoczęciem insulinoterapii.¹ Merytorycznym uzasadnieniem proponowanego zawężenia populacji do refundacji jest potencjalnie większy praktyczny wpływ dodania skutecznego leku doustnego przed rozpoczęciem insulinoterapii – pod warunkiem zapewnienia odpowiedniej kontroli glikemii postępowanie takie umożliwia odroczenie rozpoczęcia insulinoterapii, która jest metodą leczenia w mniejszym stopniu akceptowaną przez pacjentów, m.in. z powodu drogi podania (wymagające opanowania prawidłowej techniki iniekcje podskórne) i zwiększonego ryzyka hipoglikemii. Wyniki prezentowanej analizy klinicznej dostarczają ponadto przesłanek wyższej skuteczności empagliflozyny w subpopulacji pacjentów nieleczonych insuliną, w postaci silniej wyrażonego zmniejszenia ryzyka zgonu ogółem i zgonu sercowo-naczyniowego, poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE i hospitalizacji z powodu niewydolności serca – w porównaniu do populacji mITT, jak i dopełniającej subpopulacji pacjentów poddawanych insulinoterapii. Warto odnotować także odwrócenie obserwowanego w populacji mITT i u chorych leczonych insuliną niekorzystnego trendu w kierunku zwiększenia czę-

¹ Szczegółowe informacje dotyczące sformułowania wnioskowanego wskazania zawarto w Analizie Problemu Decyzyjnego – *Wybór populacji docelowej*.

stości udarów mózgu związanego ze stosowaniem empagliflozyny – w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną leczenie empagliflozyną 25 mg związane było z nieistotnym statystycznie zmniejszeniem częstości udarów a leczenie empagliflozyną 10 mg nie wpływało na częstości udarów korzystnie, ani niekorzystnie. Jedynie we wpływie ocenianego leczenia na ryzyko nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii efekt empagliflozyny był silniej zaznaczony w grupie leczonej insuliną niż w subpopulacji wnioskowanej i populacji mITT, niemniej także u chorych nieleczonych insuliną wpływ empagliflozyny był korzystny i istotny statystycznie. Wydaje się zatem, że udostępnienie empagliflozyny w pierwszym rzędzie chorym na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą ChUSN, u których nie rozpoczęto jeszcze insulinoterapii, umożliwi najbardziej efektywne ekonomicznie wykorzystanie środków publicznych przeznaczonych na refundację.

10. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- W analizie głównych wyników badania z randomizacją *EMPA-REG OUTCOME* (analiza w populacji mITT – porównanie EMPA vs STD+PBO) korzystano z danych opublikowanych oraz zawartych w doniesieniach konferencyjnych, natomiast dane niepublikowane z [] wykorzystano wyłącznie do uzupełnienia wyników uzyskanych we wnioskowanej subpopulacji pacjentów (chorzy nieleczeni insuliną) oraz wyników, które zostały przedstawione w publikacjach nieprecyzyjnie (surogatowe punkty końcowe: ciśnienie krwi, stężenie cholesterolu i kwasu moczowego). W analizie własnej nie uwzględniono natomiast wyników uzyskanych w populacji mITT dla punktów końcowych, których nie analizowano w żadnej z dostępnych publikacji lub doniesieniu konferencyjnym – z czego wynika ryzyko przedstawienia wyników niepełnych dla populacji mITT. Należy jednak mieć na uwadze, że problem ten dotyczy tylko nielicznych punktów końcowych, o charakterze surogatowym.

Ograniczenia dostępnych danych:

- Włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa badanie RCT *EMPA-REG OUTCOME* zostało przeprowadzone w szerszej populacji pacjentów, niż wnioskowana (chorzy nieleczeni insuliną). Randomizacja została przeprowadzona bez uwzględnienia czynnika leczenia insuliną, co stanowi ograniczenie wiarygodności wniosków z analizy odnoszących się do wnioskowanej subpopulacji. Niemniej, analiza z wyodrębnieniem subpopulacji chorych nieleczonych insuliną została zaplanowana w protokole badania (nie była analizą *post-hoc*), a jej wyniki charakteryzują się wysoką spójnością z wynikami analizy w populacji mITT.
- Subpopulacja pacjentów nieleczonych insuliną obejmowała, poza chorymi leczonymi innymi lekami hipoglikemizującymi, także niewielką grupę pacjentów, u których do momentu włączenia do badania nie prowadzono jakiegokolwiek farmakologicznej kontroli glikemii. Jest to grupa o charakterystyce niezgodnej z definicją populacji wnioskowanej, ale jej udział w analizowanej subpopulacji jest znikomy, ponieważ chorzy nieleczeni wcześniej farmakologicznie stanowili w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* mniej niż 2% próby.
- W pracach opublikowanych nie przedstawiono odrębnej charakterystyki demograficznej i klinicznej subpopulacji chorych nieleczonych insuliną, w związku z czym nie było możliwe niezależne potwierdzenie zrównoważenia znanych czynników zakłócających pomiędzy chorymi leczonymi empagliflozyną a poddawanymi wyłącznie terapii standardowej w tej podgrupie. Z uwagi jednak na bardzo dużą liczebność próby oraz bardzo dobre zbalansowanie

charakterystyk wyjściowych obserwowane w populacji mITT można oczekiwać, że istotne różnice wyjściowe nie wystąpiły także w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną, którzy stanowili znaczącą część (52%) populacji mITT.

- Pierwszorzędowy i podstawowy drugorzędowy wynik badania *EMPA-REG OUTCOME* stanowiły złożone punkty końcowe (3P-MACE i 4P-MACE). Szczegółowa analiza wykazała, że empagliflozyna w zróżnicowany sposób wpływa na zmianę ryzyka poszczególnych, składowych zdarzeń sercowo-naczyniowych – największe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka 3P-MACE i 4P-MACE miała istotna redukcja ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, podczas gdy częstość udarów w populacji mITT nieznacznie wzrosła. Taka niespójność ogranicza użyteczność pierwszo- i podstawowego drugorzędowego wyniku badania dla wniosków z analizy.
- W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* dokonano oceny licznych punktów końcowych (w tym wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów) przy przyjętym poziomie istotności statystycznej $\alpha = 0,05$. Brak poprawki poziomu istotności dla porównań wielokrotnych wynikał z zaplanowanego, eksploracyjnego charakteru analiz wszystkich punktów końcowych poza 3P-MACE i 4P-MACE. Eksploracyjny status analiz stanowi jednak ograniczenie wiarygodności wniosków dotyczących większości ocenionych punktów końcowych.
- W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* bezpieczeństwo, zgodnie z protokołem badania, analizowano w populacji mITT, a analizę z uwzględnieniem czynnika leczenia insuliną ograniczono do oceny ryzyka hipoglikemii (co jest uzasadnione merytorycznie, w związku ze zwiększonym narażeniem na hipoglikemię chorych leczonych insuliną). Poza hipoglikemią, nie były zatem dostępne odrębne dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych dla wnioskowanej subpopulacji chorych nieleczonych insuliną. Na podstawie wiedzy o przebiegu choroby i powszechnie stosowanych algorytmów leczenia można jednak przyjąć, że chorzy nieleczeni insuliną stanowią subpopulację pacjentów przeciętnie młodszych, krócej chorujących na cukrzycę i w lepszym stanie ogólnym niż dopełniająca podgrupa chorych poddawanych insulinoterapii – z tego względu należy oczekiwać, że bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny w docelowej grupie chorych nieleczonych insuliną jest co najmniej porównywalne do bezpieczeństwa wykazanego w populacji mITT.
- Wyniki analiz przeprowadzonych z wyodrębnieniem dziennych dawek empagliflozyny (10 mg i 25 mg), a także porównania w subpopulacjach (w tym w subpopulacji chorych leczonych empagliflozyną) charakteryzowały się ograniczoną mocą statystyczną w stosunku do porównania głównego (tj. porównania grupy obejmującej wszystkich chorych leczonych empagliflozyną względem grupy kontrolnej), stąd wnioskowanie o braku rzeczywistych różnic, w sytuacji niespełnienia kryterium istotności statystycznej $\alpha = 0,05$, charakteryzuje się ograniczoną

wiarygodnością, wynikającą ze zwiększonego ryzyka niewykrycia pozytywnego bądź negatywnego wpływu wyodrębnionej dawki empagliflozyny na oceniany punkt końcowy.

- Większość wyników analiz przeprowadzonych w populacji chorych nieleczonych insuliną (populacja wnioskowana) zaczerpnięto z końcowego raportu z badania klinicznego. Są to wyniki nieopublikowane i w związku z tym nie poddane procedurze wzajemnej weryfikacji (ang. *peer review*). Należy jednak podkreślić, że Zleceniodawca udostępnił autorom analizy klinicznej oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji pełen dokument *Clinical Trial Report*, wraz z załącznikiem zawierającym pełną dokumentację analizy statystycznej, nie zachodzi zatem ryzyko wybiórczego dostępu, ograniczonego do wyników korzystnych dla ocenianego leku. Autorzy analizy włączyli do analizy klinicznej wyniki wszystkich zidentyfikowanych w CTR analiz przeprowadzonych w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.
- Niektóre wyniki związane ze zdarzeniami mikronaczyniowymi, w szczególności z rozwojem nefropatii (w tym nowe rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii oraz złożone punkty końcowe uwzględniające ten wynik jako jedną ze składowych), zostały ocenione w populacji zawężonej względem pełnej populacji mITT – do pacjentów, u których wyjściowo nie stwierdzano makroalbuminurii oraz w przypadku których dostępne były wyjściowo (i w toku badania) wyniki określonych parametrów laboratoryjnych (stężenie kreatyniny w osoczu i ACR). Takie zdefiniowanie populacji do oceny rozwoju i progresji uszkodzenia nerek wydaje się być klinicznie uzasadnione, niemniej każda dodatkowa selekcja chorych po randomizacji związana jest ze zwiększonym ryzykiem błędu systematycznego. Ocenę w zawężonej próbie przeprowadzono też w przypadku oceny części wyników surogatowych, m.in. zmian stężenia FPG i wskaźników kontroli masy ciała. Przyczyna zmniejszonej liczebności próby nie została wyjaśniona w materiałach źródłowych, można przypuszczać, że wynikała z niedostępności analizowanych pomiarów dla niektórych pacjentów.
- Standardowa terapia hipoglikemizująca stosowana u pacjentów włączonych do badania *EM-PA-REG OUTCOME* mogła obejmować wszystkie dopuszczone do obrotu leki przeciwcukrzycowe z wyłączeniem leków z grupy inhibitorów SGLT2, do których należy empagliflozyna. W związku z tym w badaniu uczestniczyli m.in. pacjenci przyjmujący leki nieobjęte w Polsce refundacją ze środków publicznych – leki z grupy inhibitorów DPP-4, agonistów PPAR- γ lub agonistów GLP-1 – co może ograniczać uogólnienie wyników uzyskiwanych w grupie kontrolnej w odniesieniu do komparatora zdefiniowanego jako leczenie wyłącznie lekami refundowanymi. Jednocześnie można jednak zauważyć, że produkty lecznicze należące do wymienionych grup leków nier refundowanych są dopuszczone do obrotu na terytorium Polski, uwzględniane w Wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i stosowane przez

pewną grupę pacjentów (którzy mogą pokryć pełną cenę leku z własnej kieszeni). Obecność leków nierefundowanych w terapii stosowanej w badaniu odpowiada zatem rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce.

- Nie zidentyfikowano badania efektywności praktycznej empagliflozyny w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą ChUSN. Należy jednak mieć na uwadze, że produkt leczniczy Jardiance jest lekiem dopuszczonym do stosowania u chorych z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, obecnym na polskim rynku i krajowi eksperci kliniczni posiadają już praktyczne doświadczenia w jego stosowaniu, także u pacjentów ze współistniejącą ChUSN, nieleczonych insuliną.
- Badania włączone do poszerzonej oceny bezpieczeństwa uwzględniały pacjentów bez ostrego zespołu wieńcowego, zawału mięśnia sercowego, udaru, przemijającego ataku niedokrwienego czy niestabilnej lub ostrej zastoinowej niewydolności serca, a więc populację, która nie-dokładnie odpowiadała wnioskowanej.

W ocenie autorów analizy wpływ zidentyfikowanych ograniczeń analizy własnej i ograniczeń dostępnych danych na całościową ocenę efektywności klinicznej wnioskowanej technologii medycznej jest prawdopodobnie niewielki i odnosi się przede wszystkim do zmniejszonej precyzji (szersze przedziały ufności) wokół oszacowań efektu empagliflozyny w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną w porównaniu z populacją mITT.

11. Wnioski końcowe

Z przeprowadzonej analizy klinicznej wynika, że empagliflozyna, stosowana u chorych na cukrzycę typu 2 z udokumentowaną, współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową, pozwala na skuteczne, istotne ograniczenie śmiertelności całkowitej, ryzyka poważnych powikłań sercowo-naczyniowych – w szczególności zgonu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i nefropatii. Uzyskiwane korzyści są wysoce istotne klinicznie, możliwe do uzyskania w stosunkowo krótkim czasie, a profil bezpieczeństwa – korzystny na tle innych dostępnych leków hipoglikemizujących i spójny ze znanym profilem działań niepożądanych klasy inhibitorów SGLT2. Wysoką efektywność kliniczną wykazano zarówno w populacji ITT, jak również w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną, której dotyczy przedmiotowy wniosek o refundację.

Krytyczna ocena jakości dowodów naukowych wykazała, że uzyskane wnioski charakteryzuje wysoka wiarygodność wewnętrzną i zewnętrzną, ze względu na wysoką jakość głównego badania RCT, możliwość bezpośredniego porównania empagliflozyny z właściwym komparatorem, odzwierciedlającym pełne spektrum zróżnicowanych terapii stosowanych w docelowej populacji, uwzględnienie szerokiego spektrum istotnych klinicznie punktów końcowych oraz dostępność dodatkowych badań, które pozwoliły na dokonanie poszerzonej oceny bezpieczeństwa.

Ze względu na znane, wysokie koszty powikłań sercowo-naczyniowych i przedwczesnych zgonów dla płatnika publicznego i całego społeczeństwa, zasadne jest oczekiwanie, że obserwowane rezultaty leczenia empagliflozyną będą miały istotne, korzystne implikacje ekonomiczne – co znajduje potwierdzenie m.in. w wykazanym w analizie, istotnym zmniejszeniu częstości hospitalizacji. Refundacja empagliflozyny w pierwszym rzędzie u chorych obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (po zawałach serca, udarach, z istotną chorobą zarostową tętnic), u których nie rozpoczęto jeszcze insulinoterapii, pozwoli na maksymalizację korzyści klinicznych i ekonomicznych uzyskiwanych w ramach ograniczonych środków finansowych wydatkowanych na refundację.

12. Piśmiennictwo

- Aestimo APD 2017** [redacted] Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Analiza Problemu Decyzyjnego. Aestimo 2017.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Araki 2015** Araki E, Tanizawa Y, Tanaka Y, Taniguchi A, Koiwai K, Kim G, Salsali A, Woerle HJ, Broedl UC. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(7):665-674.
- Baker 2014** Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8(4):262-275
- Barnett 2014** Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5):369-384.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- ChPL Jardiance 2017** Charakterystyka Produktu leczniczego Jardiance. Wersja z 19 stycznia 2017 roku. Dostarczona przez Wnioskodawcę.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- DeFronzo 2015** DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2015; 38(3):384-393.
- Devi 2016** Devi R, Mali G, Chakraborty I, Unnikrishnan M K, Abdulsalim S. Efficacy and safety of empagliflozin in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Postgraduate medicine* 2016:1-11.
- Duarte 2016** Duarte J, Krarup T, Kohler S, Mattheus M, George J, Woerle HJ, Inzucchi S, Zinman B Effect of baseline HbA1c, renal function, age and glucose-lowering medication on hypoglycaemia in the *EMPA-REG OUTCOME* trial || Abstract #731, EASD 2016
Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>
- EMA 2016** European Medicines Agency. Jardiance (empagliflozin). Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002677/human_med_001764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
Data ostatniego dostępu: 23.09.2016 r.
- EudraVigilance 2016** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/>.
Data ostatniego dostępu: 17.01.2017 r.
- EUnetHTA 2015** European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) Guideline: Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Composite endpoints. Adapted version (2015) based on "Endpoints used for REA of pharmaceuticals: Composite endpoints" – February 2013. Dostępne online: <http://www.eunetha.eu/outputs/endpoints-used-relative-effectiveness-assessment-composite-endpoints-amended-ja1-guideline-f> [Dostęp w dniu 2016.07.26]

- FDA 2008** Guidance for industry: diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes (December 2008). Silver Spring: U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2008)
Dostępne online pod adresem:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
Data ostatniego dostępu: 10 stycznia 2016 roku
- FDA 2015** Sodium-glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitor Products. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm481084.htm>.
Data ostatniego dostępu: 17.01.2017 r.
- FDA 2015a** FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>.
Data ostatniego dostępu: 17.01.2017 r.
- FDA 2015b** FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM475487.pdf>.
Data ostatniego dostępu: 17.01.2017 r.
- FDA 2016** FDA Advisory Committee recommends approval of Jardiance®(empagliflozin) for cardiovascular indication in 12-11 vote. 28.06.2016 r. Dostępne on-line pod adresem: http://us.boehringer-ingenheim.com/news_events/press_releases/press_release_archive/2016/6-28-2016-fda-advisory-committee-recommends-approval-jardiance-empagliflozin-cardiovascular-indication-12-11-vote.html.
Data ostatniego dostępu: 17.01.2017 r.
- FDA 2016a** Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) July 2016 r. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm514746.htm>.
Data ostatniego dostępu: 17.01.2017 r.
- FDA 2016b** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. JARDIANCE. 12/2016. Dostępne on-line pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204629s008lbl.pdf.
Data ostatniego dostępu: 17.01.2017 r.
- Ferrannini 2013** Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnett S, Woerle HJ. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(8):721-728.
- Ferrannini 2013a** Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnett S, Hach T, Woerle HJ, Broedl UC. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2013; 36(12):4015-4021.
- Fitchett 2016** Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the *EMPA-REG OUTCOME*(R) trial. *Eur Heart J* 2016; 37(19):1526-1534.
- Fitchett 2016a** Fitchett DH, Inzucchi S, Lachin J, Wanner C, Mattheus M, Johansen OE, Woerle H-J, Broedl UC, Zinman B. EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN ON MORTALITY AND CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13_S):1869-1869. doi:10.1016/S0735-1097(16)31870-8.
- Hadjadj 2016** Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, Woerle H J, Broedl U C. Initial Combination of Empagliflozin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2016; 39:1718-28.

- Heise 2013** Heise T, Seman L, Macha S, Jones P, Marquart A, Pinnetti S, Woerle HJ, Dugi K. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2013; 4(2):331-345.
- Heise 2013a** Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, Hantel S, Pinnetti S, Seman L, Woerle HJ. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(7):613-621.
- Heise 2016** Heise T, Jordan J, Wanner C, Heer M, Macha S, Mattheus M, Lund S S, Woerle H J, Broedl U C. Pharmacodynamic Effects of Single and Multiple Doses of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. *Clinical therapeutics* 2016; 38:2265-2276
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Häring 2013** Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36(11):3396-3404.
- Häring 2013a** Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as add-on to metformin for 24 weeks improves glycemic control in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2013; 62: A282.
- Häring 2014** Häring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes care* 2014; 37(6):1650-1659.
- Häring 2015** Häring HU, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110(1):82-90.
- Inzucchi 2015** Prezentacja wideo podsumowująca wyniki badania EMPAREG-OUTCOME, zaprezentowana 17 września 2015 roku na konferencji EASD, dostępna na stronie <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/outcomes>.
Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2017
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jurišić-Eržen 2016** Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from *EMPA-REG OUTCOME* || Abstract #732, EASD 2016
Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>
Data ostatniego dostępu: 06.10.2016
- Jurišić-Eržen 2016a** Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from *EMPA-REG OUTCOME* || Poster #732, EASD 2016
Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>
Data ostatniego dostępu: 06.10.2016
- Kadowaki 2013** Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N et al. Empagliflozin monotherapy for 12 weeks improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2013; 62: A297–298.
- Kadowaki 2014** Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Adv Ther* 2014; 31(6):621-638.
- Kadowaki 2015** Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and Safety of Empagliflozin Monotherapy for 52 Weeks in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study. *Adv Ther* 2015, 32:306–318.

- Kanada 2013** Kanada S, Koiwai K, Taniguchi A, Sarashina A, Seman L, Woerle HJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 4 weeks' treatment with empagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2013; 4(6):613-617.
- Kovacs 2014** Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2):147-158.
- Kovacs 2015** Kovacs CS, Seshiah V, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Stella P, Woerle H-J, Broedl UC. Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone with or Without Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 2015; 37(8):1773-1788.
- Lewin 2015** Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(3):394-402.
- Li 2016** Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016.
- Liakos 2014** Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, Bekiaris E, Tsapas A. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(10):984-993.
- Merker 2015** Merker L, Haring HU, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32(12):1555-1567.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- Monami 2016** Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta diabetologica* 2016.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCT01649297** Clinicaltrials.gov A service of the U.S. National Institutes of Health. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01649297?term=NCT01649297&rank=1>.
- NCT01734785** Trial to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. 2013. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00972244>.
- Neeland 2016** Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: *EMPA-REG OUTCOME* || Abstract #730, EASD 2016
Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>
Data ostatniego dostępu: 06.10.2016
- Neeland 2016b** Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: *EMPA-REG OUTCOME* || Poster #730, EASD 2016
Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>
Data ostatniego dostępu: 06.10.2016
- Ridderstrale 2014** Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(9):691-700.

- Roden 2013** Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(3):208-219.
- Roden 2014** Roden M, Weng J, Merker L, et al. Empagliflozin (EMPA) monotherapy for >76 weeks in drug-naïve patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2014; 63 (suppl 1): A69.
- Roden 2015** Roden M, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Stella P, Woerle HJ, Broedl UC. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: A double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14(1).
- Rosenstock 2013** Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(12):1154-1160.
- Rosenstock 2013a** Rosenstock J, Jelaska A, Wang F et al. Empagliflozin as add on to basal insulin for 78 weeks improves glycemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM). *Can J Diabetes* 2013; 37: S32.
- Rosenstock 2014** Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(7):1815-1823
- Rosenstock 2015** Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(10):936-948.
- Ross 2015** Ross S, Thamer C, Cescutti J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin twice daily versus once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(7):699-702.
- Saad 2017** Saad M, Mahmoud A N, Elgendy I Y, Abuzaid A, Barakat A F, Elgendy A Y, Al-Ani M, Mentias A, Nairooz R, Bavry A A, Mukherjee D. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *International journal of cardiology* 2017; 228:352-358.
- Scheen 2016** Scheen A J. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and *EMPA-REG OUTCOME*. *Diabetes research and clinical practice* 2016; 121:204-214.
- Schernthaner 2016** Schernthaner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in *EMPA-REG OUTCOME* | | Abstract #1127-P, ADA 2016.
- Schernthaner 2016a** Schernthaner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in *EMPA-REG OUTCOME* | | Poster#1127-P, ADA 2016.
- Sharif 2013** Sharif M, Janjua Sharif FN, Hesham A, et al. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. *Oral Health And Dental Management*. 2013;12(1):9-13.
- Shea 2007** Shea B, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(10).
- Shea 2009** Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009;62:1013-1020.
- Søfteland 2016** Søfteland E, Meier J J, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsky M, Broedl U C. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group

Trial. Diabetes Care 2016.

- Storgaard 2016** Storgaard H, Gluud L L, Bennett C, Grøndahl M F, Christensen M B, Knop F K, Vilsbøll T. Benefits and harms of Sodium-Glucose co-Transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and Meta-Analysis. PloS one 2016; 11.
- Tang 2016** Tang H L, Li D D, Zhang J J, Hsu Y H, Wang T S, Zhai S D, Song Y Q. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes, obesity & metabolism 2016; 18:1199-1206.
- Tang 2016a** Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song Y. Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. The American journal of cardiology 2016; 118:1774-1780.
- Tang 2016b** Tang H, Zhang X, Zhang J, Li Y, Del Gobbo L C, Zhai S, Song Y. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetologia 2016; 59:2546-2551.
- Tikkanen 2013** Tikkanen I, Narko K, Zeller C et al. Empagliflozin improves blood pressure in patients with type 2 diabetes (T2DM) and hypertension. Diabetologia 2013; 56: S377.
- Tikkanen 2015** Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. Diabetes Care. 2015;38(3):420-428.
- URPL 2015** Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami transportera SGLT2.
Dostępne online pod adresem:
http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_inhibitory_SGLT2.pdf.
Data ostatniego dostępu: 17.01.2017 r.
- URPL 2016** EMA potwierdza zalecenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka kwasicy ketonowej w trakcie stosowania inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy. Dokument z dnia 26 lutego 2016 roku.
Dostępne online pod adresem:
http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/SGLT2_inhibitors_Public_health_communication_PL.pdf.
Data ostatniego dostępu: 17.01.2017 r.
- URPL 2016a** Informacja z dnia 23.03.2016 r. w sprawie zaleceń EMA mających na celu zminimalizowanie ryzyka kwasicy ketonowej w trakcie stosowania inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-23032016-r-w-sprawie-zalece%C5%84-ema-maj%C4%85cych-na-celu-zminimalizowanie-ryzyka-kwasicy>.
Data ostatniego dostępu: 17.01.2017 r.
- URPL 2016b** Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Uzupełnione zalecenia dotyczące ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami SGLT2.
Dostępne online pod adresem:
http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_inhibitory_SGLT2_0.pdf.
Data ostatniego dostępu: 17.01.2017 r.
- Wanner 2016** Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016.
- Wanner 2016a** Wanner C, Lee C, Woerle HJ, Mattheus M, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and microvascular outcomes in EMPA-REG OUTCOME. Poster nr. 1086-P, ADA 2016.

- Woerle 2013** Woerle HJ, Kadowaki T, Haneda M, et al. Safety and efficacy of empagliflozin monotherapy in a 52-week study in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2013;56(suppl 1): S371.
- Wu 2016** Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundstrom J, Neal B. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(5):411-419.
- Zaccardi 2016** Zaccardi F, Webb D R, Htike Z Z, Youssef D, Khunti K, Davies M J. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016; 18:783-94.
- Zhao 2015** Zhao X, Cui Y, Zhao S, Lang B, Broedl UC, Salsali A, Pinnetti S, Macha S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Tolerability of Single- and multiple-dose Once-daily Empagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 2015; 37(7):1493-1502.
- Zhong 2016** Zhong X, Lai D, Ye Y, Yang X, Yu B, Huang Y. Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to metformin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(6):655-663.
- Zinman 2014** Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (*EMPA-REG OUTCOME*). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13:102.
- Zinman 2015** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117-2128.
- Zinman 2015a** Zinman B. *EMPA-REG OUTCOME* – Introduction. Oral presentation at EASD, 2015. Dostępne online pod adresem: www.easd.org.

Załączniki

Rozdział

III

13.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.1.1. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 132. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie opisano jako randomizowane? 2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? 3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

13.1.2. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 133. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wielośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

13.1.3. Narzędzie „risk of bias”

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2011).

Tabela 134. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?				

[^] ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

13.1.4. Skala AMSTAR

Skala AMSTAR jest narzędziem służącym do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych badań RCT. Ocena dokonywana jest za pomocą odpowiedzi na 11 pytań, które można wybierać spośród : tak, nie, nie można ocenić, nie ma zastosowania. Odpowiedź twierdząca (tak) uprawnia do przyznania 1 punktu, w pozostałych przypadkach punktu nie przyznaje się – łączny, całkowity wynik może wynieść 11 punktów (*Faggion 2015, Sharif 2013, Shea 2007, Shea 2009*). Walidacja narzędzia została przeprowadzona przez kanadyjską agencję HTA CADTH (*Shea 2007a*).

Wynik całkowity w skali AMSTAR pozwala na przypisanie ocenianego przeglądu systematycznego do jednej z kategorii:

- 11-8 punktów – przegląd systematyczny wysokiej jakości,
- 7-4 punktów – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości,
- ≤ 3 punktów – przegląd systematyczny niskiej jakości (*Sharif 2013*).

Tabela 135. Ocena przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR.

1	<p>Czy przegląd systematyczny przeprowadzono według określonego protokołu?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ określono a priori pytanie badawcze i kryteria selekcji publikacji 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
2	<p>Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych przebiegały w prawidłowy sposób?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ selekcja publikacji i ekstrakcja danych zostały przeprowadzone przez co najmniej dwie niezależnie pracujące osoby; niezgodności rozwiązywano na drodze konsensusu, z udziałem trzeciej osoby 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
3	<p>Czy proces wyszukiwania obejmował wszystkie właściwe źródła danych?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ przeszukano co najmniej 2 bazy danych (np. Central, EMBASE, MEDLINE) ○ przedstawiono zakres czasowy wyszukiwania, zastosowane słowa kluczowe/hasła MESH, oraz całą strategię wyszukiwania (jeżeli możliwe) ○ przegląd systematyczny powinien być uzupełniony o: wyszukiwanie referencji odnalezionych publikacji, dodatkowe dane pozyskane od ekspertów klinicznych, dane odnalezione w innych opracowaniach wtórnych (<i>reviews</i>) lub pozycjach książkowych (<i>textbooks</i>), oraz przegląd „szarej literatury” i doniesień konferencyjnych 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
4	<p>Czy w kryteriach włączenia uwzględniono status publikacji (np. „szara literatura”)?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ przegląd <i>powinien</i> uwzględniać wszystkie prace spełniające kryteria włączenia, niezależnie od statusu ich publikacji (dane opublikowane, szara literatura) ○ autorzy przeglądu <i>powinni</i> zaznaczyć, że włączali lub wykluczali prace na podstawie statusu ich publikacji lub na podstawie języka publikacji 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
5	<p>Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ przedstawiono informacje na temat liczby badań włączonych i wykluczonych (np. lista, tabela, wykres), z podaniem przyczyn wykluczeń 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
6	<p>Czy przedstawiono charakterystykę włączonych badań?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ przedstawiono wyjściową charakterystykę chorych, opis interwencji i ocenę punktów końcowych we włączonych badaniach klinicznych ○ przedstawiono zakresy danych dla wyjściowych charakterystyk chorych łącznie dla wszystkich włączonych badań 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA

7

Czy przeprowadzono ocenę jakości włączonych badań?

- o jakość włączonych badań klinicznych oceniono za pomocą określonych wcześniej narzędzi, z uwzględnieniem punktów metodologicznych istotnych dla poszczególnych rodzajów badań (np. ocena utajenia alokacji w badaniach RCT)

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

8

Czy ocena jakości wyników badań została uwzględniona we wnioskach przeglądu?

- o dokonano krytycznej oceny wpływu jakości metodologicznej i naukowej włączonych badań na uzyskane wyniki i formułowane wnioski
- o przedstawiono klarowną ocenę jakości włączonych badań w kontekście formułowanych zaleceń

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

9

Czy zastosowano odpowiednią metodę agregacji danych włączonych badań?

- o metaanalizę danych poprzedzono oceną homogeniczności danych z włączonych badań klinicznych (np. za pomocą testu chi-kwadrat)
- o w przypadku stwierdzenia heterogeniczności w metaanalizie zastosowano model efektów losowych, przeprowadzono dyskusję na temat możliwości/zasadności agregacji danych

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

10

Czy dokonano oceny ryzyka wystąpienia błędu publikacji?

- o przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji za pomocą odpowiednich metod statystycznych (np. wykres lejkowy [funnel plot], regresja Eggera)
- o błąd publikacji (*publication bias*) – publikacja badania uzależniona od uzyskanych w nim wyników (większe prawdopodobieństwo publikacji badań wykazujących istotny statystycznie, korzystny efekt ocenianej interwencji, niż badań z negatywnymi wynikami lub niewykazujących istotnego efektu)

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

* należy przydzielić odpowiedź TAK jeżeli w przeglądzie zaznaczono informację o braku możliwości oceny ryzyka błędu publikacji z powodu liczby włączonych badań (< 10)

11

Czy oceniono możliwość wystąpienia konfliktu interesów?

- o przedstawiono informacje na temat konfliktu interesów
- o podano informacje o źródłach finansowania przeglądu systematycznego, jak również źródła finansowania włączonych badań klinicznych

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

13.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badanie EMPA-REG OUTCOME - publikacje

Zinman 2014	Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2014; 13:102
Zinman 2015	Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2015; 373(22):2117-2128
Fitchett 2016	Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. <i>Eur Heart J</i> 2016; 37(19):1526-1534
Wanner 2016	Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2016

Badanie EMPA-REG OUTCOME – doniesienia konferencyjne

Duarte 2016	Duarte J, Krarup T, Kohler S, Mattheus M, George J, Woerle HJ, Inzucchi S, Zinman B Effect of baseline HbA1c, renal function, age and glucose-lowering medication on hypoglycaemia in the EMPA-REG OUTCOME trial Abstract #731, EASD 2016 Dostępne online pod adresem: http://www.easdvirtualmeeting.org/
Jurišić-Eržen 2016	Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from EMPA-REG OUTCOME Abstract #732, EASD 2016 Dostępne online pod adresem: http://www.easdvirtualmeeting.org/ Data ostatniego dostępu: 06.10.2016
Jurišić-Eržen 2016a	Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from EMPA-REG OUTCOME Poster #732, EASD 2016 Dostępne online pod adresem: http://www.easdvirtualmeeting.org/ Data ostatniego dostępu: 06.10.2016
Fitchett 2016a	Fitchett DH, Inzucchi S, Lachin J, Wanner C, Mattheus M, Johansen OE, Woerle H-J, Broedl UC, Zinman B. EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN ON MORTALITY AND CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2016;67(13_S):1869-1869. doi:10.1016/S0735-1097(16)31870-8.
Neeland 2016	Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: EMPA-REG OUTCOME Abstract #730, EASD 2016 Dostępne online pod adresem: http://www.easdvirtualmeeting.org/ Data ostatniego dostępu: 06.10.2016
Neeland 2016b	Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: EMPA-REG OUTCOME Poster #730, EASD 2016 Dostępne online pod adresem: http://www.easdvirtualmeeting.org/ Data ostatniego dostępu: 06.10.2016
Schernthaner 2016	Schernthaner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in EMPA-REG OUTCOME Abstract #1127-P, ADA 2016
Schernthaner 2016a	Schernthaner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in EMPA-REG OUTCOME

Poster#1127-P, ADA 2016

Zinman 2015a

Zinman B. EMPA-REG OUTCOME – Introduction. Oral presentation at EASD, 2015.
Dostępne online pod adresem: www.easd.org

Badania włączone do poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Ferrannini 2013

Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(8):721-728

**Häring 2013
(EMPA-REG METSU)**

Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36(11):3396-3404

**Häring 2014
(EMPA-REG MET)**

Haring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes care* 2014; 37(6):1650-1659

**Häring 2015
(EMPA-REG METSU)**

Haring HU, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110(1):82-90

**Kadowaki 2014
(EMPA-REG DOSEJAPAN)**

Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Adv Ther* 2014; 31(6):621-638

**Kovacs 2014
(EMPA-REG PIO)**

Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2):147-158

**Kovacs 2015
(EMPA-REG PIO)**

Kovacs CS, Seshiah V, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Stella P, Woerle H-J, Broedl UC. Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone with or Without Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 2015; 37(8):1773-1788

**Merker 2015
(EMPA-REG MET)**

Merker L, Haring HU, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32(12):1555-1567

**Roden 2013
(EMPA-REG MONO)**

Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(3):208-219

**Roden 2015
(EMPA-REG MONO)**

Roden M, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Stella P, Woerle HJ, Broedl UC. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: A double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14(1)

Rosenstock 2013

Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(12):1154-1160

Ross 2015

Ross S, Thamer C, Cescutti J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin twice daily versus once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(7):699-702

Softeland 2016

Softeland E, Meier J J, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsky M, Broedl U C. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Diabetes care* 2016

13.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Araki E, Tanizawa Y, Tanaka Y, Taniguchi A, Koiwai K, Kim G, Salsali A, Woerle HJ, Broedl UC. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes*

Nieodpowiedni komparator – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi; w grupie kontrolnej nie zastosowano placebo dlatego

Metab 2015; 17(7):665-674

Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5):369-384

Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(12):1180-1193

Chirila C, Zheng Q, Davenport E, Kaschinski D, Pfarr E, Hach T, Palencia R. Treatment satisfaction in type 2 diabetes patients taking empagliflozin compared with patients taking glimepiride. *Qual Life Res* 2016; 25(5):1199-1207

DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2015; 38(3):384-393

Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, Broedl UC. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2013; 36(12):4015-4021

Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124(2):499-508

Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy balance after sodium- glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38(9):1730-1735

Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, Woerle H J, Broedl U C. Initial Combination of Empagliflozin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2016; 39:1718-28

Heise T, Jordan J, Wanner C, Heer M, Macha S, Mattheus M, Lund S S, Woerle H J, Broedl U C. Acute Pharmacodynamic Effects of Empagliflozin With and Without Diuretic Agents in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical therapeutics* 2016; 38:2248-2264.e5

Heise T, Jordan J, Wanner C, Heer M, Macha S, Mattheus M, Lund S S, Woerle H J, Broedl U C. Pharmacodynamic Effects of Single and Multiple Doses of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. *Clinical therapeutics* 2016; 38:2265-2276

Heise T, Mattheus M, Woerle HJ, Broedl UC, Macha S. Assessing Pharmacokinetic Interactions Between the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin and Hydrochlorothiazide or Torsemide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Open-Label, Crossover Study. *Clin Ther* 2015

próba nie została włączona do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Nieodpowiednia populacja – badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania przewlekłej niewydolności nerek, nie wyróżniono wyników dla podgrupy chorych z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego – z badania wykluczono chorych z niedawnym udarem, chorobą wieńcową czy przejściową chorobą niedokrwienną serca, ponadto w badaniu część chorych otrzymywała wcześniej insulinę i nie było wyników dla chorych nie otrzymujących wcześniej takiego leczenia, więc badanie nie zostało wykorzystane w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa

Nieodpowiedni rodzaj badania – analiza post-hoc kilku badań z randomizacją, mająca na celu ocenę wpływu terapii EMPA na sztywność tętnic u chorych na cukrzycę

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi, nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa

Nieodpowiedni komparator – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi; w grupie kontrolnej nie zastosowano placebo dlatego próba nie została włączona do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Nieodpowiedni komparator – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi; w grupie kontrolnej nie zastosowano placebo dlatego próba nie została włączona do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Nieodpowiednia populacja – w badaniu nie przedstawiono wyników dla chorych z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, ponadto badanie (obserwacyjne) oceniało różne parametry metaboliczne po pojedynczym podaniu EMPA 25, lub po 4 tygodniach leczenia, nie przedstawiono w nim również oceny bezpieczeństwa

Brak poszukiwanych punktów końcowych – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi, nie przedstawiono wyników oceny bezpieczeństwa

Nieodpowiedni komparator – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi; w grupie kontrolnej nie zastosowano placebo dlatego próba nie została włączona do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Nieodpowiedni rodzaj badania – próba w populacji ogólnej z okresem obserwacji < 12 tygodni, w badaniu oceniano empagliflozynę podawaną w monoterapii lub wraz z lekami antydiuretycznymi, badanie typu *cross-over*, gdzie po 9 dniach zamieniano podawane terapie, celem była ocena farmakodynamiki empagliflozyny podawanej w skojarzeniu z antydiuretykami, wszyscy pacjenci otrzymywali również metforminę (z wyjątkiem 2 z 9 dni terapii)

Nieodpowiedni rodzaj badania – próba w populacji ogólnej z okresem obserwacji < 12 tygodni, dodatkowa publikacja do *Heise 2016*, oceniano pojedyncze lub wielokrotne podanie empagliflozyny 25 mg (wraz z metforminą) w okresie 5 dni, oceniano głównie farmakodynamikę leczenia

Nieodpowiedni komparator- brak wyników oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny u pacjentów z potwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego; głównym celem badania była ocena ewentualnych interakcji EMPA oraz leków na nadciśnienie HCTZ lub TOR (diuretyki), ponadto dane w badaniu zbierano jedynie w okresie 5 dni w układzie *cross-over*, w grupie kontrolnej nie zastosowano place-

Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, Hantel S, Pinnetti S, Seman L, Woerle HJ. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(7):613-621

Heise T, Seman L, Macha S, Jones P, Marquart A, Pinnetti S, Woerle HJ, Dugi K. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2013; 4(2):331-345

Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and Safety of Empagliflozin Monotherapy for 52 Weeks in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study. *Adv Ther* 2015

Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle H J. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease- Results From *EMPA-REG OUTCOME*(R). *Circulation journal* : official journal of the Japanese Circulation Society 2016

Kanada S, Koiwai K, Taniguchi A, Sarashina A, Seman L, Woerle HJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 4 weeks' treatment with empagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2013; 4(6):613-617

Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(3):394-402

Macha S, Mattheus M, Halabi A, Pinnetti S, Woerle HJ, Broedl UC. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in subjects with renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(3):215-222

Mancia G, Cannon C P, Tikkanen I, Zeller C, Ley L, Woerle H J, Broedl U C, Johansen O E. Impact of Empagliflozin on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension by Background Antihypertensive Medication. *Hypertension* (Dallas, Tex : 1979) 2016; 68:1355-1364

Muscelli E, Astiarraga B, Barsotti E, Mari A, Schliess F, Nosek L, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ, Ferrannini E. Metabolic consequences of acute and chronic empagliflozin administration in treatment-naive and metformin pretreated patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016; 59(4):700-708

Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, Crowe S, Lund SoS, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & vascular disease research* 2016; 13(2):119-126

Neeland IJ, McGuire DK, Eliasson B, Ridderstrale M, Zeller C, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Comparison of Adipose Distribution Indices with Gold Standard Body Composition Assessments in the *EMPA-REG H2H SU* Trial: A Body Composition Sub-Study. *Diabetes Ther* 2015; 6(4):635-642

Nishimura R, Tanaka Y, Koiwai K, Inoue K, Hach T, Salsali A, Lund SS, Broedl UC. Effect of empagliflozin monotherapy on postprandial glucose and 24-hour glucose variability in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14(1)

bo dlatego próba nie została włączona do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Nieodpowiedni rodzaj badania- próba ukierunkowana na ocenę farmakokinetyki/farmakodynamiki empagliflozyny, z krótkim okresem obserwacji oraz małą liczbą pacjentów

Nieodpowiedni rodzaj badania- próba ukierunkowana na ocenę farmakokinetyki/farmakodynamiki empagliflozyny, z krótkim okresem obserwacji oraz małą liczbą pacjentów

Nieodpowiedni komparator – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi; w grupie kontrolnej nie zastosowano placebo dlatego próba nie została włączona do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja prezentuje wyniki dla azjatyckiej podgrupy badania *EMPA-REG OUTCOME*, ocena w takiej podgrupie nie była przedmiotem raportu, a dane dla opisanych pacjentów są uwzględnione w wynikach dla całej populacji badania

Nieodpowiedni rodzaj badania- próba ukierunkowana na ocenę farmakokinetyki/farmakodynamiki empagliflozyny, z krótkim okresem obserwacji (< 12 tygodni) oraz małą liczbą pacjentów

Nieodpowiedni komparator – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi; w grupie kontrolnej nie zastosowano placebo dlatego próba nie została włączona do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Nieodpowiednia populacja – w badaniu nie oceniono chorych z chorobą układu sercowo-naczyniowego, próba miała na celu ocenę farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz bezpieczeństwa pojedynczego podania empagliflozyny u chorych z upośledzeniem czynności nerek, ponadto w badaniu nie wszyscy chorzy mieli cukrzycę typu 2

Nieodpowiednia populacja – dodatkowa analiza do badania *EMPA-REG BP* (Tikkanen 2015), w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych z współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową, ponadto chorzy leczeni lub nie insulinią, nie można określić jaki odsetek chorych otrzymywał wcześniej insulinię, brak wyników w podgrupie chorych nie otrzymujących wcześniej insuliny

Nieodpowiednia populacja – badanie (obserwacyjne) nie oceniało pacjentów ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego, wykluczano pacjentów z taką chorobą stwierdzoną na 6 miesięcy przed badaniem, ponadto oceniano pojedyncze podanie leku

Nieodpowiedni rodzaj badania – analiza post-hoc kilku badań z randomizacją, mająca na celu ocenę wpływu terapii *EMPA* na masę ciała oraz rozkład tkanki tłuszczowej

Nieodpowiedni komparator – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi; w grupie kontrolnej nie zastosowano placebo dlatego próba nie została włączona do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Nieodpowiedni rodzaj badania – próba nie oceniająca empagliflozyny w populacji chorych na cukrzycę oraz współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego, z okresem obserwacji < 12 tygodni.

Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(9):691-700

Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12(1)

Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(7):1815-1823

Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(10):936-948

Sarashina A, Ueki K, Sasaki T, Tanaka Y, Koiwai K, Sakamoto W, Woerle HJ, Salsali A, Broedl UC, Macha S. Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Empagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 2014

Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015; 38(3):420-428

Zhao X, Cui Y, Zhao S, Lang B, Broedl UC, Salsali A, Pinnetti S, Macha S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Tolerability of Single- and multiple-dose Once-daily Empagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 2015; 37(7):1493-1502

Nieodpowiedni komparator – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi; w grupie kontrolnej nie zastosowano placebo dlatego próba nie została włączona do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Nieodpowiedni komparator – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi; w grupie kontrolnej nie zastosowano placebo dlatego próba nie została włączona do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Nieodpowiednia populacja – z badania wykluczano chorych ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową na 3 miesiące przed badaniem, ponadto u włączonych chorych stosowano również insulinę

Nieodpowiednia populacja – z badania wykluczano chorych ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową na 3 miesiące przed badaniem, ponadto u włączonych chorych stosowano również insulinę

Nieodpowiednia populacja – w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych z współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową, badanie oceniało głównie farmakokinetykę oraz bezpieczeństwo pojedynczego podania leku, chorzy uczestniczący w próbie mogli otrzymywać insulinę

Nieodpowiednia populacja – w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych z współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową, ponadto chorzy leczeni lub nie insuliną, nie można określić jaki odsetek chorych otrzymywał wcześniej insulinę, brak wyników w podgrupie chorych nie otrzymujących wcześniej insuliny

Nieodpowiedni rodzaj badania- próba ukierunkowana na ocenę farmakokinetyki/farmakodynamiki empagliflozyny, z krótkim okresem obserwacji oraz małą liczbą pacjentów

13.4. Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Devi 2016** Devi R, Mali G, Chakraborty I, Unnikrishnan M K, Abdulsalim S. Efficacy and safety of empagliflozin in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Postgraduate medicine* 2016:1-11
- Li 2016** Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016
- Liakos 2014** Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, Bekiari E, Tsapas A. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(10):984-993
- Monami 2016** Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta diabetologica* 2016
- Saad 2017** Saad M, Mahmoud A N, Elgendy I Y, Abuzaid A, Barakat A F, Elgendy A Y, Al-Ani M, Mentias A, Nairooz R, Bavry A A, Mukherjee D. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *International journal of cardiology* 2017; 228:352-358
- Scheen 2016** Scheen A J. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and *EMPA-REG OUTCOME*. *Diabetes research and clinical practice* 2016; 121:204-214

Storgaard 2016	Storgaard H, Gluud L L, Bennett C, Grøndahl M F, Christensen M B, Knop F K, Vilsbøll T. Benefits and harms of Sodium-Glucose co-Transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and Meta-Analysis. <i>PloS one</i> 2016; 11
Tang 2016	Tang H L, Li D D, Zhang J J, Hsu Y H, Wang T S, Zhai S D, Song Y Q. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2016; 18:1199-1206
Tang 2016a	Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song Y. Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <i>The American journal of cardiology</i> 2016; 118:1774-1780
Tang 2016b	Tang H, Zhang X, Zhang J, Li Y, Del Gobbo L C, Zhai S, Song Y. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Diabetologia</i> 2016; 59:2546-2551
Wu 2016	Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundstrom J, Neal B. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2016; 4(5):411-419
Zaccardi 2016	Zaccardi F, Webb D R, Htike Z Z, Youssef D, Khunti K, Davies M J. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2016; 18:783-94
Zhong 2016	Zhong X, Lai D, Ye Y, Yang X, Yu B, Huang Y. Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to metformin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2016; 72(6):655-663

13.5. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>Curr Diabetes Rep</i> 2012; 12(3):230-238	Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy analizują skuteczność oraz bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2, ale nie przedstawiono strategii wyszukiwania, użytych słów kluczowych lub informacji o przeszukanych bazach danych
Anderson J E, Wright E E, Shaefer C F. Empagliflozin: Role in Treatment Options for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders</i> 2016	Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny opisujący rolę empagliflozyny w obecnych schematach leczenia T2DM; autorzy przedstawiają wyniki badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> , jednak przegląd nie był celowany na ocenę punktów końcowych związanych z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych; w przeglądzie opisano bezpieczeństwo leku jednak nie wykonano zbiorczej analizy punktów końcowych bezpieczeństwa (metaanalizy ≥ 2 badań dla empagliflozyny)
Aronson R. Single-pill combination therapy for type 2 diabetes mellitus: Linagliptin plus empagliflozin. <i>Curr Med Res Opin</i> 2015; 31(5):901-911	Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy oceniali skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny oraz linagliptyny skojarzonej w jednej tabletkie na podstawie przeglądu literatury opisanego jako "non-systematic"
Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. <i>J Am Soc Hypertens</i> 2014; 8(4):262-275	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd miał na celu ocenę wpływu inhibitorów SGLT2 na ciśnienie krwi, nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa
Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. <i>BMC Endocr Disord</i> 2013; 13	Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd miał na celu ocenę wpływu inhibitorów SGLT2 ogólnie w leczeniu cukrzycy typu 2, nie oceniono wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; włączono tylko jedno badanie oceniające empagliflozynę dlatego przeglądu nie uwzględniano w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa
Blevins T. Combination therapy for patients with uncon-	Brak znamion przeglądu systematycznego – opis i analiza bada-

trolled type 2 diabetes mellitus: Adding empagliflozin to pioglitazone or pioglitazone plus metformin. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14(5):789-793

Bonadonna R C, Borghi C, Consoli A, Volpe M. Novel antidiabetic drugs and cardiovascular risk: Primum non nocere. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases* : NMCD 2016; 26:759-66

Brunton SA. The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2015; 69(10):1071-1087

Burke K R, Schumacher C A, Harpe S E. SGLT2 Inhibitors: a systematic review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the primary literature. *Pharmacotherapy* 2016

Cangoz S, Chang Y-Y, Chempakaseril SJ, Guduru RC, Huynh LM, John JS, John ST, Joseph ME, Judge R, Kimmey R, Kudratov K, Lee PJ, Madhani IC, Shim PJ, Singh S, Singh S, Ruchalski C, Raffa RB. The kidney as a new target for antidiabetic drugs: SGLT2 inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38(5):350-359

Carlson C J, Santamarina M L. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert opinion on drug safety* 2016; 15:1401-12

Dailey G. Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: An overview of safety and efficacy based on Phase 3 trials. *J Diabetes* 2015; 7(4):448-461

Dixit D, Yoon Y, Volino LR, Mansukhani RP. Empagliflozin: a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72(22):1943-1954

Franc S, Charpentier G. SGLT2 inhibitors. Results of phase III clinical studies: Effects on glycemic control, body weight and blood pressure. *Med Mal Metab* 2015; 9(1):S30-S40

nia *EMPA-REG PIO*, nie wykonano przeglądu publikacji

Brak znamion przeglądu systematycznego – przegląd dotyczył oceny nowych leków przeciwcukrzycowych oraz ich związku z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, nie przedstawiono informacji odnośnie przeszukiwanych baz danych, użytych słów kluczowych ani liczby trafień

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd nie był ukierunkowany na ocenę zdarzeń sercowo-naczyniowych, bezpieczeństwo terapii w populacji ogólnej chorych na cukrzycę typu 2 przedstawiono jedynie w postaci opisowej, nie przeprowadzając syntezy wyników z poszczególnych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena czynników ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 leczonych inhibitorami SGLT2 na podstawie przeglądu systematycznego, w którym włączano tylko opisy pojedynczych przypadków chorych lub serie przypadków; badania z randomizacją wykluczano ze względu na brak dostępnych indywidualnych danych poszczególnych pacjentów; dane dla empagliflozyny dotyczą tylko 2 pacjentów, brak agregacji wyników bezpieczeństwa

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd miał na celu ocenę ogólnie inhibitorów SGLT2 (mechanizm działania, farmakokinetyka, efektywność), nie oceniono wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny oceniający bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2 u chorych na T2DM; autorzy przedstawiają wyniki badania *EMPA-REG OUTCOME*, jednak przegląd nie był celowany na ocenę punktów końcowych związanych z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych; w przeglądzie opisano bezpieczeństwo leku jednak nie wykonano zbiorczej analizy punktów końcowych bezpieczeństwa (metaanalizy ≥ 2 badań dla empagliflozyny)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny w sposób opisowy przedstawiający badania skuteczności oraz bezpieczeństwa empagliflozyny (trwające oraz zakończone); nie przedstawiono wyników oceny skuteczności empagliflozyny u chorych na cukrzycę typu 2 oraz ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego – wspomniano w opisie badanie *EMPA-REG OUTCOME* jako próbę w toku przeprowadzającą taką ocenę, jednak nie przedstawiono żadnych wyników; bezpieczeństwo przedstawiono w sposób opisowy (omówienie wyników każdego z odnalezionych badań, bez syntezy wyników)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd nie ukierunkowany na ocenę punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, bezpieczeństwo terapii w populacji ogólnej chorych na cukrzycę typu 2 przedstawiono jedynie w postaci opisowej, nie przeprowadzając własnej syntezy wyników z poszczególnych badań – jedyne podsumowanie wyników bezpieczeństwa przedstawiono cytując Charakterystykę Produktu Leczniczego Jardiance dostępną na stronach EMA

Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy analizują skuteczność oraz bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2, ale nie przedstawiono strategii wyszukiwania, użytych słów kluczowych lub informacji o przeszukiwanych bazach danych

Gangadharan Komala M, Mather A. Empagliflozin for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7(3):271-279

Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy oceniają empagliflozynę stosowaną w leczeniu cukrzycy typu 2, ale nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu, w tym nie podano informacji o przeszukanych bazach danych czy wykorzystanych słowach kluczowych

Ghosh RK, Bandyopadhyay D, Hajra A, Biswas M, Gupta A. Cardiovascular outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A comprehensive review of clinical and preclinical studies. *Int J Cardiol* 2016; 212:29-36

Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy oceniają zdarzenia sercowo-naczyniowe podczas terapii inhibitorami SGLT2, ale nie przedstawiono informacji odnośnie procesu wyszukiwania publikacji (brak słów kluczowych, przeszukanych baz danych, kryteriów selekcji badań)

Gumprecht J. Cardiovascular safety of SGLT2 inhibitors. *Diabetologia Kliniczna* 2016; 5:62-65

Brak znamion przeglądu systematycznego – monografia na temat bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego leków z grupy inhibitorów SGLT2, nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu (nie podano, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano przeszukanych baz danych, słów kluczowych ani liczby trafień)

Gupta P, White W B. Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes. *Expert opinion on drug safety* 2017; 16:13-25

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje ogólnie bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, zaznaczono że przejrano literaturę z ostatnich 10 lat, jednak nie podano żadnych szczegółów (nie podano, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano przeszukanych baz danych, słów kluczowych ani liczby trafień)

Guthrie RM. Clinical use of dipeptidyl peptidase-4 and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2015; 127(5):463-479

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd miał na celu ocenę terapii skojarzonej DPP-4 oraz SGLT2 w leczeniu cukrzycy typu 2, nie oceniono wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; nie przeprowadzono metaanaliz wyników dla oceny bezpieczeństwa

Halimi S. Cardiovascular safety of incretin and of type 2 sodium-glucose cotransporters (SGLT2) inhibitors. A review. *Med Mal Metab* 2015; 9(8):768-775

Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy analizują skuteczność oraz bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2, ale nie przedstawiono strategii wyszukiwania, użytych słów kluczowych lub informacji o przeszukanych bazach danych

Hedrington MS, Davis SN. The role of empagliflozin in the management of type 2 diabetes by patient profile. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:739-749

Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy oceniają empagliflozynę stosowaną w leczeniu cukrzycy typu 2, ale nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu, w tym nie podano informacji o przeszukanych bazach danych czy wykorzystanych słowach kluczowych

Hemmingsen Bianca, Krogh Jesper, Metzendorf Maria-Inti, Richter Bernd. Sodium-glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016

Nieodpowiednia populacja – przegląd systematyczny Cochrane, ocena inhibitorów SGLT2 w prewencji lub opóźnieniu wystąpienia T2DM i komplikacji u osób z grup ryzyka rozwoju T2DM (upośledzona tolerancja glukozy, nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo lub umiarkowanie podwyższona zawartość HbA1c)

Hershon K S. Options for empagliflozin in combination therapy in type 2 diabetes mellitus. *International journal of general medicine* 2016; 9:155-72

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny opisujący aktualne możliwości łączenia empagliflozyny z innymi lekami stosowanymi w leczeniu T2DM w ramach terapii skojarzonych, przedstawiono opis skuteczności i bezpieczeństwa z poszczególnych badań; autorzy przedstawiają wyniki badania *EMPA-REG OUTCOME*, jednak przegląd nie był celowany na ocenę punktów końcowych związanych z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych; w przeglądzie opisano bezpieczeństwo leku jednak nie wykonano zbiorczej analizy punktów końcowych bezpieczeństwa (metaanalizy ≥ 2 badań dla empagliflozyny)

Hu J, Zou P, Zhang S, Zhou M, Tan X. Empagliflozin/metformin fixed-dose combination: a review in patients with type 2 diabetes. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2016; 17:2471-2477

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny opisujący skojarzenie empagliflozyny z metforminą w 1 tablecie u chorych na T2DM, opis farmakokinetyki, farmakodynamiki, skuteczności i bezpieczeństwa takiego skojarzenia;

<p>Imprialos KP, Sarafidis PA, Karagiannis AI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and blood pressure decrease: a valuable effect of a novel antidiabetic class?. <i>J Hypertens</i> 2015; 33(11):2185-2197</p>	<p>autorzy szczątkowo przedstawiają wyniki badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, jednak przegląd nie był celowany na ocenę punktów końcowych związanych z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych; w przeglądzie nie wykonano zbiorczej analizy punktów końcowych bezpieczeństwa (metaanalizy ≥ 2 badań dla empagliflozyny)</p>
<p>Jahagirdar V, Barnett AH. Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2014; 15(16):2429-2441</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd miał na celu ocenę wpływu inhibitorów SGLT2 na ciśnienie krwi, nie wykonano metaanaliz opisywanych badań</p>
<p>Kalra S. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. <i>Cardiology and Therapy</i> 2016; 5:161-168</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy oceniają empagliflozynę stosowaną w leczeniu cukrzycy typu 2, ale nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu, w tym nie podano informacji o przeszukanych bazach danych czy wykorzystanych słowach kluczowych</p>
<p>Kedia R, Kulkarni S, Ross M, Shivaswamy V. Spotlight on empagliflozin/metformin fixed-dose combination for the treatment of type 2 diabetes: a systematic review. <i>Patient preference and adherence</i> 2016; 10:1999-2006</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – (autorzy w tytule zaznaczyli, że jest to przegląd systematyczny, jednak nie przedstawili żadnych informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu: nie podano przeszukanych baz danych, słów kluczowych ani liczby trafień); opis roli inhibitorów SGLT2 w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej u chorych na T2DM</p>
<p>Kohler S, Salsali A, Hantel S, Kaspers S, Woerle HJ, Kim G, Broedl UC. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes. <i>Clin Ther</i> 2016</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny opisujący skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny i metforminy w 1 tabletkę; przedstawiono opis skuteczności i bezpieczeństwa z poszczególnych badań; autorzy przedstawiają wyniki badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, jednak przegląd nie był celowany na ocenę punktów końcowych związanych z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych; w przeglądzie opisano bezpieczeństwo leku jednak nie wykonano zbiorczej analizy punktów końcowych bezpieczeństwa (metaanalizy ≥ 2 badań dla empagliflozyny)</p>
<p>Kurosaki E, Ogasawara H. Ipragliflozin and other sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: Preclinical and clinical data. <i>Pharmacol Ther</i> 2013; 139(1):51-59</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy oceniają empagliflozynę stosowaną w leczeniu cukrzycy typu 2, ale nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu, w tym nie podano informacji o przeszukanych bazach danych czy wykorzystanych słowach kluczowych</p>
<p>Lee CMY, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - A network meta-analysis. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2016; 116:149-158</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy analizują skuteczność oraz bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2, ale nie przedstawiono strategii wyszukiwania, użytych słów kluczowych lub informacji o przeszukanych bazach danych</p>
<p>Levine MJ. Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials. <i>Curr Diabetes Rev</i> 2016</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – metaanaliza sieciowa potrójnych kombinacji leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, nie oceniono wpływu empagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe, brak osobnych wyników analizy bezpieczeństwa dla empagliflozyny</p>
<p>Liu X-Y, Zhang N, Chen R, Zhao J-G, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. <i>J Diabetes Complications</i> 2015; 29(8):1295-1303</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – nie przedstawiono informacji odnośnie procesu wyszukiwania publikacji (brak słów kluczowych, przeszukanych baz danych, kryteriów selekcji badań)</p>
<p>Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. <i>Eur Heart J</i></p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd miał na celu ocenę inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy typu 2, nie przedstawiono osobnych wyników dla empagliflozyny</p>
<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy oceniają inhibitory SGLT2 stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszuki-</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy oceniają inhibitory SGLT2 stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszuki-</p>

2016

McGill JB. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Bench to Bed-side Review. *Diabetes Ther* 2014; 5(1):43-63

Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Siabout A, Salamucha I, Coleman CI. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabet Med* 2015; 32(12):1530-1540

Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, Zaccaro E, Coleman CI. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 10(4)

Minze MG, Koffarnus RL, Bailey TA, Diec S, Edwards KL. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: Evidence and place in therapy. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2015; 10(6):645-661

Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med* 2012; 44(4):375-393

Nair S, Wilding JPH. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1):34-42

Nathan KT, Ahmed-Sarwar N, Werner P. SGLT2 Inhibitors: A Novel Mechanism in Targeting Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *Consult Pharm* 2016; 31(5):251-260

Neeland IJ, Salahuddin U, McGuire DK. A Safety Evaluation of Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(3):393-402

Neumiller JJ. Empagliflozin: A new sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Context* 2014

Oliveros RA, Pham SV, Bailey SR, Chilton RJ. Glucose control and cardiovascular outcomes in clinical trials of sodium glucose co-transporter 2 inhibitor treatments in type 2 diabetes. *Eur Endocrinol* 2014; 10(2):117-123

Pham D, Albuquerque Rocha N D, McGuire D K, Neeland I J. Impact of empagliflozin in patients with diabetes and heart failure. *Trends in cardiovascular medicine* 2016

waniu, w tym nie podano informacji o przeszukanych bazach danych czy wykorzystanych słowach kluczowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd nie miał na celu oceny punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, bezpieczeństwo terapii w populacji ogólnej chorych na cukrzycę typu 2 przedstawiono jedynie w postaci opisowej, nie przeprowadzając syntezy wyników z poszczególnych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych – metaanaliza sieciowa leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, nie oceniono empagliflozyny w kontekście punktów końcowych dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych, w przypadku analizy bezpieczeństwa uwzględniono tylko 1 badanie, więc nie przedstawiono syntezy wyników

Brak poszukiwanych punktów końcowych – metaanaliza sieciowa leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, nie oceniono empagliflozyny u chorych z współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową, w przypadku analizy bezpieczeństwa uwzględniono tylko 1 badanie, więc nie przedstawiono syntezy wyników

Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy analizują skuteczność oraz bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2, ale nie przedstawiono strategii wyszukiwania, użytych słów kluczowych lub informacji o przeszukanych bazach danych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd miał na celu ocenę terapii SGLT2 w leczeniu cukrzycy typu 2, nie oceniono wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie przedstawiono metaanalizy punktów końcowych bezpieczeństwa dla empagliflozyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd miał na celu ocenę terapii SGLT2 w leczeniu cukrzycy typu 2, nie oceniono wpływu empagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie przedstawiono metaanalizy wyników oceny bezpieczeństwa dla empagliflozyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd nie miał na celu oceny punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, bezpieczeństwo terapii w populacji ogólnej chorych na cukrzycę typu 2 przedstawiono jedynie w postaci opisowej, nie przeprowadzając syntezy wyników z poszczególnych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd nie miał na celu oceny punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, bezpieczeństwo terapii w populacji ogólnej chorych na cukrzycę typu 2 przedstawiono jedynie w postaci opisowej, nie przeprowadzając syntezy wyników z poszczególnych badań

Brak znamion przeglądu systematycznego – monografia na temat empagliflozyny przeprowadzona w oparciu o ograniczone wyszukiwanie danych źródłowych

Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy analizują skuteczność oraz bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2, ale nie przedstawiono strategii wyszukiwania, użytych słów kluczowych lub informacji o przeszukanych bazach danych

Brak znamion przeglądu systematycznego – (nie podano przeszukanych baz danych, słów kluczowych ani liczby trafień); ocena empagliflozyny u chorych na cukrzycę z niewydolnością serca

Rahelic D, Javor E, Lucijanic T, Skelin M. Effects of anti-diabetic drugs on the incidence of macrovascular complications and mortality in type 2 diabetes mellitus: a new perspective on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Annals of medicine* 2016;1-12

Reed J W. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. *Vascular health and risk management* 2016; 12:393-405

Riser Taylor S, Harris KB. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2013; 33(9):984-999

Salsali A, Kim G, Woerle H J, Broedl U C, Hantel S. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016; 18:1034-40

Saulsbury WJ, Coleman CI, Mearns ES, Zaccaro E, Doleh Y, Sobieraj DM. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2015; 69(11):1221-1235

Scheen A J. DPP-4 inhibitor plus SGLT2 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: from rationale to clinical aspects. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2016; 12:1407-1417

Scheen AJ. Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in the *EMPA-REG OUTCOME* trial: Comparison with classic diuretics. *Diabetes Metab* 2016

Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14(12):1879-1904

Scott LJ. Empagliflozin: A review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2014; 74(15):1769-1784

Brak znamion przeglądu systematycznego – (nie podano przeszukanych baz danych, słów kluczowych ani liczby trafień); publikacja opisuje wpływ leczenia przeciwcukrzycowego, ze szczególnym uwzględnieniem inhibitorów SGLT2, na częstość występowania komplikacji makronaczyniowych oraz śmiertelności

Przegląd systematyczny oceniający wpływ inhibitorów SGLT2 na zmiany ciśnienia tętniczego krwi; nie miał na celu oceny punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi oraz nie przedstawiono własnych metaanaliz dla oceny bezpieczeństwa

Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy analizują skuteczność oraz bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2, ale nie przedstawiono strategii wyszukiwania, użytych słów kluczowych lub informacji o przeszukanych bazach danych

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano słów kluczowych, przeszukanych baz danych, uzyskanej liczby trafień dla słów kluczowych); ocena zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na T2DM leczonych empagliflozyną, metaanaliza danych z badań RCT, kontrolowanych placebo

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd miał na celu porównanie różnych schematów leków przeciwcukrzycowych dodanych do stabilnej lub niewystracającej metforminy oraz tiazolidinedionu, przegląd nie miał na celu oceny punktów końcowych dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych, nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa dla empagliflozyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny opisujący skuteczność i bezpieczeństwo terapii inhibitorami SGLT2 (w tym empagliflozyny) w skojarzeniu z inhibitorami DPP-4 u chorych na T2DM; autorzy przytaczają informacje o badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, jednak przegląd nie był celowany na ocenę punktów końcowych związanych z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych; w przeglądzie opisano bezpieczeństwo leku jednak nie wykonano zbiorczej analizy punktów końcowych bezpieczeństwa (metaanalizy ≥ 2 badań dla empagliflozyny)

Brak znamion przeglądu systematycznego – monografia na temat aktywności diuretycznej empagliflozyny oraz jej wpływu na zdarzenia sercowo naczyniowe, w oparciu o wyniki badania *EMPA-REG OUTCOME*

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny opisujący skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2 (w tym empagliflozyny); autorzy przedstawiają wyniki badania *EMPA-REG OUTCOME*, jednak przegląd nie był celowany na ocenę punktów końcowych związanych z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych; w przeglądzie opisano bezpieczeństwo leku jednak nie wykonano zbiorczej analizy punktów końcowych bezpieczeństwa (metaanalizy ≥ 2 badań dla empagliflozyny)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd nie miał na celu oceny punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, bezpieczeństwo terapii w populacji ogólnej chorych na cukrzycę typu 2 przedstawiono jedynie w postaci opisowej, nie przeprowadzając własnej syntezy wyników z poszczególnych badań – jedyne podsumowanie wyników bezpieczeństwa przedstawiono cytując Charakterystykę Produktu Leczniczego Jardiance dostępną na stronach EMA

Shubrook JH, Bokaie BB, Adkins SE. Empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: Evidence to date. *Drug Des Dev Ther* 2015; 9:5793-5803

Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(2)

Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(8):2849-2852

Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, Chan P, Liu Z M. Evaluation of the pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2016:1-13

Triplitt C, Solis-Herrera C, Cersosimo E, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Empagliflozin and linagliptin combination therapy for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(18):2819-2833

Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159(4):262-274

Vivian E. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Educ* 2015; 41(1 Suppl):5S-18S

Wang Y, Hu X, Li X, Wang Z. An overview of the effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor monotherapy on glycaemic and other clinical laboratory parameters in type 2 diabetes patients. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2016; 12:1113-1131

Whalen K, Miller S, Onge ES. The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Clin Ther* 2015; 37(6):1150-1166

White JR Jr. Empagliflozin, an SGLT2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a review of the evidence. *Ann Pharmacother* 2015; 49(5):582-598

Brak znamion przeglądu systematycznego – autorzy oceniają empagliflozynę stosowaną w leczeniu cukrzycy typu 2, ale nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu, w tym nie podano informacji o przeszukanych bazach danych czy wykorzystanych słowach kluczowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – metaanaliza sieciowa inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy typu 2, nie oceniono wpływu empagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe, nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje ocenę wpływu inhibitorów SGLT2 na możliwość wystąpienia kwasicy ketonowej, podano że przeszukano bazę Pubmed oraz zasoby Internetu przez wyszukiwarkę Google, ale nie ma informacji pozwalających stwierdzić systematyczność takiego wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego – (nie podano słów kluczowych, przeszukanych baz danych, uzyskanej liczby trafień dla słów kluczowych); ocena farmakokinetyki, farmakodynamiki i skuteczności klinicznej empagliflozyny w leczeniu chorych na T2DM

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd nie miał na celu oceny punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, bezpieczeństwo terapii w populacji ogólnej chorych na cukrzycę typu 2 przedstawiono jedynie w postaci opisowej, nie przeprowadzając syntezy wyników z poszczególnych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd miał na celu ocenę terapii SGLT2 w leczeniu cukrzycy typu 2, nie oceniono wpływu empagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa dla tego leku

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd nie miał na celu oceny punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, bezpieczeństwo terapii w populacji ogólnej chorych na cukrzycę typu 2 przedstawiono jedynie w postaci opisowej, nie przeprowadzając syntezy wyników z poszczególnych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę monoterapii inhibitorami SGLT2 na glikemię i parametry laboratoryjne chorych na T2DM, nie przedstawiono wyników oddzielnie dla empagliflozyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd nie miał na celu oceny punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, bezpieczeństwo terapii w populacji ogólnej chorych na cukrzycę typu 2 przedstawiono jedynie w postaci opisowej, nie przeprowadzając własnej syntezy wyników z poszczególnych badań – jedyne podsumowanie wyników bezpieczeństwa przedstawiono cytując Charakterystykę Produktu Leczniczego Jardiance dostępną na stronach EMA

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny w sposób opisowy przedstawiający badania skuteczności oraz bezpieczeństwa empagliflozyny; nie miał na celu oceny punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi – wspomniano w opisie badanie *EMPA-REG OUTCOME* jako próbę w toku przeprowadzającą taką ocenę, jednak nie przedstawiono żadnych wyników; bezpieczeństwo przedstawiono w sposób opisowy (omówienie wyników każde-

go z odnalezionych badań, bez syntezy wyników)

Yoon KH, Nishimura R, Lee J, Crowe S, Salsali A, Hach T, Woerle HJ. Efficacy and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes from Asian countries: pooled data from four Phase III trials. *Diabetes Obes Metab* 2016

Zhang Q, Dou J, Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105(3):313-321

Brak znamion przeglądu systematycznego – nie przedstawiono informacji odnośnie procesu wyszukiwania publikacji (brak słów kluczowych, przeszukanych baz danych, kryteriów selekcji badań)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd miał na celu ocenę efektywności inhibitorów SGLT2 dodanych do metforminy w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2, nie oceniano wyników dla empagliflozyny związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi, nie oceniano bezpieczeństwa osobno dla empagliflozyny

13.6. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 04 stycznia 2017 r.

Tabela 136. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	empagliflozin[all]	405

Tabela 137. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	empagliflozin AND [embase]/lim	1023

Tabela 138. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	empagliflozin in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	183

13.7. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

13.7.1. Badania włączone do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Tabela 139. Charakterystyka badania EMPA-REG OUTCOME.

EMPA-REG OUTCOME (NCT01131676; publikacje: Zinman 2014, Zinman 2015, Fitchett 2016, Wanner 2016; doniesienia konferencyjne: Jurišić-Eržen 201, Fitchett 2016, Neeland 2016, Schernthaner 2016, Schernthaner 2016a, Wanner 2016a)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (<i>double-blind</i>), w układzie równoległym, z kontrolą placebo
Zaślepienie	tak
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1) Klasyfikacja AOTMiT IIA
Liczba ośrodków	592 (42 kraje, w tym 10 ośrodków z Polski) Sponsor Boehringer Ingelheim, Eli Lilly
Okres obserwacji	mediana 3,1 lat
Oszacowanie wielkości próby	Tak ($\geq 90\%$): badanie kontynuowano do momentu wystąpienia liczby minimalnej liczby zdefiniowanych zdarzeń (691) niezbędnej do przeprowadzenia analizy statystycznej o wystarczającej mocy
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> testowano hierarchicznie 4 hipotezy: <i>noninferiority</i> dla pierwszorzędowego drugorzędowego punktu końcowego, oraz <i>superiority</i> dla tych punktów końcowych każda kolejna hipoteza mogła zostać poddana testowi tylko wtedy, jeżeli hipoteza poprzedzającego stopnia nie została odrzucona przy wymaganym poziomie istotności statystycznej ($\alpha=0,025$, test jednostronny) istotność statystyczną ogólnie przyjęto na poziomie 0,05 <p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia sercowo-naczyniowe: 3P-MACE (3-Point Major Adverse Cardiovascular Event) – wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończonego zgonem lub udaru mózgu niezakończonego zgonem <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia sercowo-naczyniowe: 4P-MACE, definiowane jak 3P-MACE wraz z dodatkowym zdarzeniem w postaci hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej zgony (ogółem, sercowo-naczyniowe, nie związane z chorobą sercowo-naczyniową) hospitalizacje (ogółem, z powodu niewydolności serca) zawały serca (różne kategorie) niewydolność serca (ogółem i ciężka) zdarzenia mikronaczyniowe kontrola glikemii (HbA1c, FPG, leczenie hipoglikemizujące) kontrola masy ciała kontrola ciśnienia tętniczego kontrola stężenia lipidów (cholesterol całkowity, HDL, LDL) profilaktyka przeciwzakrzepowa (dodanie leku przeciwzakrzepowego) utrzymanie czynności nerek (zmiany eGFR, zmiany stężenia kwasu moczowego) bezpieczeństwo
Punkty końcowe	

EMPA-REG OUTCOME (NCT01131676; publikacje: Zinman 2014, Zinman 2015, Fitchett 2016, Wanner 2016; doniesienia konferencyjne: Jurišić-Eržen 201, Fitchett 2016, Neeland 2016, Schernthaner 2016, Schernthaner 2016a, Wanner 2016a)

Interwencja i komparatory

- **faza wstępna:** terapia podstawowa (ustabilizowane wcześniejsze leczenie hipoglikemizujące) + placebo *p.o.* 1xdz.
- **faza podwójnie zaślepiena:**
 - **interwencja:**
 - empagliflozyna 10 mg (1 tabletki) + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletki) – *p.o.* 1xdz;
 - empagliflozyna 25 mg (1 tabletki) + placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletki) – *p.o.* 1xdz;
 - **kontrola:**
 - placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletki) + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletki) – *p.o.* 1xdz

Dodatkowe leczenie: postępowanie standardowe w cukrzycy według lokalnych wytycznych (farmakologiczne lub wyłącznie dieta/ćwiczenia)

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2 (chorzy leczeni lub nieleczeni farmakologicznie) • brak wystarczającej kontroli glikemii w okresie skryningu • wiek 18 lat lub więcej • BMI 45 kg/m² lub mniej • wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ potwierdzony przebyty zawał serca ○ udokumentowana jednonaczyniowa lub wielonaczyniowa choroba niedkrwienna serca ○ niestabilna dławica piersiowa ○ przebyty udar mózgu ○ choroba zarostowa tętnic obwodowych 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowana hiperglikemia przy porannym stężeniu > 240 mg/dl (> 13,3 mmol/l) w trakcie fazy wstępnej • nieprawidłowe wartości wyników laboratoryjnych wskazujące na chorobę wątroby (ALT, AST lub ALP > 3-krotności GGN) • planowany zabieg chirurgiczny lub angioplastyka w ciągu 3 miesięcy • farmakologiczne leczenie otyłości w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie lub operacja bariatryczna (lub inny zabieg okolicy żołądka wywołujący zaburzenia wchłaniania) w okresie 2 ubiegłych lat • niewydolność nerek, zaburzenia endokrynologiczne oraz inne istotne schorzenia oraz stany kliniczne, mogące narażać pacjenta na niebezpieczeństwo podczas udziału w badaniu • systemowe leczenie steroidami w okresie wyrażania zgody na udział w badaniu, lub zmiana dawkowania hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu • przyjmowanie eksperymentalnych terapii w okresie 30 dni poprzedzających badanie, lub udział w innym badaniu leku eksperymentalnego • nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w okresie 3 miesięcy poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu • ciąża lub karmienie piersią, lub brak stosowania uznanej metody antykoncepcji u kobiet w wieku przedmenopauzalnym 					
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	BMI, średnia (SD) [kg/m ²]

EMPA-REG OUTCOME (NCT01131676; publikacje: Zinman 2014, Zinman 2015, Fitchett 2016, Wanner 2016; doniesienia konferencyjne: Jurišić-Eržen 201, Fitchett 2016, Neeland 2016, Schernthaner 2016, Schernthaner 2016a, Wanner 2016a)

EMPA	4687	63,1 (8,6)	3336 (71,2%)	8,07 (0,85)	86,2 (18,9)	30,6 (5,3)
EMPA 10	2345	63,0 (8,6)	1653 (70,5%)	8,07 (0,86)	85,9 (18,8)	30,6 (5,2)
EMPA 25	2342	63,2 (8,6)	1683 (71,9%)	8,06 (0,84)	86,5 (19,0)	30,6 (5,3)
STD+PBO	2333	63,2 (8,8)	1680 (72,0%)	8,08 (0,84)	86,6 (19,1)	30,7 (5,2)

Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystyce demograficznej oraz klinicznej badanych pacjentów					
	Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Utrata z obserwacji	Ukończenie badania
EMPA 10			2345		9 (0,4%)	2264 (96,5%)
EMPA 25		7028	2342	4687	6 (0,3%)	2279 (97,3%)
STD+PBO			2333	2333	15 (0,6%)	2266 (97,1%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, EMPA 10 (n = 2345) vs EMPA 25 (n = 2342) vs STD+PBO (n = 2333), wyniki dla populacji ogólnej

- **poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (3P-MACE):** EMPA 10 – 234 (10,4%), EMPA 25 – 247 (10,5%), STD+PBO – 282 (12,1%); EMPA 10 vs STD+PBO: HR = 0,85 (95% CI: 0,72; 1,01), p = 0,07; EMPA 25 vs STD+PBO: HR = 0,86 (95% CI: 0,73; 1,02), p = 0,09
- **poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (4P-MACE):** EMPA 10 – 300 (12,8%), EMPA 25 – 299 (12,8%), STD+PBO – 333 (14,3%); EMPA 10 vs STD+PBO: HR = 0,89 (95% CI: 0,76; 1,04), p = 0,15; EMPA 25 vs STD+PBO: HR = 0,88 (95% CI: 0,76; 1,03), p = 0,12
- **zgon bez względu na przyczynę:** EMPA 10 – 137 (5,8%), EMPA 25 – 132 (5,6%), STD+PBO – 194 (8,3%); EMPA 10 vs STD+PBO: HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), p = 0,01; EMPA 25 vs STD+PBO: HR = 0,67 (95% CI: 0,54; 0,83), p < 0,001
- **zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową:** EMPA (n = 4687) – 97 (2,1%), STD+PBO – 57 (2,4%); EMPA vs STD+PBO: HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,16), p = 0,285
- **hospitalizacja ogółem:** EMPA 10 – 828 (35,3%), EMPA 25 – 897 (38,3%), STD+PBO – 925 (39,6%); EMPA 10 vs STD+PBO: HR = 0,84 (95% CI: 0,77; 0,92), p < 0,001; EMPA 25 vs STD+PBO: HR = 0,93 (95% CI: 0,85; 1,02), p = 0,149
- **dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja leczenia:** EMPA 10 – 779 (33,2%), EMPA 25 – 745 (31,8%), STD+PBO – 1264 (54,2%); EMPA 10 vs STD+PBO: RR = 0,61 (95% CI: 0,57; 0,66), p < 0,0001; EMPA 25 vs STD+PBO: RR = 0,59 (95% CI: 0,55; 0,63), p < 0,0001
- **zmiana zawartości [%] HbA1c po 206 tygodniach badania:** EMPA 10 vs STD+PBO: MD = -0,24 (95% CI: -0,40; -0,08); EMPA 25 vs STD+PBO: MD = -0,36 (95% CI: -0,51; -0,20)
- **zmiana stężenia FPG [mg/dl] po 164 tygodniach badania:** EMPA 10 vs STD+PBO: MD = -8,2 (95% CI: -12,0; -4,5); EMPA 25 vs STD+PBO: MD = -13,9 (95% CI: -17,7; -10,2), p < 0,001
- **zmiana masy ciała [kg] po 164 tygodniach badania:** EMPA 10 vs STD+PBO: MD = -1,6 (95% CI: -2,0; -1,2); EMPA 25 vs STD+PBO: MD = -2,0 (95% CI: -2,3; -1,6), p < 0,001

Bezpieczeństwo, EMPA (n = 4687) vs STD+PBO (n = 2333), wyniki dla populacji ogólnej

- **jakikolwiek AEs:** 4230 (90,2%) vs 2139 (91,7%), RR = 0,98 (95% CI: 0,97; 1,00), p = 0,0450
- **poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane:** 1100 (23,5%) vs 592 (25,4%), RR = 0,92 (95% CI: 0,85; 1,01), p = 0,0775
- **ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane:** 1789 (38,2%) vs 988 (42,3%), RR = 0,90 (95% CI: 0,85; 0,96), p = 0,0007

EMPA-REG OUTCOME (NCT01131676; publikacje: Zinman 2014, Zinman 2015, Fitchett 2016, Wanner 2016; doniesienia konferencyjne: Jurišić-Eržen 201, Fitchett 2016, Neeland 2016, Schernthaner 2016, Schernthaner 2016a, Wanner 2016a)

- **zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia:** 813 (17,3%) vs 453 (19,4%), RR = 0,89 (95% CI: 0,81; 0,99), p = 0,0329
- **potwierdzony epizod hipoglikemii:** 1303 (27,8%) vs 650 (27,9%), RR = 1,00 (95% CI: 0,92; 1,08), p = 0,9573
- **zakażenie dróg moczowych:** 842 (18,0%) vs 423 (18,1%), RR = 0,99 (95% CI: 0,89; 1,10), p = 0,8641

Uwagi

- w analizie dla niektórych punktów końcowych (w tym dla wyników w podgrupie chorych wyróżnionych pod względem wcześniejszego stosowania insuliny) wykorzystano dane z szczegółowego raportu (CTR, ang. *clinical trials report*) dotyczącego badania *EMPA-REG OUTCOME*, udostępnionego przez producenta leku
- randomizacja komputerowa w blokach do 3 grup leczenia (EMPA 10, EMPA 25 oraz STD+PBO) w stosunku 1:1:1, randomizacja ze stratyfikacją ze względu na zawartość HbA1c, BMI, czynność nerek (stadium przewlekłej choroby nerek), region
- z uwagi na dużą liczbę ocenianych i prezentowanych punktów końcowych w badaniu, w niniejszej tabeli podsumowano jedynie najważniejsze wyniki w populacji ogólnej – szczegółowe wyniki w ocenianych podgrupach dla wszystkich punktów końcowych dla których dane były dostępne przedstawiono w głównej części raportu

13.7.2. Badania włączone do poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Tabela 140. Charakterystyka (critical appraisal) badania *EMPA-REG METSU (Häring 2013, Häring 2015)*.

Häring 2013, Häring 2015 (NCT01289990)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne, wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją
Zaślepienie	podwójne zaślepienie
Skala Jadad	4 (R2; B1; W1)
Liczba ośrodków	148 ośrodków z 12 krajów
Okres obserwacji	≥ 76 tygodni (faza podstawowa 24 tygodnie oraz faza wydłużona przynajmniej 52 tygodnie)
Oszacowanie wielkości próby	Nie przedstawiono formalnego oszacowania wielkości próby.
Analiza statystyczna	<p>Cel: ocena długoterminowej skuteczności, bezpieczeństwa stosowania oraz tolerancji empagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika u chorych na cukrzycę typu 2.</p> <p>Ocena punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną przeprowadzona została za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) z wyjściową wartością stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) jako zmienną towarzyszącą i eGFR, regionu oraz stosowanego leczenia jako efektami stałymi.</p> <p>W ramach analizy wrażliwości wykonano analizę kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM) z estymacją metodą warunkowej najwyższej wiarygodności (REML).</p>
Punkty końcowe	<p>Główny: zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 24. tygodniu.</p> <p>Dodatkowe:</p>

Häring 2013, Häring 2015 (NCT01289990)

- zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 52. i 76. tygodniu,
- zmiana FPG w 52. i 76. tygodniu,
- zmiana masy ciała w 52. i 76. tygodniu,
- zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 52. i 76. tygodniu,
- stosowanie leczenia ratunkowego w trakcie trwania badania,
- odsetek chorych z wyjściowym stężeniem HbA1c $\geq 7\%$ u których osiągnięto stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $< 7\%$ (< 53 mmol/l) w 52. i 76. tygodniu,
- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Interwencja: empagliflozyna podawana raz dziennie rano w dawce 10 mg oraz 25 mg; lek przyjmowany doustnie z wodą.

Komparator: placebo podawane raz dziennie rano w formie doustnej z wodą.

Interwencje stosowano jako terapię dodaną do metforminy w dawce ≥ 1500 mg/dobę lub maksymalnej tolerowanej przez chorego lub maksymalnej dozwolonej lokalnymi wytycznymi oraz SU w dawce \geq połowy maksymalnego zalecanego dawkowania lub maksymalnej dawki tolerowanej przez chorego lub maksymalnej dawka dozwolonej lokalnymi wytycznymi.

Leczenie stosowane w fazie podstawowej było kontynuowane w fazie wydłużonej.

Modyfikacja leczenia: brak danych.

Dodatkowe leczenie: chorzy otrzymywali dietę i wykonywali ćwiczenia fizyczne; stosowano dodatkowe leczenie hipoglikemizujące w przypadku wystąpienia hiperglikemii; preferowanym lekiem była insulina; kontynuacja oraz dawkowanie terapii ratunkowej uzależnione było od wystąpienia stanów hipoglikemii, wraz z jej wystąpieniem następowała jego redukcja lub zaprzestanie stosowania; dodatkowe leczenie było wdrożone w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy na czczo $> 13,3$ mmol/l w okresie pomiędzy 1. oraz 12. tygodniem obserwacji oraz $> 11,1$ mmol/l lub stężenia HbA1c $> 8,5\%$ dla okresu pomiędzy 12. a 24. tygodniem obserwacji; leczenie ratunkowe kontynuowano w przypadku, gdy zostało wdrożone w fazie wstępnej oraz było konieczne w chwili rozpoczęcia fazy wydłużonej; wdrożenie leczenia ratunkowego w fazie wydłużonej następowało w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy na czczo > 10 mmol/l lub stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $> 8\%$ (> 64 mmol/l); w przypadku nieustępującej hiperglikemii lub hipoglikemii chory był wycofywany z badania.

Populacja

Kryteria włączenia

- wiek ≥ 18 lat
- BMI $\leq 45,0$ kg/m²
- nieodpowiednia kontrola cukrzycy typu 2 (zawartość HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$), pomimo diety, ćwiczeń oraz MET IR + SU w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją; chorym z zawartością HbA1c $> 10\%$ umożliwiono włączenie do grupy EMPA 25 mg bez zaślepienia

Kryteria wykluczenia

- niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi $> 13,3$ mmol/l na czczo po nocy, potwierdzona drugim pomiarem
- ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
- objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP $> 3 \times$ GGN)
- zaburzenia czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) podczas skryningu i okresu *run-in*
- przeciwwskazania do stosowania MET lub SU, zgodnie z ulotkami leków
- operacje bariatryczna i inne przewodu pokarmowego powodujące przewlekły zespół złego wchłaniania
- nowotwór lub jego leczenie w wywiadzie w ciągu 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnoko-mórkowego skóry)
- dyskracja lub inne schorzenie powodujące hemolizę lub destabilizację liczby erytrocytów

Häring 2013, Häring 2015 (NCT01289990)

- stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
- jakiegokolwiek leczenie w momencie skryningu prowadzące do zmiany masy ciała
- leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu
- zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu < 6 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
- stosowanie eksperymentalnego leczenia w ciągu ≤ 30 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu

Charakterystyka populacji	n	liczba mężczyzn, n (%)	średni wiek (SD) [lata]	średni BMI (SD) [kg/m ²]	średnia HbA1c (SD) [%]	średnia eGFR (SD) [ml/min/1,73m ²]
EMPA 10 mg	225	113 (50,2%)	57,0 (9,2)	28,3 (5,4)	8,1 (0,8)	86,5 (21,8)
EMPA 25 mg	216	114 (52,8%)	57,4 (9,3)	28,3 (5,5)	8,1 (0,8)	88,3 (22,6)
Placebo	225	112 (49,8%)	56,9 (9,2)	27,9 (4,9)	8,2 (0,8)	86,9 (20,1)

Wyjściowe różnice między grupami

Charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane między grupami randomizowanymi w fazie wstępnej.

Charakterystyki wyjściowe chorych, którzy przystąpili do fazy wydłużonej były podobne do całej populacji badanej oraz dobrze zbalansowane między grupami.

Przebieg chorych

	Randomizacja n = 669	Ukończenie fazy wstępnej	Włączenie do fazy wydłużonej	Utrata w fazie wydłużonej	Ukończenie fazy wydłużonej
	226				
	1 pacjent nie był leczony				
	W fazie wstępnej utracono 17 chorych:			13 (8%)	
EMPA 10 mg	6 – zdarzenia niepożądane 4 – odmowa udziału 7 – inne powody	208 (95%)	163 (72%)	11 – wycofanie zgody 2 – utrata z obserwacji	150 (92%)
	218				
	2 pacjentów nie było leczonych				
	W fazie wstępnej utracono 17 chorych:			15 (9%)	
EMPA 25 mg	7 – zdarzenia niepożądane 2 – złamanie protokołu 3 – utrata z obserwacji 2 – odmowa udziału 3 – inne powody	199 (88%)	165 (76%)	13 – wycofanie zgody 1 – utrata z obserwacji 1 – zgon	150 (91%)
	225				
Placebo	W fazie wstępnej utracono 24 chorych:	201(89%)	145 (64%)	18 (12%) 16 – wycofanie zgody 2 – utrata z obserwacji	127 (88%)

Häring 2013, Häring 2015 (NCT01289990)

- 8 – zdarzenia niepożądane
- 2 – brak skuteczności
- 2 – złamanie protokołu
- 3 – utrata z obserwacji
- 4 – odmowa udziału
- 5 – inne powody

Wyniki

Skuteczność kliniczna: W ramach niniejszego raportu analizowane badanie włączone zostało do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w związku z czym nie przedstawiano danych na temat skuteczności leczenia.

Bezpieczeństwo:

Mediana ekspozycji na stosowaną interwencję [miesiące]: 23,0 (EMPA 10 mg), 23,0 (EMPA 25 mg), 20,3 (placebo)

Faza podstawowa (obserwacja 24 tygodnie): EMPA 10 mg (n = 225) vs EMPA 25 mg (n = 216) vs placebo (n = 225):

- ≥ 1 AEs: 152 (67,9%) vs 139 (64,1%) vs 141 (62,7%)
- ≥ 1 AEs związane z leczeniem: 54 (24,1%) vs 43 (19,8%) vs 34 (15,1%)
- ≥ 1 AEs prowadzące do przerwania leczenia: 6 (2,7%) vs 7 (3,2%) vs 8 (3,6%)
- ≥ 1 ciężkie (*serious*) AEs: 11 (4,9%) vs 1 (0,5%) vs 14 (6,2%)
- Zgony: 1 (0,4%) vs 0 (0%) vs 0 (0%); przyczyną zgonu był ostry zawał mięśnia sercowego niezwiązany ze stosowaną interwencją
- Hipoglikemia: 35 (15,6%) vs 28 (12,9%) vs 22 (9,8%)
- Potwierdzona hipoglikemia: 36 (16,1%) vs 25 (11,5%) vs 19 (8,4%)
 - Zdarzenia wymagające interwencji: 0 (0%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Hiperglikemia: 6 (2,7%) vs 5 (2,3%) vs 28 (12,4%)
- Zapalenie śluzówki nosa i gardła: 18 (8,0%) vs 13 (6,0%) vs 11 (4,9%)
- Zakażenie układu moczowego: 21 (9,4%) vs 15 (6,9%) vs 15 (6,7%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych: 23 (10,3%) vs 18 (8,3%) vs 18 (8,0%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 113) vs EMPA 25 mg (n = 114) vs placebo (n = 112): 3 (2,7%) vs 0 (0%) vs 3 (2,7%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 112) vs EMPA 25 mg (n = 102) vs placebo (n = 113): 20 (18,0%) vs 18 (17,5%) vs 15 (13,3%)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych: 7 (3,1%) vs 11 (5,1%) vs 12 (5,3%)
- Zawroty głowy: 6 (2,7%) vs 9 (4,1%) vs 12 (5,3%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych: 6 (2,7%) vs 5 (2,3%) vs 2 (0,9%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 113) vs EMPA 25 mg (n = 114) vs placebo (n = 112): 1 (0,9%) vs 1 (0,9%) vs 1 (0,9%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 112) vs EMPA 25 mg (n = 102) vs placebo (n = 113): 5 (4,5%) vs 4 (3,9%) vs 1 (0,9%)

Faza wydłużona (obserwacja ≥ 76 tygodni): EMPA 10 mg (n = 224) vs EMPA 25 mg (n = 217) vs placebo (n = 225)

Częstość zdarzeń niepożądanych, n (%):

- ≥ 1 AEs: 183 (81,7%) vs 178 (82,0%) vs 183 (81,3%)
- ≥ 1 AEs związany z leczeniem: 80 (35,7%) vs 69 (31,8%) vs 59 (26,2%)
- ≥ 1 AEs prowadzący do przerwania leczenia: 10 (4,5%) vs 15 (6,9%) vs 16 (7,1%)
- ≥ 1 poważne (*severe*) AEs: 14 (6,3%) vs 19 (8,8%) vs 29 (12,9%)
- ≥ 1 ciężkie (*serious*) AEs: 29 (12,9%) vs 24 (11,1%) vs 31 (13,8%)
- Zgony: 1 (0,4%) vs 0 (0%) vs 0 (0%); w fazie wydłużonej badania nie odnotowano zgonów

Häring 2013, Häring 2015 (NCT01289990)

Poszczególne zdarzenia niepożądane, n (%):

- Hipoglikemia: 53 (23,7%) vs 46 (21,2%) vs 40 (17,8%)
- Potwierdzona hipoglikemia: 53 (23,7%) vs 42 (19,4%) vs 35 (15,6%)
 - Zdarzenia wymagające interwencji: 1 (0,4%) vs 0 (0%) vs 1 (0,4%)
- Hiperglikemia: 24 (10,7%) vs 26 (12,0%) vs 59 (26,2%)
- Zapalenie śluzówki nosa i gardła: 36 (16,1%) vs 34 (15,7%) vs 24 (10,7%)
- Zakażenia układu moczowego (UTI): 33 (14,7%) vs 33 (15,2%) vs 29 (12,9%)
- Zdarzenia związane z UTI
(*events consistent with UTI*): 38 (17,0%) vs 35 (16,1%) vs 36 (16,0%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 113) vs EMPA 25 mg (n = 114) vs placebo (n = 112): 7 (6,2%) vs 4 (3,5%) vs 10 (8,9%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 111) vs EMPA 25 mg (n = 113) vs placebo (n = 113): 31 (27,9%) vs 31 (30,1%) vs 26 (23,0%)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych: 18 (8,0%) vs 21 (9,7%) vs 24 (10,7%)
- Zawroty głowy: 14 (6,3%) vs 18 (8,3%) vs 16 (7,1%)
- Bóle głowy: 17 (7,6%) vs 10 (4,6%) vs 13 (5,8%)
- Ból pleców: 15 (6,7%) vs 12 (5,5%) vs 11 (4,9%)
- Wzrost HbA1c: 6 (2,7%) vs 11 (5,1%) vs 12 (5,3%)
- Zapalenie oskrzeli: 12 (5,4%) vs 8 (3,7%) vs 8 (3,6%)
- Grypa: 7 (3,1%) vs 11 (5,1%) vs 4 (1,8%)
- Kaszel: 13 (5,8%) vs 6 (2,8%) vs 3 (1,3%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych 10 (4,5%) vs 13 (6,0%) vs 2 (0,9%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 113) vs EMPA 25 mg (n = 114) vs placebo (n = 112): 5 (4,4%) vs 3 (2,6%) vs 1 (0,9%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 111) vs EMPA 25 mg (n = 113) vs placebo (n = 113): 5 (4,5%) vs 10 (9,7%) vs 1 (0,9%)
- Zdarzenia związane z niedoborami płynowymi (*volume depletion*): 2 (0,9%) vs 1 (0,5%) vs 1 (0,4%)

Uwagi

- Badanie rozpoczęła faza wstępna (*run-in*) trwająca 2 tygodnie, podczas której wszyscy chorzy otrzymywali placebo. Następnie w fazie podstawowej (24 tygodnie) pacjenci zostali randomizowani do poszczególnych grup badania. Do fazy wydłużonej badania (≥ 52 tygodnie) mogli przystąpić wszyscy zainteresowani chorzy, którzy ukończyli fazę wstępną oraz wciąż spełniali kryteria selekcji pacjentów. Nie dokonano ponownej alokacji chorych do ramion badania, pacjenci w fazie wydłużonej stosowali takie samo leczenie jak w fazie podstawowej. Badanie kontynuowano dopóki wszyscy chorzy, którzy przystąpili do fazy wydłużonej osiągnęli 76-tygodniowy okres leczenia. Brak możliwości kontroli stanów hipo- i hiperglikemicznych przy użyciu dodatkowego leczenia skutkowało wykluczeniem chorego z dalszego udziału w badaniu.
- Randomizację przeprowadzono w oparciu o interaktywny system odpowiedzi głosowej na początku fazy wstępnej badania. Chorych przydzielono do poszczególnych ramion próby w stosunku 1:1:1. Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o zawartość HbA1c, wartość eGFR oraz region.
- Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę stosowanej interwencji w fazie wstępnej (*treated set*).
- Podwójne zaślepienie zastosowano zarówno w fazie wstępnej jak i wydłużonej.
- Chorzy z zawartością HbA1c $> 10\%$ w momencie skryningu przydzieleni zostali do otwartego ramienia próby otrzymującego empagliflozynę w dawce 25 mg. Grupa ta nie została uwzględniona w niniejszym raporcie.

Tabela 141. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EMPA-REG PIO (Kovacs 2014, Kovacs 2015).

Kovacs 2014, Kovacs 2015 (NCT01289990)

Metodyka

Kovacs 2014, Kovacs 2015 (NCT01289990)

Rodzaj badania	prospektywne, wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją		
Zaślepienie	podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	4 (R2; B1; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	69 ośrodków z 8 krajów	Sponsor	Boehringer Ingelheim
Okres obserwacji	≥ 76 tygodni (faza podstawowa 24 tygodnie oraz faza wydłużona przynajmniej 52 tygodnie)		
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowano randomizację przynajmniej 208 uczestników do każdej z grup, aby z mocą statystyczną wynoszącą ≥95% dla porównania parami oraz z całkowitą mocą statystyczną ≥ 90% wykryć różnicę stężenia HbA1c równą 0,5% dla każdej dawki empagliflozyny w porównaniu z placebo, przy poziomie istotności statystycznej 2,5% oraz założeniu odchylenia standardowego w wysokości 1,1% i utraty z badania na poziomie 5%.		
Analiza statystyczna	<p>Cel: ocena skuteczności oraz tolerancji empagliflozyny w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem oraz z / bez metforminy u chorych na cukrzycę typu 2.</p> <p>Ocena punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną przeprowadzona została za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) z zastosowaniem modelu liniowego dla zmiany wartości stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz stosowanej interwencji, wyjściowej terapii oraz początkowego eGFR jako efektu mieszanego.</p> <p>W ramach analizy wrażliwości wykonano analizę kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM) z estymacją metodą warunkowej najwyższej wiarygodności (REML).</p> <p>Główny: zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 24. tygodniu.</p> <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia FPG w 24., 56. oraz 76 tygodniu • zmiana masy ciała w 24., 56. oraz 76 tygodniu • odsetek chorych z wyjściowym stężeniem HbA1c ≥ 7%, u których osiągnięto zawartość HbA1c < 7% w 24., 56. oraz 76 tygodniu • zmiana obwodu pasa w 24., 56. oraz 76 tygodniu • zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 24. 56. oraz 76. tygodniu • odsetek chorych z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym krwi, u których osiągnięto wartości skurczowego ciśnienia tętniczego < 130 mmHg oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego < 80 mmHg w 24. tygodniu • odsetek chorych, u których osiągnięto zmniejszenie masy ciała > 5% w 24. tygodniu • ocena bezpieczeństwa (częstość AEs oraz odsetek chorych, u którzy konieczne było stosowanie terapii ratującej) 		
Punkty końcowe			

Interwencja i komparatory

Interwencja: empagliflozyna podawana raz dziennie rano w dawce 10mg oraz 25mg; lek przyjmowany doustnie

Komparator: placebo podawane raz dziennie rano

Interwencje stosowano jako terapię dodaną do pioglitazonu (≥ 30 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) ± metforminy (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń)

Modyfikacja leczenia: brak danych na temat modyfikacji stosowanej interwencji.

Dodatkowe leczenie: chorzy otrzymywali dietę i wykonywali ćwiczenia fizyczne zgodnie z lokalnymi wytycznymi; preferowanym lekiem ratunkowym były pochodne sulfonylomocznika u pacjentów stosujących tylko pioglitazon i insulina u pacjentów otrzymujących pioglitazon i metforminę; leczenie ratunkowe wprowadzano w

Kovacs 2014, Kovacs 2015 (NCT01289990)

przypadku stwierdzenia stężenia glukozy na czczo > 13,3 mmol/l w okresie między 1. a 12. tyg. oraz stężenia glukozy na czczo > 11,1 mmol/l w okresie między 12. a 24. tyg. obserwacji; leczenie ratunkowe kontynuowano w przypadku, gdy zostało wdrożone w fazie wstępnej oraz było konieczne w chwili rozpoczęcia fazy wydłużonej; wdrożenie leczenia ratunkowego w fazie wydłużonej następowało w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy na czczo > 10 mmol/l lub stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) > 8% (> 64 mmol/l).

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 (≤ 65 lat w Indiach) cukrzyca typu 2 BMI ≤ 45,0 kg/m² zawartość HbA1c ≥ 7,0% i ≤ 10,0%, pomimo diety, ćwiczeń oraz PIO w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją), dawka PIO: ≥ 30 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń, lub PIO i MET IR (≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń) 					
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi > 13,3 mmol/l na czczo po nocy podczas 2-tygodniowego okresu <i>run-in</i>, potwierdzona drugim pomiarem poważne upośledzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m²) objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP > 3 × GGN) przed randomizacją ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu przeciwwskazania do stosowania PIO i/lub MET, zgodnie z ulotkami leków stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu operacja bariatryczna w ciągu ostatnich 2 lat niekontrolowana choroba endokrynologiczna (z wyjątkiem T2DM) leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu < 6 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu 					
Charakterystyka populacji	n	liczba mężczyzn, n (%)	średni wiek (SD) [lata]	średni BMI (SD) [kg/m ²]	średnia HbA1c (SD) [%]	średnia eGFR (SD) [ml/min/1,73 m ²]
EMPA 10 mg	165	83 (50,3%)	54,7 (9,9)	29,2 (5,6)	8,1 (0,89)	84,3 (20,9)
EMPA 25 mg	168	85 (50,6%)	54,2 (8,9)	29,1 (5,5)	8,1 (0,82)	87,4 (24,4)
Placebo	165	73 (44,2%)	54,6 (10,5)	29,3 (5,4)	8,2 (0,92)	85,5 (20,1)
Wyjściowe różnice między grupami	Charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane między grupami zarówno w fazie podstawowej jak i w analizie końcowej w fazie wydłużonej (<i>full analysis set</i>).					
Przeptyw chorych	Randomizacja n = 499 1 chory nie był leczony	Ukończenie fazy wstępnej	Włączenie do fazy wydłużonej	Utrata w fazie wydłużonej	Ukończenie fazy wydłużonej	
EMPA 10 mg	165 W fazie wstępnej	154 (93,3%)	106 (64,2%)	13 (12%) 8 – odmowa udziału	93 (87,7%)	

Kovacs 2014, Kovacs 2015 (NCT01289990)

	<p>utracono 11 chorych:</p> <p>2 – zdarzenia niepożądane</p> <p>2 – złamanie protokołu</p> <p>3 – utrata z obserwacji</p> <p>2 – odmowa udziału</p> <p>2 – inne powody</p> <p>168</p> <p>W fazie wstępnej utracono 12 chorych:</p> <p>2 – zdarzenia niepożądane</p> <p>2 – złamanie protokołu</p> <p>3 – utrata z obserwacji</p> <p>2 – odmowa udziału</p> <p>2 – inne powody</p>			<p>3 – utrata z obserwacji</p> <p>2 – zgony</p>	
EMPA 25 mg	<p>156 (92,9%)</p>	<p>106 (67,9%)</p>	<p>12 (11%)</p>	<p>7 – odmowa udziału</p> <p>4 – utrata z obserwacji</p> <p>1 – zgon</p>	<p>94 (88,7%)</p>
Placebo	<p>147 (89,1%)</p>	<p>93 (56,4%)</p>	<p>15 (16%)</p>	<p>13 – odmowa udziału</p> <p>2 – utrata z obserwacji</p>	<p>78 (83,9%)</p>

Wyniki

Skuteczność kliniczna: W ramach niniejszego raportu analizowane badanie włączone zostało do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w związku z czym nie przedstawiano danych na temat skuteczności leczenia.

Bezpieczeństwo:

Mediana ekspozycji na stosowaną interwencję [miesiące]: 17,7 (EMPA 10 mg), 17,6 (EMPA 25 mg), 12,8 (placebo)

Faza podstawowa (obserwacja 24 tygodnie): n (%); EMPA 10 mg (n = 165) vs EMPA 25 mg (n = 168) vs placebo (n = 165)

- ≥ 1 AEs: 111 (67,3%) vs 120 (71,4%) vs 120 (72,7%)
- ≥ 1 AEs związany z leczeniem: 24 (14,5%) vs 31 (18,5%) vs 31 (18,8%)
- ≥ 1 AEs prowadzący do przerwania leczenia: 2 (1,2%) vs 5 (3,0%) vs 4 (2,4%)
- ≥ 1 ciężkie (*serious*) AEs: 7 (4,2%) vs 6 (3,6%) vs 7 (4,2%)
- Zgony: 0 (0%) vs 2 (1,2%) vs 1 (0,6%)
- Zakażenia dróg moczowych: 24 (14,5%) vs 18 (10,7%) vs 18 (10,9%)
- Hiperglikemia: 8 (4,8%) vs 4 (2,4%) vs 26 (15,8%)
- Dyslipidemia: 18 (10,9%) vs 12 (7,1%) vs 17 (10,3%)
- Nadciśnienie: 3 (1,8%) vs 2 (1,2%) vs 9 (5,5%)
- Potwierdzona hipoglikemia: 2 (1,2%) vs 4 (2,4%) vs 3 (1,8%)
- Hipoglikemia wymagająca interwencji: 0 (0%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Zdarzenia związane z zakażeniem dróg moczowych: 28 (17,0%) vs 20 (11,9%) vs 27 (16,4%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 83) vs EMPA 25 mg (n = 85) vs placebo (n = 73): 3 (3,6%) vs 2

Kovacs 2014, Kovacs 2015 (NCT01289990)

- (2,4%) vs 6 (8,2%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 82) vs EMPA 25 mg (n = 83) vs placebo (n= 92): 25 (30,5%) vs 18 (21,7%) vs 21 (22,8%)
- Zdarzenia związane z zakażeniem narządów płciowych: 14 (8,5%) vs 6 (3,6%) vs 4 (2,4%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 83) vs EMPA 25 mg (n = 85) vs placebo (n = 73): 6 (7,2%) vs 1 (1,2%) vs 1 (1,4%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 82) vs EMPA 25 mg (n = 83) vs placebo (n= 92): 8 (9,8%) vs 5 (6,0%) vs 3 (3,3%)
- złamania kości: 2 (1,2%) vs 1 (0,6%) vs 4 (2,4%)

Faza wydłużona: (obserwacja przynajmniej 52 tygodnie): n (%); EMPA 10 mg (n = 165) vs EMPA 25 mg (n = 168) vs placebo (n = 165)

- ≥ 1 AEs: 126 (76,4%) vs 138 (82,1%) vs 136 (82,4%)
- ≥ 1 AEs związany z leczeniem: 33 (20,0%) vs 39 (23,2%) vs 41 (24,8%)
- ≥ 1 AEs prowadzący do przerwania leczenia: 5 (3,0%) vs 8 (4,8%) vs 7 (4,2%)
- ≥ 1 poważne (*severe*) AEs: 6 (3,6%) vs 8 (4,8%) vs 14 (8,5%)
- ≥ 1 ciężkie (*serious*) AEs: 13 (7,9%) vs 15 (8,9%) vs 11 (6,7%)
- Zgony: 1 (0,6%) vs 3 (1,8%) vs 1 (0,6%)
- Zakażenia dróg moczowych: 29 (17,6%) vs 33 (19,65) vs 34 (20,6%)
- Hiperglikemia: 27 (16,4%) vs 23 (13,7%) vs 49 (29,7%)
- Dyslipidemia: 23 (13,9%) vs 21 (12,5%) vs 26 (15,8%)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych: 9 (5,5%) vs 15 (8,9%) vs 11 (6,7%)
- Anemia: 7 (4,2%) vs 11 (6,5%) vs 13 (7,9%)
- Ból głowy: 10 (6,1%) vs 13 (7,7%) vs 8 (4,8%)
- Ból stawów: 11 (6,7%) vs 10 (6,0%) vs 9 (5,5%)
- Zapalenie śluzówki nosa i gardła: 10 (6,1%) vs 9 (5,4%) vs 7 (4,2%)
- Zawroty głowy: 6 (3,6%) vs 14 (8,3%) vs 6 (3,6%)
- Ból pleców: 10 (6,1%) vs 7 (4,2%) vs 9 (5,5%)
- Nadciśnienie: 6 (3,6%) vs 3 (1,8%) vs 16 (9,7%)
- Hipercholesterolemia: 9 (5,5%) vs 7 (4,2%) vs 3 (1,8%)
- Zaburzenia smaku: 10 (6,15) vs 4 (2,4%) vs 2 (1,2%)
- Potwierdzona hipoglikemia: 3 (1,8%) vs 5 (3,0%) vs 7 (4,2%)
- Hipoglikemia wymagająca interwencji: 0 (0%) vs 1 (0,6%) vs 1 (0,6%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych: 37 (22,4%) vs 37 (22,05) vs 44 (26,7%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 83) vs EMPA 25 mg (n = 85) vs placebo (n= 73): 7 (8,45) vs 6 (7,1%) vs 6 (8,2%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 82) vs EMPA 25 mg (n = 83) vs placebo (n= 92): 30 (36,6%) vs 31 (37,3%) vs 38 (41,3%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych: 17 (10,3%) vs 7 (4,2%) vs 5 (3,0%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 83) vs EMPA 25 mg (n = 85) vs placebo (n= 73): 7 (8,4%) vs 1 (1,2%) vs 1 (1,4%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 82) vs EMPA 25 mg (n = 83) vs placebo (n= 92): 10 (12,2%) vs 6 (7,2%) vs 4 (4,3%)
- Zdarzenia związane z niedoborami płynowymi (*volume depletion*): 0 (0%) vs 2 (1,2%) vs 0 (0%)

Uwagi

- Badanie rozpoczynało się fazą wstępną (*run-in*) trwającą 2 tygodnie, w trakcie której chorzy otrzymywali placebo. Następnie zostali oni randomizowani do ramion interwencji. Faza podstawowa trwała 24 tygodnie. Do fazy wydłużonej badania mogli przystąpić chorzy, którzy ukończyli fazę podstawową oraz wciąż nie odnotowano u nich żadnego z kryteriów wykluczenia. Badanie kontynuowano dopóki wszyscy chorzy, którzy przystąpili do fazy wydłużonej osiągnęli 76-tygodniowego okresu leczenia. Brak możliwości kontroli stanów hipo- i hiperglikemicznych przy użyciu dodatkowego leczenia skutkowało wykluczeniem chorego z dalszego udziału w badaniu.

Kovacs 2014, Kovacs 2015 (NCT01289990)

- Zastosowano schemat randomizacji generowany komputerowo z użyciem interaktywnego systemu głosowego z zastosowaniem stratyfikacji względem stężenia HbA1c, wyjściowej terapii przeciwcukrzycowej oraz eGFR.
- Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę stosowanej interwencji w fazie wstępnej (*treated set*).

Tabela 142. Charakterystyka (critical appraisal) badania EMPA-REG MET (Häring 2014, Merker 2015).

Häring 2014, Merker 2015 (NCT01159600)

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne, wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją
Zaślepienie	podwójne zaślepienie
Skala Jadad	4 (R2; B1; W1)
Liczba ośrodków	148 ośrodków z 12 krajów
Okres obserwacji	≥ 76 tygodni (faza podstawowa 24 tygodnie oraz faza wydłużona przynajmniej 52 tygodnie)
Oszacowanie wielkości próby	Nie przedstawiono formalnego oszacowania wielkości próby.
Analiza statystyczna	<p>Cel: ocena długoterminowej skuteczności, bezpieczeństwa stosowania oraz tolerancji empagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą u chorych na cukrzycę typu 2.</p> <p>Ocena punktów końcowych związanych ze skutecznością przeprowadzona została za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) z wartością wyjściową stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) jako zmienną towarzyszącą oraz regionu oraz stosowanego leczenia jako efektami stałymi.</p> <p>Główny: zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 24. tygodniu.</p> <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 52. i 76. tygodniu, • zmiana FPG w 52. i 76. tygodniu, • zmiana masy ciała w 52. i 76. tygodniu, • zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 52. i 76. tygodniu. • stosowanie leczenia ratującego w trakcie trwania badania, • odsetek chorych, z wyjściowym stężeniem HbA1c $\geq 7\%$ u których osiągnięto stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $< 7\%$ (< 53 mmol/l) w 52. i 76. tygodniu, • bezpieczeństwo
Punkty końcowe	

Interwencja i komparatory

Interwencja: empagliflozyna podawana raz dziennie rano w dawce 10 mg oraz 25 mg; lek przyjmowany doustnie z wodą

Komparator: placebo podawane raz dziennie rano z wodą

Interwencje stosowano jako terapię dodaną do metforminy w dawce ≥ 1500 mg/dobę lub maksymalnej tolerowanej przez chorego lub maksymalnej dozwolonej lokalnymi wytycznymi.

Leczenie stosowane w fazie podstawowej było kontynuowane w fazie wydłużonej.

Häring 2014, Merker 2015 (NCT01159600)

Modyfikacja leczenia: brak danych

Dodatkowe leczenie: chorzy otrzymywali dietę i wykonywali ćwiczenia fizyczne; stosowano dodatkowe leczenie hipoglikemizujące w przypadku wystąpienia hiperglikemii; kontynuacja oraz dawkowanie terapii ratunkowej uzależnione było od wystąpienia stanów hipoglikemii, wraz z jej wystąpieniem następowała jego redukcja lub zaprzestanie stosowania; dodatkowe leczenie było wdrożone w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy na czczo > 13,3 mmol/l w okresie pomiędzy 1. oraz 12. tygodniem obserwacji oraz > 11,1 mmol/l lub stężenia HbA1c > 8,5% dla okresu pomiędzy 12. a 24. tygodniem obserwacji; leczenie ratunkowe kontynuowano w fazie wydłużonej w przypadku, gdy zostało wdrożone je w fazie podstawowej oraz było konieczne w chwili rozpoczęcia fazy wydłużonej; wdrożenie leczenia ratunkowego w fazie wydłużonej następowało w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy na czczo > 10 mmol/l lub stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) > 8% (> 64 mmol/l).

Populacja

Kryteria włączenia

- wiek ≥ 18 lat
- BMI $\leq 45,0$ kg/m²
- nieodpowiednia kontrola cukrzycy typu 2 (zawartość HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$), pomimo diety, ćwiczeń oraz MET IR w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją; chorym z zawartością HbA1c > 10% umożliwiono włączenie do grupy EMPA 25 mg bez zaślepienia
- niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi > 13,3 mmol/l na czczo po nocy, potwierdzona drugim pomiarem
- ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
- objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP > 3 \times GGN)
- zaburzenia czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) podczas skryningu i okresu *run-in*
- przeciwwskazania do stosowania MET, zgodnie z ulotkami leków
- operacje bariatryczna i inne przewodu pokarmowego powodujące przewlekły zespół złego wchłaniania

Kryteria wyłączenia

- nowotwór lub jego leczenie w wywiadzie w ciągu 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnokórnkowego skóry)
- dyskrazja lub inne schorzenie powodujące hemolizę lub destabilizację liczby erytrocytów
- stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
- jakikolwiek leczenie w momencie skryningu prowadzące do zmiany masy ciała
- leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu
- zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu < 6 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
- stosowanie eksperymentalnego leczenia w ciągu ≤ 30 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu

Charakterystyka populacji	n	liczba mężczyzn, n (%)	średni wiek (SD) [lata]	średni BMI (SD) [kg/m ²]	średnia HbA1c (SD) [%]	średnia eGFR (SD) [ml/min/1,73 m ²]
EMPA 10 mg	217	125 (58%)	55,5 (9,9)	29,1 (5,5)	7,94 (0,79)	89,5 (19,6)
EMPA 25 mg	213	120 (56%)	55,6 (10,2)	29,7 (5,7)	7,86 (0,87)	87,7 (19,3)
Placebo	207	116 (56%)	56,0 (9,7)	28,7 (5,2)	7,90 (0,88)	89,7 (21,4)

Wyjściowe różnice między

Charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane między grupami randomizowanymi w

Häring 2014, Merker 2015 (NCT01159600)

grupami	fazie wstępnej.				
Przebieg chorych	Charakterystyki demograficzne chorych uwzględnionych w analizie końcowej w fazie wydłużonej badania (<i>full analysis set</i>) były dobrze zbalansowane między grupami.				
	Randomizacja n = 638	Ukończenie fazy wstępnej	Włączenie do fazy wydłużonej	Utrata w fazie wydłużonej	Ukończenie fazy wydłużonej
	217				
	W fazie wstępnej utracono 8 chorych:				
EMPA 10 mg	2 – zdarzenia niepożądane 1 – złamanie protokołu 3 – utrata z obserwacji 2 – odmowa udziału	209 (96%)	173 (80%)	11 (6%) 9 – wycofanie zgody 2 – utrata z obserwacji	162 (94%)
	214				
	1 pacjent nie był leczony				
	W fazie wstępnej utracono 17 chorych:				
EMPA 25 mg	5 – zdarzenia niepożądane 4 – utrata z obserwacji 4 – odmowa udziału 4 – inne powody	196 (92%)	152 (71%)	13 (9%) 12 – wycofanie zgody 1 – utrata z obserwacji	139 (91%)
	207				
	W fazie wstępnej utracono 21 chorych:				
Placebo	7 – zdarzenia niepożądane 2 – złamanie protokołu 2 – utrata z obserwacji 7 – odmowa udziału 3 – inne powody	186 (90%)	138 (67%)	17 (12%) 13 – wycofanie zgody 4 – utrata z obserwacji	121 (88%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna: W ramach niniejszego raportu analizowane badanie włączone zostało do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w związku z czym nie przedstawiano danych na temat skuteczności leczenia.

Häring 2014, Merker 2015 (NCT01159600)

Bezpieczeństwo:

Mediana ekspozycji na stosowaną interwencję [miesiące]: 22,9 (EMPA 10 mg), 20,5 (EMPA 25 mg), 20,4 (placebo)

Faza podstawowa (okres obserwacji 24 tygodnie); EMPA 10 mg (n = 217) vs EMPA 25 mg (n = 213) vs placebo (n = 207):

- ≥ 1 AEs: 124 (57,1%) vs 106 (49,5%) vs 121 (58,7%)
- ≥ 1 AEs związany z leczeniem: 35 (16,1%) vs 27 (12,6%) vs 25 (12,1%)
- ≥ 1 AEs prowadzący do przerwania leczenia: 2 (0,9%) vs 5 (2,3%) vs 7 (3,4%)
- ≥ 1 ciężkie (*serious*) AEs: 7 (3,2%) vs 5 (2,3%) vs 7 (3,4%)
- Zgony: 0 (0%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Hipoglikemia: 4 (1,8%) vs 3 (1,4%) vs 1 (0,5%)
 - Zdarzenia wymagające interwencji (*events requiring assistance*): 0 (0%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Hiperglikemia: 5 (2,3%) vs 2 (0,9%) vs 23 (11,2%)
- Zapalenie śluzówki nosa i gardła: 12 (5,5%) vs 15 (7,0%) vs 16 (7,8%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych: 11 (5,1%) vs 12 (5,6%) vs 10 (4,9%)
 - Mężczyźni; EMPA 10 mg (n = 125) vs EMPA 25 mg (n = 120) placebo (n = 116): 0 (0%) vs 1 (0,8%) vs 3 (2,6%)
 - Kobiety; EMPA 10 mg (n = 92) vs EMPA 25 mg (n = 93) placebo (n = 91): 11 (12,0%) vs 11(11,8%) vs 7 (7,7%)
- Zdarzenia związane zakażeniami narządów płciowych: 8 (3,7%) vs 10 (4,7%) vs 0 (0%)
 - Mężczyźni; EMPA 10 mg (n = 125) vs EMPA 25 mg (n = 120) placebo (n = 116): 1 (0,8%) vs 1 (0,8%) vs 0 (0%)
 - Kobiety; EMPA 10 mg (n = 92) vs EMPA 25 mg (n = 93) placebo (n = 91): 7 (7,6%) vs 9 (9,7%) vs 0 (0%)

Faza wydłużona (okres obserwacji przynajmniej 76 tygodni); EMPA 10 mg (n = 217) vs EMPA 25 mg (n = 213) vs placebo (n = 207):

- ≥ 1 AEs: 174 (80,2%) vs 154 (72,0%) vs 160 (77,7%)
- ≥ 1 AEs związany z leczeniem: 66 (30,4%) vs 43 (20,1%) vs 46 (22,3%)
- ≥ 1 AEs prowadzący do przerwania leczenia: 7 (3,2%) vs 12 (5,6%) vs 10 (4,9%)
- ≥ 1 poważne (*severe*) AEs: 15 (6,9%) vs 17 (7,9%) vs 17 (8,3%)
- ≥ 1 ciężkie (*serious*) AEs: 19 (8,8%) vs 17 (7,9%) vs 24 (11,7%)
- Zgony: 0 (0%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Hipoglikemia: 15 (6,9%) vs 10 (4,7%) vs 8 (3,9%)
- Potwierdzona hipoglikemia: 9 (4,1%) vs 9 (4,2%) vs 7 (3,4%)
 - Zdarzenia wymagające interwencji (*events requiring assistance*): 1 (0,5%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Hiperglikemia: 25 (11,5%) vs 14 (6,5%) vs 56 (27,2%)
- Zapalenie śluzówki nosa i gardła: 36 (16,6%) vs 29 (13,6%) vs 39 (18,9%)
- Zakażenia układu moczowego (UTI): 25 (11,5%) vs 18 (8,4%) vs 23 (11,2%)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych: 7 (3,2%) vs 21 (9,8%) vs 17 (8,3%)
- Dyslipidemia: 16 (7,4%) vs 8 (3,7%) vs 7 (3,4%)
- Ból pleców: 9 (4,1%) vs 11 (5,1%) vs 10 (4,9%)
- Nadciśnienie: 8 (3,7%) vs 11 (5,1%) vs 6 (2,9%)
- Zdarzenia związane z UTI: 31 (14,3%) vs 22 (10,3%) vs 28 (13,6%)
 - Mężczyźni; EMPA 10 mg (n = 125) vs EMPA 25 mg (n = 120) placebo (n = 116): 2 (1,6%) vs 4 (3,3%) vs 5 (4,3%)
 - Kobiety; EMPA 10 mg (n = 92) vs EMPA 25 mg (n = 93) placebo (n = 91): 29 (31,5%) vs 18 (19,4%) vs 23 (25,3%)
- Zdarzenia związane z infekcją układu rozrodczego : 18 (8,3%) vs 20 (9,3%) vs 1 (0,5%)
 - Mężczyźni; EMPA 10 mg (n = 125) vs EMPA 25 mg (n = 120) placebo (n = 116): 4 (3,2%) vs 4 (3,3%) vs 0 (0%)
 - Kobiety; EMPA 10 mg (n = 92) vs EMPA 25 mg (n = 93) placebo (n = 91): 14 (15,2%) vs 16 (17,6%) vs 1 (1,1%)

Häring 2014, Merker 2015 (NCT01159600)

(17,2%) vs 1 (1,1%)

- Zdarzenia związane z niedoborami płynowymi (*volume depletion*): 2 (0,9%) vs 1 (0,5%) vs 0 (0%)

Uwagi

- Badanie rozpoczynała faza wstępna (*run-in*) trwająca 2 tygodnie, podczas której wszyscy chorzy otrzymywali placebo. Następnie w fazie podstawowej (24 tygodnie) pacjenci zostali randomizowani do poszczególnych grup badania. Do fazy wydłużonej badania (≥ 52 tygodnie) mogli przystąpić wszyscy zainteresowani chorzy, którzy ukończyli fazę wstępną oraz wciąż spełniali kryteria selekcji pacjentów. Nie dokonano ponownej alokacji chorych do ramion badania, pacjenci w fazie wydłużonej stosowali takie samo leczenie jak w fazie podstawowej. Badanie kontynuowano dopóki wszyscy chorzy, którzy przystąpili do fazy wydłużonej osiągnęli 76-tygodniowy okres leczenia. Brak możliwości kontroli stanów hipo- i hiperglikemicznych przy użyciu dodatkowego leczenia skutkowało wykluczeniem chorego z dalszego udziału w badaniu.
- Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę stosowanej interwencji w fazie wstępnej (*treated set*).
- Randomizację przeprowadzono w oparciu o interaktywny system głosowy na początku fazy wstępnej badania. Chorych przydzielono do poszczególnych ramion próby w proporcji 1:1:1. Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o zawartość HbA1c, eGFR oraz region.
- Podwójne zaślepienie zastosowano zarówno w fazie wstępnej jak i wydłużonej.
- Chorzy z zawartością HbA1c $> 10\%$ przydzieleni zostali do otwartego ramienia próby otrzymującego empagliflozynę w dawce 25 mg. Grupa ta nie została uwzględniona w niniejszym raporcie.

Tabela 143. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Rosenstock 2013.

Rosenstock 2013 (NCT00749190)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne, wieloośrodkowe badanie II fazy z randomizacją		
Zaślepienie	podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	4 (R2;B1;W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	104 ośrodki z 16 krajów	Sponsor	Boehringer Ingelheim
Okres obserwacji	12 tygodni		
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowano randomizację przynajmniej 64 uczestników każdej z grup, aby z mocą statystyczną wynoszącą 80% uzyskać efekt terapeutyczny w postaci 0,5% redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej w 12. tygodniu leczenia empagliflozyną w porównaniu z placebo z odchyleniem standardowym 1,0 dla test T studenta dla par niezależnych.		

Rosenstock 2013 (NCT00749190)

Analiza statystyczna

Cel: ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji leczenia różnymi dawkami empagliflozyny stosowanej jako terapii skojarzonej z metforminą u chorych na cukrzycę typu 2, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii przy pomocy monoterapii metforminą.

Ocena głównego punktu końcowego przeprowadzona została za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) ze stosowanym leczeniem, wyjściową wartością stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz liczbą stosowanych OADs jako zmienną towarzyszącą oraz krajem jako efektem stałym. analizy modelu mieszanego. Uwzględniono region jako efekt zmienny.

Główny: zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 12. tygodniu

Dodatkowe:

Punkty końcowe

- zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w czasie
- zmiana stężenia glukozy na czczo w 12. tygodniu
- zmiana masy ciała w 12. tygodniu
- odsetek chorych, którzy osiągnęli stężenie hemoglobiny glikowanej $\leq 7\%$
- odsetek chorych, u których odnotowano spadek wartości hemoglobiny glikowanej $\geq 0,5\%$ w 12. tygodniu
- ocena bezpieczeństwa leczenia, z uwzględnieniem częstości występowanie zdarzeń niepożądanych

Interwencja i komparatory

- **Interwencja:** empagliflozyna podawana raz dziennie w dawce 10 mg oraz 25 mg
- **Komparator:** placebo

Stosowane interwencje stanowiły terapię dodaną do dotychczas stosowanego leczenia przy użyciu metforminy (dawka ≥ 1500 mg/dzień lub w maksymalna tolerowana dawka; dawka sprzed udziału w badaniu).

Modyfikacja leczenia: brak danych

Dodatkowe leczenie: brak danych

Populacja

Kryteria włączenia

- wiek ≥ 18 i < 80 lat
- BMI $\leq 40,0$ kg/m²
- cukrzyca typu 2
- wcześniejsze leczenie MET lub MET + 1 OAD
- brak zmian we wcześniejszym leczeniu przeciwcukrzycowym w ciągu ≥ 10 tyg. przed skryningiem, w tym stabilne dawki MET (≥ 1500 mg/dzień lub maksymalnie tolerowana dawka)
- zawartość HbA1c $\geq 6,5\%$ i $\leq 9,0\%$ u chorych z MET + 1 OAD, który był wycofywany w momencie rozpoczęcia okresu wymywania (*washout*); $> 7\%$ i $\leq 10,0\%$ u chorych z monoterapią MET
- zawartość HbA1c $> 7\%$ i $\leq 10,0\%$ u wszystkich chorych w momencie rozpoczęcia PBO w okresie *run-in*

Kryteria wykluczenia

- zawał mięśnia sercowego, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem
- upośledzenie czynności wątroby lub nerek
- schorzenia centralnego układu nerwowego
- przewlekłe lub kliniczne istotne zakażenie
- klinicznie istotna alergia lub reakcje nadwrażliwości w wywiadzie
- leczenie tiazolidynedionami, analogami GLP-1 lub insuliną w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem

Charakterystyka populacji

n	liczba mężczyzn, n (%)	średni wiek (SD) [lata]	średni BMI (SD) [kg/m ²]	średnia HbA1c (SD) [%]
---	------------------------	-------------------------	--------------------------------------	------------------------

Rosenstock 2013 (NCT00749190)

EMPA 10 mg	71	33 (47%)	59 (9,0)	31,4 (4,0)	7,9 (0,7)
EMPA 25 mg	70	37 (53%)	59 (8,1)	31,5 (4,8)	8,1 (0,8)
placebo	71	33 (47%)	60 (8,5)	31,3 (4,5)	8,0 (0,7)

Wyjściowe różnice między grupami

Charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane między grupami.

Przeptyw chorych	Rando- mizacja	Przyczyny przedwczesnego przerwania leczenia					Ukoń- czenie badania
		ogółem	AEs	odmowa udziału	utrata skuteczno- ści	inne	
EMPA 10 mg	71	5 (7%)	4 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	66 (93%)
EMPA 25 mg	70	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	70 (100%)
Placebo	71	5 (7%)	0 (0%)	2 (3%)	3 (4%)	0 (0%)	66 (93%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna: W ramach niniejszego raportu analizowane badanie włączone zostało do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w związku z czym nie przedstawiano danych na temat skuteczności leczenia.

Bezpieczeństwo:

Częstość zdarzeń niepożądanych, n (%): EMPA 10 mg (n = 71) vs EMPA 25 mg (n = 70) vs placebo (n = 71)

- jakiegokolwiek AEs: 30 (42,3%) vs 25 (35,7%) vs 26 (36,6%)
- poważne (*severe*) AEs: 1 (1,4%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- ciężkie (*serious*) AEs: 1 (1,4%) vs 2 (2,9%) vs 2 (2,8%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 4 (5,6%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Zgony: 0 (0%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Zakażenia dróg moczowych: 3 (4,2%) vs 4 (5,7%) vs 2 (2,8%)
- Częstomocz: 3 (4,2%) vs 1 (1,4%) vs 1 (1,4%)
- Nadciśnienie: 3 (4,2%) vs 0 (0%) vs 2 (2,8%)
- Ból głowy: 4 (5,6%) vs 1 (1,4%) vs 3 (4,2%)
- Zawroty głowy: 3 (4,2%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Kaszel: 0 (0%) vs 1 (1,4%) vs 0 (0%)
- Ból pleców: 0 (0%) vs 1 (1,4%) vs 1 (1,4%)
- Dyspepsja: 1 (1,4%) vs 0 (0%) vs 2 (2,8%)
- Hiperglikemia: 1 (1,4%) vs 0 (0%) vs 4 (4,2%)
- Hipoglikemia: 0 (0%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Zdarzenie związane z zakażeniami narządów płciowych: 7 (9,9) vs 0 (0) vs 0 (0)

Uwagi

- Uczestnicy badania zostali randomizowani do grup otrzymujących empagliflozynę w dawkach 1, 5, 10, 25, 50 mg. Niniejszy raport przedstawia wyniki jedynie dla ramion przyjmujących stosowaną interwencję w dawce 10 oraz 25 mg
- Badanie rozpoczęła tygodniowa 1-tygodniowa faza skryningowa. Pacjenci, którzy oprócz metforminy przyjmowali inne OADs brali udział w 4 tygodniowej fazie wymywania tych leków (*washout period*). Kolejnym etapem była faza wstępna (*run-in*), podczas której wszyscy chorzy przyjmowali placebo przez okres 2 tygodni. Podczas fazy głównej badania (12 tygodni) pacjenci randomizowani do poszczególnych ramion pró-

Rosenstock 2013 (NCT00749190)

- by przyjmowali interwencję zgodnie z alokacją do grup
- Zastosowano schemat randomizacji generowany komputerowo z użyciem interaktywnego systemu głosowego
- Ocenę bezpieczeństwa dokonano względem populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę analizowanego produktu leczniczego (*treated set*)

Tabela 144. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ross 2015.

Ross 2015 (Eudract Number 2012-000905-53)

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne, wieloośrodkowe randomizowane badanie z grupą kontrolną
Zaślepienie	podwójne zaślepienie
Skala Jadad	4 (R2; B1; W1)
Liczba ośrodków	bd.
Okres obserwacji	16 tygodni
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowano randomizację przynajmniej 208 uczestników do każdej z grup, aby z mocą statystyczną 92% dla każdego porównania potwierdzić hipotezę niemniejszej skuteczności empagliflozyny podawanej dwa razy dziennie w porównaniu z podawaną raz dziennie. Założono odchylenie standardowe stężenia HbA1c wynoszące 1%, granicę niemniejszej skuteczności na poziomie 0,35% oraz odsetek chorych utraconych z próby na poziomie 10%. Cel: potwierdzenie hipotezy niemniejszej skuteczności empagliflozyny w dawkach podzielonych w ciągu doby. Ocena wrażliwości badania uwzględniała hipotezę <i>superiority</i> empagliflozyny w porównaniu z placebo.
Analiza statystyczna	Ocena głównego punktu końcowego przeprowadzona została za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) z wyjściowym stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) jako zmienną towarzyszącą oraz stosowanych interwencji, eGFR w momencie skryningu i regionu jako efektami stałymi.
Punkty końcowe	Główny: zmiana stężenia HbA1c w 16. tygodniu Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana FPG w 16. tygodniu • odsetek pacjentów z wyjściowym stężeniem HbA1c $\geq 7\%$, u których osiągnięto wartość HbA1c $< 7\%$ w 16. tygodniu • zmiana masy ciała w 16. tygodniu • zmiana wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w 16. tygodniu • zmiana wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego w 16. tygodniu • bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	

Interwencja: empagliflozyna podawana w dawkach 10 mg oraz 25 mg raz dziennie.

Komparator: placebo podawane raz dziennie

Stosowane interwencje stanowiły terapię dodaną do stabilnych dawek metforminy (≥ 1500 mg dziennie).

Modyfikacja leczenia: brak danych

Dodatkowe leczenie: w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy na czczo $>13,3$ mmol/l w dwóch niezależnych

Ross 2015 (Eudract Number 2012-000905-53)

pomiar wdrażano dodatkowe leczenie hipoglikemizujące. Nie dozwolone było stosowanie innych inhibitorów SGLT2 oraz zwiększanie dawki metforminy

Populacja																																																
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat cukrzyca typu 2 BMI $\leq 45,0$ kg/m² zawartość HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$, pomimo diety, ćwiczeń oraz MET IR w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją), dawka MET IR: ≥ 1500 mg/dzień 																																															
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi $> 13,3$ mmol/l na czczo po nocy podczas 2-tygodniowego okresu <i>run-in</i>, potwierdzona drugim pomiarem zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min/1,73 m²) objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP $> 3 \times$ GGN) w momencie skryningu lub w okresie <i>run-in</i> ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienności w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu operacja bariatryczna w ciągu ostatnich 2 lat niekontrolowana choroba endokrynologiczna (z wyjątkiem T2DM) jakiegokolwiek leczenie przeciwcukrzycowe inne niż MET IR w ciągu 12 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu 																																															
Charakterystyka populacji	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Średni wiek (SD) [lata]</th> <th>Liczba mężczyzn (%)</th> <th>eGFR (SD) [ml/min/1,73 m²]</th> <th>BMI, średnia (SD) [kg/m²]</th> <th>HbA1c, średnia (SD) [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EMPA 10 mg (n = 214)</td> <td>58,5 (10,8)</td> <td>108 (50,5%)</td> <td>89,5 (20,6)</td> <td>31,9 (5,4)</td> <td>7,84 (0,75)</td> </tr> <tr> <td>EMPA 25 mg (n = 214)</td> <td>58,2 (10,2)</td> <td>114 (53,3%)</td> <td>88,9 (19,4)</td> <td>32,1 (5,3)</td> <td>7,73 (0,79)</td> </tr> <tr> <td>placebo (n = 107)</td> <td>57,9 (11,2)</td> <td>55 (51,4%)</td> <td>89,5 (18,5)</td> <td>32,0 (5,0)</td> <td>7,69 (0,72)</td> </tr> </tbody> </table>		Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	eGFR (SD) [ml/min/1,73 m ²]	BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	HbA1c, średnia (SD) [%]	EMPA 10 mg (n = 214)	58,5 (10,8)	108 (50,5%)	89,5 (20,6)	31,9 (5,4)	7,84 (0,75)	EMPA 25 mg (n = 214)	58,2 (10,2)	114 (53,3%)	88,9 (19,4)	32,1 (5,3)	7,73 (0,79)	placebo (n = 107)	57,9 (11,2)	55 (51,4%)	89,5 (18,5)	32,0 (5,0)	7,69 (0,72)																							
	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	eGFR (SD) [ml/min/1,73 m ²]	BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	HbA1c, średnia (SD) [%]																																											
EMPA 10 mg (n = 214)	58,5 (10,8)	108 (50,5%)	89,5 (20,6)	31,9 (5,4)	7,84 (0,75)																																											
EMPA 25 mg (n = 214)	58,2 (10,2)	114 (53,3%)	88,9 (19,4)	32,1 (5,3)	7,73 (0,79)																																											
placebo (n = 107)	57,9 (11,2)	55 (51,4%)	89,5 (18,5)	32,0 (5,0)	7,69 (0,72)																																											
Wyjściowe różnice między grupami	Charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane między grupami.																																															
Przeptyw chorych	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Rando- mizacja</th> <th colspan="7">Przyczyny przedwczesnego przerwania leczenia</th> <th rowspan="2">Ukoń- czyło badanie</th> </tr> <tr> <th>ogółem</th> <th>AEs</th> <th>odmo- wa leczenia</th> <th>utrata z obser- wacji</th> <th>złama- nie protoko- łu</th> <th>utrata skutecz- ności</th> <th>Inne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EMPA 10 mg</td> <td>220</td> <td>19 (9%)</td> <td>13 (6%)</td> <td>1 (5%)</td> <td>3 (1%)</td> <td>2 (1%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>201 (91,4%)</td> </tr> <tr> <td>EMPA 25 mg</td> <td>218</td> <td>13 (6%)</td> <td>5 (2%)</td> <td>6 (3%)</td> <td>1 (0,5%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (0,5%)</td> <td>205 (94,0%)</td> </tr> <tr> <td>placebo</td> <td>107</td> <td>4 (4%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>103 (96,3)</td> </tr> </tbody> </table>		Rando- mizacja	Przyczyny przedwczesnego przerwania leczenia							Ukoń- czyło badanie	ogółem	AEs	odmo- wa leczenia	utrata z obser- wacji	złama- nie protoko- łu	utrata skutecz- ności	Inne	EMPA 10 mg	220	19 (9%)	13 (6%)	1 (5%)	3 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	201 (91,4%)	EMPA 25 mg	218	13 (6%)	5 (2%)	6 (3%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	205 (94,0%)	placebo	107	4 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	103 (96,3)
	Rando- mizacja			Przyczyny przedwczesnego przerwania leczenia								Ukoń- czyło badanie																																				
		ogółem	AEs	odmo- wa leczenia	utrata z obser- wacji	złama- nie protoko- łu	utrata skutecz- ności	Inne																																								
EMPA 10 mg	220	19 (9%)	13 (6%)	1 (5%)	3 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	201 (91,4%)																																							
EMPA 25 mg	218	13 (6%)	5 (2%)	6 (3%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	205 (94,0%)																																							
placebo	107	4 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	103 (96,3)																																							

Ross 2015 (Eudract Number 2012-000905-53)

Wyniki

Skuteczność kliniczna: W ramach niniejszego raportu analizowane badanie włączone zostało do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w związku z czym nie przedstawiano danych na temat skuteczności leczenia.

Bezpieczeństwo:

Częstość zdarzeń niepożądanych, n (%): EMPA 10 mg (n = 220) vs EMPA 25 mg (n = 218) vs placebo (n = 107)

- ≥ 1 AEs: 110 (50,0%) vs 91 (41,7%) vs 51 (47,7%)
- ≥ 1 AEs związany z leczeniem: 29 (13,2%) vs 25 (11,5%) vs 9 (8,4%)
- ≥ 1 AEs prowadzący do przerwania leczenia: 13 (5,9%) vs 3 (1,4%) vs 1 (0,9%)
- ≥ 1 ciężkie (*serious*) AEs: 5 (2,3%) vs 2 (0,9%) vs 1 (0,9%)
- Zgony: 0 (0%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami układu moczowego: 21 (9,5%) vs 12 (5,5%) vs 4 (3,7%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 108) vs EMPA 25 mg (n = 114) vs placebo (n = 55): 5 (4,5%) vs 3 (2,5%) vs 1 (1,8%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 112) vs EMPA 25 mg (n = 104) vs placebo (n = 52): 16 (4,7%) vs 9 (4,1%) vs 3 (2,8%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych: 7 (3,2%) vs 9 (4,1%) vs 3 (2,8%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 108) vs EMPA 25 mg (n = 114) vs placebo (n = 55): 2 (1,8%) vs 1 (0,8%) vs 1 (1,8%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 112) vs EMPA 25 mg (n = 104) vs placebo (n = 52): 5 (4,6%) vs 8 (8,0%) vs 2 (3,8%)
- Zapalenie śluzówki nosa i gardła: 9 (4,1%) vs 6 (2,8%) vs 5 (4,7%)
- Zakażenia układu moczowego: 15 (6,8%) vs 10 (4,6%) vs 4 (3,7%)
- Częstomocz: 5 (2,3%) vs 4 (1,8%) vs 1 (0,9%)
- Nadciśnienie: 4 (1,8%) vs 2 (0,9%) vs 5 (4,7%)
- Ból pleców: 5 (2,3%) vs 5 (2,3%) vs 0 (0%)
- Zawroty głowy: 2 (0,9%) vs 5 (2,3%) vs 2 (1,9%)
- Nieżyt żołądka i jelit: 0 (0%) vs 1 (0,5%) vs 3 (2,8%)
- Zakażenie górnych dróg oddechowych: 4 (1,8%) vs 0 (0%) vs 3 (2,8%)
- Hipertroficzydemia: 3 (1,4%) vs 2 (0,4%) vs 3 (2,8%)
- Nadmierne pragnienie: 2 (0,9%) vs 5 (2,3%) vs 0 (0%)
- Bakteriomocz bezobjawowy: 2 (0,9%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Wielomocz: 0 (0,5%) vs 2 (0,9%) vs 0 (0%)
- Nokturia: 0 (0%) vs 1 (0,5%) vs 1 (0,9%)
- Wzrost stężenia CPK: 1 (0,5%) vs 0 (0%) vs 3 (2,8%)
- Zakażenia grzybicze: 0 (0%) vs 3 (1,4%) vs 2 (1,9%)
- Zapalenie oskrzeli: 3 (1,4%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Zdarzenia związane z niedoborami płynowymi: 2 (0,9%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Dyspepsja: 2 (0,9%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)

Uwagi

- Uczestnicy badania zostali randomizowani do grup otrzymujących empagliflozynę w dawkach 12,5 mg dwa razy dziennie, 25 mg raz dziennie, 5 mg dwa razy dziennie oraz 10 mg raz dziennie. Niniejszy raport przedstawia wyniki jedynie dla ramion przyjmujących stosowaną interwencję w dawce 10 oraz 25 mg podawaną raz dziennie.
- Badanie rozpoczęła faza skryningowa, w której oceniano chorych w odniesieniu do kryteriów włączenia oraz wykluczenia. Kolejnym etapem była faza wstępna (*run-in*), podczas której wszyscy chorzy przyjmowali placebo oraz metforminę IR przez okres 2 tygodni. Podczas fazy z randomizacją (12 tygodni) pacjenci przyjmowali interwencję zgodnie z alokacją do grup.
- Randomizację przeprowadzono w stosunku 2:2:1; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c, eGFR oraz region.
- Ocenę bezpieczeństwa dokonano względem populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę ana-

Ross 2015 (Eudract Number 2012-000905-53)

lizowanego produktu leczniczego (*treated set*).

Tabela 145. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EMPA-REG MONO (Roden 2013, Roden 2015).

Roden 2013, Roden 2015 (NCT01289990)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne, wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją
Zaślepienie	podwójne zaślepienie
Skala Jadad	4 (R2; B1; W1)
Liczba ośrodków	124 ośrodków z 9 krajów
Okres obserwacji	≥ 76 tygodni (faza podstawowa 24 tygodnie oraz faza wydłużona przynajmniej 52 tygodnie)
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowano randomizację przynajmniej 180 uczestników do każdej z grup, aby z mocą statystyczną 95% dla porównania parami oraz z całkowitą mocą statystyczną ≥ 90% wykryć różnicę stężenia HbA1c równą 0,5% dla każdej dawki empagliflozyny w porównaniu z placebo, przy założeniu odchylenia standardowego w wysokości 1,1% i utraty z badania na poziomie 20%. W celu uzyskania całkowitej mocy statystycznej ≥ 85% dla punktu końcowego dotyczącego zmiany masy ciała w 24. tygodniu zdecydowano o randomizacji 210 chorych do każdej z grup.
Analiza statystyczna	Cel: ocena długoterminowej oraz bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny oraz sitagliptyny w monoterapii w porównaniu z placebo u chorych na cukrzycę typu 2 uprzednio niestosujących żadnego leczenia hipoglikemizującego. Ocena punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną przeprowadzona została za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) z wyjściowym stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) jako zmienną towarzyszącą oraz stosowanej interwencji, regionu oraz wyjściowego eGFR jako efektu stałego. W ramach analizy wrażliwości wykonano analizę kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM) z estymacją metodą warunkowej najwyższej wiarygodności (REML).
Punkty końcowe	Główny: zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 24. tygodniu. Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w czasie w zależności od wyjściowego stężenia HbA1c (≥ 8% oraz < 8%) zmiana FPG w 24., 52. oraz 76. tygodniu zmiana masy ciała w 24., 52. oraz 76. tygodniu oraz odsetek chorych, u których osiągnięto zmniejszenie masy ciała > 5% wartości wyjściowej zmiana obwodu pasa w 24. tygodniu zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 24., 52. oraz 76. tygodniu odsetek chorych z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym krwi, u których osiągnięto wartości skurczowego ciśnienia tętniczego < 130 mmHg oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego < 80 mmHg w 24. tygodniu

Roden 2013, Roden 2015 (NCT01289990)

- stosowanie leczenia ratującego w trakcie trwania badania
- odsetek chorych, z wyjściowym stężeniem HbA1c $\geq 7\%$, u którzy osiągnięto zawartość HbA1c $< 7\%$ (< 53 mmol/l) w 24. oraz 76. tygodniu
- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Interwencja: empagliflozyna podawana raz dziennie w dawce 10 mg oraz 25 mg; lek przyjmowany doustnie w monoterapii

Komparator: placebo podawane raz dziennie

Modyfikacja leczenia: brak danych

Dodatkowe leczenie: chorzy otrzymywali dietę i wykonywali ćwiczenia fizyczne zgodnie z lokalnymi wytycznymi; leczenie ratunkowe wprowadzano, kiedy między 1. a 12. tyg. u pacjenta stwierdzono stężenie glukozy $> 13,3$ mmol/l na czczo po nocy lub kiedy między 12. a 24. tyg. u chorego stwierdzono stężenie glukozy $> 11,1$ mmol/l na czczo po nocy; zabronione było stosowanie agonistów GLP-1 i inhibitorów DPP-4; leczenie ratunkowe kontynuowano w przypadku, gdy zostało wdrożone w fazie podstawowej oraz było konieczne w chwili rozpoczęcia fazy wydłużonej; wdrożenie leczenia ratunkowego w fazie wydłużonej następowało w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy na czczo > 10 mmol/l lub stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $> 8\%$ (> 64 mmol/l); kontynuacja oraz dawkowanie terapii ratunkowej uzależnione było od wystąpienia stanów hipoglikemii, wraz z jej wystąpieniem następowała jego redukcja lub zaprzestanie stosowania

Populacja

Kryteria włączenia

- wiek ≥ 18 (≥ 20 lat w Japonii, 18-65 w Indiach)
- cukrzyca typu 2
- BMI ≤ 45 kg/m²
- chorzy nieleczeni (brak leków przeciwcukrzycowych, doustnych i w iniekcji, w ciągu ≥ 12 tyg. przed randomizacją lub rozpoczęciem leczenia w grupie bez zaślepienia)
- niewystarczająca kontrola glikemii pomimo diety i ćwiczeń (zawartość HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$ [w Niemczech $\geq 7,0\%$ i $\leq 9,0\%$] podczas skryningu); do grupy bez zaślepienia włączano chorych z zawartością HbA1c $> 10,0\%$ (z wyjątkiem Niemiec i Irlandii)

Kryteria wykluczenia

- niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi $> 13,3$ mmol/l na czczo po nocy w trakcie 2-tygodniowego okresu run-in, potwierdzona drugim pomiarem
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² (< 60 w Chinach)
- przeciwwskazania do stosowania sitagliptyny, zgodnie z ulotkami leków
- stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
- niekontrolowana choroba endokrynologiczna (z wyjątkiem T2DM)
- leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu
- zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu < 6 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu

Dodatkowo w fazie wydłużonej:

- objawy choroby wątroby

Charakterystyka populacji

	n	liczba mężczyzn, n (%)	średni wiek (SD) [lata]	średni BMI (SD) [kg/m ²]	średnia HbA1c (SD) [%]	średnia eGFR (SD) [ml/min/1,73 m ²]
EMPA 10 mg	224	142 (63%)	56,2 (11,6)	28,3 (5,5)	7,87 (0,88)	87,7 (19,2)
EMPA 25 mg	224	145 (65%)	53,8 (11,6)	28,2 (5,5)	7,86 (0,85)	87,6 (18,3)

Roden 2013, Roden 2015 (NCT01289990)

Placebo	228	123 (54%)	54,9 (10,9)	28,7 (6,2)	7,91 (0,78)	86,8 (17,9)
Wyjściowe różnice między grupami	Charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane między grupami randomizowanymi w fazie wstępnej.					
	Charakterystyki wyjściowe chorych, którzy przystąpili do fazy wydłużonej były podobne do całej populacji biorącej udział w fazie podstawowej oraz dobrze zbalansowane między grupami.					
Przeptyw chorych	Randomizacja n = 899	Ukończenie fazy wstępnej	Włączenie do fazy wydłużonej	Utrata w fazie wydłużonej	Ukończenie fazy wydłużonej	
EMPA 10 mg	224 W fazie wstępnej utracono 18 chorych: 2 – zdarzenia niepożądane 2 – złamanie protokołu 5 – utrata z obserwacji 7 – odmowa udziału 2 – inne powody	206 (92%)	165 (74%)	18 (11%) 15 – wycofanie zgody 3 – utrata z obserwacji	147 (89%)	
EMPA 25 mg	224 W fazie wstępnej utracono 20 chorych: 4 – zdarzenia niepożądane 2 – złamanie protokołu 6 – utrata z obserwacji 6 – odmowa udziału 2 – inne powody	204 (91%)	159 (71%)	16 (11%) 14 – wycofanie zgody 2 – utrata z obserwacji	143 (90%)	
Placebo	228 W fazie wstępnej utracono 41 chorych: 8 – zdarzenia niepożądane 1 – brak skuteczności 3 – złamanie protokołu 12 – utrata z obserwacji 12 – odmowa udziału 5 – inne powody	187 (82%)	136 (60%)	17 (13%) 12 wycofanie zgody 5 – utrata z obserwacji	119 (88%)	

Roden 2013, Roden 2015 (NCT01289990)

Wyniki

Skuteczność kliniczna: W ramach niniejszego raportu analizowane badanie włączone zostało do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w związku z czym nie przedstawiano danych na temat skuteczności leczenia.

Bezpieczeństwo:

Mediana ekspozycji na stosowaną interwencję [miesiące]: 20,2 (EMPA 10 mg), 20,2 (EMPA 25 mg), 17,3 (placebo)

Faza podstawowa (obserwacja 24 tygodnie), n (%); EMPA 10 mg (n = 224) vs EMPA 25 mg (n = 223) vs placebo (n = 229):

- ≥ 1 AEs: 123 (55%) vs 135 (61%) vs 140 (61%)
- ≥ 1 AEs związany z leczeniem: 27 (12%) vs 39 (17%) vs 17 (7%)
- ≥ 1 AEs prowadzący do przerwania leczenia: 2 (1%) vs 4 (2%) vs 8 (3%)
- ≥ 1 ciężkie (*serious*) AEs: 8 (4%) vs 5 (2%) vs 6 (3%)
- ≥ 1 poważne (*severe*) AEs: 8 (4%) vs 7 (3%) vs 4 (2%)
- Zgony: odnotowano 1 zgon w grupie placebo
- Hipoglikemia: 1 (< 1%) vs 1 (< 1%) vs 1 (< 1%)
- Zapalenie śluzówki nosa i gardła: 16 (7%) vs 11 (5%) vs 17 (7%)
- Zakażenia dróg moczowych: 14 (6%) vs 8 (4%) vs 9 (4%)
- Hiperglikemia: 5 (2%) vs 4 (2%) vs 35 (15%)
- Dyslipidemia: 13 (6%) vs 10 (4%) vs 10 (4%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych: 15 (7%) vs 12 (5%) vs 12 (5%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 142) vs EMPA 25 mg (n = 144) vs placebo (n = 124): 3 (2%) vs 2 (1%) vs 3 (2%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 82) vs EMPA 25 mg (n = 79) vs placebo (n = 105): 12 (15%) vs 10 (13%) vs 9 (9%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych: 7 (3%) vs 9 (4%) vs 0 (0%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 142) vs EMPA 25 mg (n = 144) vs placebo (n = 124): 4 (3%) vs 2 (1%) vs 0 (0%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 82) vs EMPA 25 mg (n = 79) vs placebo (n = 105): 3 (4%) vs 7 (9%) vs 0 (0%)

Faza wydłużona: (obserwacja przynajmniej 52 tygodnie): n (%); EMPA 10 mg (n = 224) vs EMPA 25 mg (n = 223) vs placebo (n = 229)

- ≥ 1 AEs: 172 (76,8%) vs 174 (78,0%) vs 175 (76,4%)
- ≥ 1 AEs związany z leczeniem: 49 (21,9%) vs 52 (23,3%) vs 36 (15,7%)
- ≥ 1 AEs prowadzący do przerwania leczenia: 11 (4,9%) vs 9 (4,0%) vs 15 (6,6%)
- ≥ 1 poważne (*severe*) AEs: 17 (7,6%) vs 15 (6,7%) vs 14 (6,1%)
- ≥ 1 ciężkie (*serious*) AEs: 25 (11,2%) vs 16 (7,2%) vs 23 (10,0%)
- Zgony: 0 (0%) vs 0 (0%) vs 1 (0,4%)
- Zakażenia dróg moczowych: 20 (8,9%) vs 14 (6,3%) vs 21 (9,2%)
- Hiperglikemia: 20 (8,9%) vs 11 (4,9%) vs 63 (27,5%)
- Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 32 (14,3%) vs 25 (11,2%) vs 27 (11,8%)
- Dyslipidemia: 16 (7,1%) vs 14 (6,3%) vs 15 (6,6%)
- Zakażenie górnych dróg oddechowych: 17 (7,6%) vs 16 (7,2%) vs 12 (5,2%)
- Ból pleców: 7 (3,1%) vs 7 (3,1%) vs 12 (5,2%)
- Nadciśnienie: 11 (4,9%) vs 6 (2,7%) vs 10 (4,4%)
- Zapalenie oskrzeli: 11 (4,9%) vs 6 (2,7%) vs 10 (4,4%)
- Biegunka: 12 (5,4%) vs 6 (2,7%) vs 9 (3,9%)
- Hipoglikemia: 2 (0,9%) vs 2 (0,9%) vs 2 (0,9%)
- Hipoglikemia wymagająca interwencji: 1 (0,4%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych: 21 (9,4%) vs 20 (9,0%) vs 25 (10,9%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 142) vs EMPA 25 mg (n = 145) vs placebo (n = 124): 4 (2,8%) vs 4

Roden 2013, Roden 2015 (NCT01289990)

- (2,8%) vs 4 (3,2%)
- Kobiety: EMPA 10 mg (n = 82) vs EMPA 25 mg (n = 79) vs placebo (n=105): 17 (20,7%) vs 16 (20,3%) vs 21 (20,0%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych: 13 (5,8%) vs 14 (6,3%) vs 4 (1,7%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 142) vs EMPA 25 mg (n = 145) vs placebo (n= 124): 4 (2,8%) vs 4 (2,8%) vs 2 (1,6%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 82) vs EMPA 25 mg (n = 79) vs placebo (n= 105): 9 (11,0%) vs 10 (12,7%) vs 2 (1,9%)
- Zdarzenia związane z niedoborami płynowymi (*volume depletion*): 6 (2,7%) vs 2 (0,95%) vs 1 (0,4%)

Uwagi

- W badaniu wyróżniono również grupę chorych poddanych randomizacji do monoterapii sitagliptyną w dawce 100 mg oraz grupę pacjentów przydzielonych do otwartego ramienia tej interwencji (chorzy z zawartością HbA1c > 10%). Niniejszy raport zawiera jedynie dane na temat terapii empagliflozyną w porównaniu z placebo.
- Badanie rozpoczęła faza wstępna (*run-in*) trwająca 2 tygodnie, podczas której chorzy przyjmowali placebo. Następny etap stanowiła faza podstawowa z okresem obserwacji 24 tygodnie. Chorzy, którzy ukończyli tę fazę, nadal spełniali wyjściowe kryteria włączenia i dodatkowe w fazie wydłużonej mogli rozpocząć fazę wydłużoną o okresie obserwacji ≥ 52 tygodnie. Brak możliwości kontroli stanów hipo- i hiperglikemicznych przy użyciu dodatkowego leczenia skutkowało wykluczeniem chorego z dalszego udziału w badaniu.
- Zastosowano randomizację komputerową w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego lub internetowego; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c, eGFR oraz region.
- Zastosowano potrójne maskowanie (*triple-dammy*).
- Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę stosowanej interwencji w fazie wstępnej (*treated set*).

Tabela 146. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Sjøfteland 2016.

Sjøfteland 2016 (NCT01734785)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne, wieloośrodkowe badanie II fazy z randomizacją		
Zaślepienie	podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	90 ośrodków z 10 krajów	Sponsor	Boehringer Ingelheim i Eli Lilly and Company Diabetes Alliance
Okres obserwacji	24 tygodnie		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że należy włączyć 111 pacjentów do każdej z grup badania, by z mocą statystyczną 90% wykryć różnicę w zmianie zawartości HbA1c rzędu 0,55 punktów procentowych pomiędzy empagliflozyną a placebo, przy założeniu odchylenia standardowego wynoszącego 1,1 punktów procentowych oraz założeniu utraty pacjentów z fazy z randomizacją na poziomie około 7%		
Analiza statystyczna	Analizę bezpieczeństwa przedstawiono w sposób opisowy, z wyjątkiem oceny zmian parametrów lipidów, które oceniano przy pomocy statystycznego modelu mieszanego dla wielokrotnych pomiarów. Przyjęto poziom istotności $p = 0,05$		
Punkty	Główny: zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 24. tygodniu		

Søfteland 2016 (NCT01734785)

końcowe

Dodatkowe:

- zmiana stężenia glukozy na czczo w 24. tygodniu
- zmiana masy ciała w 24. tygodniu
- zmiany skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi w 24. tygodniu
- odsetek chorych, którzy osiągnęli stężenie hemoglobiny glikowanej <7% w 24. tygodniu
- zmiany w poszczególnych punktach czasowych ciśnienia tętniczego krwi, HbA1c, FPG oraz masy ciała
- ocena bezpieczeństwa leczenia, z uwzględnieniem częstości występowanie zdarzeń niepożądanych

Interwencja i komparatory

- **Interwencja:** empagliflozyna podawana raz dziennie w dawce 10 mg oraz 25 mg wraz z linagliptyną w dawce 5 mg, skojarzone w jednej tabletkie
- **Komparator:** placebo

Stosowane interwencje stanowiły terapię dodaną do dotychczas stosowanego leczenia przy użyciu metforminy wraz z dietą oraz ćwiczeniami fizycznymi. Terapię stosowano raz dziennie, rano.

Modyfikacja leczenia: brak danych

Dodatkowe leczenie:

leczenie ratunkowe: w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy > 15 mmol/l na czczo po nocy w okresie pierwszych 6 tygodni lub w przypadku stężenia glukozy > 13,3 mmol/l na czczo po nocy w tygodniach 6-12., lub > 11,1 mmol/l na czczo po nocy w tygodniach 12-24. (stężenie glukozy musiało być powtórzone \geq 1);

leki zabronione: analogi GLP-1, inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT2; w przypadku wystąpienia hipoglikemii przed redukcją dawki podstawowej MET \rightarrow redukcja dawek leczenia ratunkowego

Populacja

Kryteria włączenia

- wiek \geq 18 lat
- cukrzyca typu 2
- BMI \leq 45,0 kg/m²
- nieodpowiednia kontrola cukrzycy typu 2 (zawartość HbA1c \geq 8,0% i \leq 10,5%), pomimo diety, ćwiczeń oraz MET IR w stabilnych dawkach (brak zmian w ciągu \geq 12 tyg. przed skryningiem), dawka MET: \geq 1500 mg/dzień lub w maksymalnie tolerowanej dawce lub maksymalnej dawce według lokalnych zaleceń
- randomizacji zostali poddani chorzy, u których pod koniec 16-tygodniowego okresu z linagliptyną i metforminą zawartość HbA1c wynosiła \geq 7,0% i \leq 10,5%

Kryteria wykluczenia

- niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi > 15,0 mmol/l na czczo po nocy (w czasie 16-tygodniowej fazy z linagliptyną i metforminą oraz fazy z placebo), potwierdzona drugim pomiarem
- jakiegokolwiek leczenia przeciwcukrzycowego inne niż MET w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem 16-tygodniowej fazy wstępnej
- przyjmowanie jakiegokolwiek leku przeciwcukrzycowego z wyjątkiem analizowanych terapii i metforminy przed randomizacją
- eGFR < 60 ml/min/1,73 m²
- wrodzona nietolerancja galaktozy
- ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający atak niedokrwienności w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
- stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
- wykonana (w ciągu 2 ostatnich lat) lub planowana operacja bariatryczna
- pacjenci wymagający terapii ratunkowej w sytuacji stwierdzenia stężenia glukozy we krwi > 15,0 mmol/l na czczo po nocy w czasie 16-tygodniowej fazy z linagliptyną i metforminą oraz fazy z placebo nie byli poddani randomizacji

Søfteland 2016 (NCT01734785)

Charakterystyka populacji	n	liczba mężczyzn, n (%)	średni wiek (SD) [lata]	średni BMI (SD) [kg/m ²]	średnia HbA1c (SD) [%]
EMPA 10 mg	109	66 (60,6%)	54,3 (9,6)	31,2 (5,9)	7,97 (0,84)
EMPA 25 mg	110	71 (64,5%)	55,4 (9,9)	29,9 (5,3)	7,97 (0,82)
placebo	108	60 (55,6%)	55,9 (9,7)	29,6 (5,7)	7,97 (0,85)

Wyjściowe różnice między grupami

Charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane między grupami.

Przeptyw chorych	Rando-mizacja	Przyczyny przedwczesnego przerwania leczenia					Ukoń-czenie badania
		ogółem	AEs	Utrata z obserwacji	utrata skuteczno-ści	inne	
EMPA 10 mg	112	9 (8%)	3 (3%)	4 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	103 (92,0%)
EMPA 25 mg	111	4 (4%)	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	2 (2%)	106 (95,5%)
Placebo	110	5 (5%)	2 (2%)	2 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	105 (95,5%*)

Wyniki

Skuteczność kliniczna: W ramach niniejszego raportu analizowane badanie włączone zostało do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w związku z czym nie przedstawiano danych na temat skuteczności leczenia.

Søfteland 2016 (NCT01734785)

Bezpieczeństwo:

Częstość zdarzeń niepożądanych, n (%): EMPA 10 mg (n = 112) vs EMPA 25 mg (n = 110) vs placebo (n = 110)

- jakiegokolwiek AEs: 62 (55,4%) vs 57 (51,8%) vs 75 (68,2%)
- ≥ 1 AEs związane z leczeniem: 8 (7,1%) vs 12 (10,9%) vs 6 (5,5%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 2 (1,8%) vs 0 (0,0%) vs 2 (1,8%)
- ≥ 1 poważne AEs: 4 (3,6%) vs 1 (0,9%) vs 3 (2,7%)
- ≥ 1 ciężkie AEs: 5 (4,5%) vs 4 (3,6%) vs 10 (9,1%)
- Zgony: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- Zapalenia śluzówki nosa i gardła: 5 (4,5%) vs 4 (3,6%) vs 8 (7,3%)
- Ból głowy: 3 (2,7%) vs 2 (1,8%) vs 8 (7,3%)
- Zakażenie dróg moczowych: 8 (7,1%) vs 3 (2,7%) vs 7 (6,4%)
- Hiperglikemia: 1 (0,9%) vs 1 (0,9%) vs 7 (6,4%)
- Reakcje nadwrażliwości: 3 (2,7%) vs 5 (4,5%) vs 2 (1,8%)
- Zapalenie trzustki: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- Kwasica ketonowa: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- Zwiększenie aktywności lipazy: 4 (3,6%) vs 3 (2,7%) vs 6 (5,5%)
- Hipoglikemia ze stężeniem glukozy ≤ 3,9 mmol/l i/lub wymagająca zewnętrznej pomocy: 0 (0,0%) vs 3 (2,7%) vs 1 (0,9%)
- Zdarzenia wymagające zewnętrznej pomocy: 0 (0,0%) vs 1 (0,9%) vs 0 (0,0%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych, ogółem: 8 (7,1%) vs 4 (3,6%) vs 8 (7,3%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych, mężczyźni (66 vs 71 vs 60): 0 (0,0%) vs 1 (1,4%) vs 1 (1,6%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych, kobiety (43 vs 39 vs 48): 8 (17,4%) vs 3 (7,7%) vs 7 (14,3%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych, ogółem: 2 (1,8%) vs 5 (4,5%) vs 2 (1,8%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych, mężczyźni (66 vs 71 vs 60): 0 (0,0%) vs 3 (4,2%) vs 0 (0,0%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych, kobiety (43 vs 39 vs 48): 2 (4,3%) vs 2 (5,1%) vs 2 (4,1%)

Uwagi

- W badaniu obecny była również wstępna, 16-tygodniowa faza bez zaślepienia, w której oceniano samą linagliptynę
- Bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku

Tabela 147. Charakterystyka (critical appraisal) badania EMPA-REG DOSEJAPAN (Kadowaki 2014).

Kadowaki 2014 (NCT01193218)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne, wieloośrodkowe badanie II fazy z randomizacją		
Zaślepienie	podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	4 (R2; B1; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	32 ośrodki (Japonia)	Sponsor	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly.
Okres	faza podstawowa 12 tygodni, faza wydłużona 40 tygodni (nieopisana w raporcie)		

Kadowaki 2014 (NCT01193218)

obserwacji	
Oszacowanie wielkości próby	<p>Zaplanowano randomizację przynajmniej 100 uczestników do każdej z grup, aby z mocą statystyczną 90% wykryć różnicę stężenia HbA1c równą 0,5% dla każdej dawki empagliflozyny w porównaniu z placebo w 12. tygodniu, przy poziomie istotności 5% i założeniu odchylenia standardowego w wysokości 1,0% i utraty z badania na poziomie 10%.</p> <p>Cel: ocena długoterminowej skuteczności oraz tolerancji empagliflozyny w monoterapii u chorych na cukrzycę typu 2 zamieszkujących Japonię.</p>
Analiza statystyczna	<p>Ocena punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną przeprowadzona została za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) z wyjściowym stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) jako zmienną towarzyszącą oraz interwencji, liczby zażywanych OADs i wyjściowego eGFR jako efektami stałymi.</p> <p>W ramach analizy wrażliwości wykonano analizę kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM).</p> <p>Główny: zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 12. tygodniu.</p> <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w obrębie podgrup (HbA1c \geq 8 % oraz $<$ 8%) w 12. tygodniu zmiana FPG w 12. tygodniu zmiana masy ciała oraz odsetek chorych, u których uzyskano zmniejszenie masy ciała $>$ 5% w 12. tygodniu zmiana obwodu pasa w 12. tygodniu zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 12. tygodniu odsetek chorych z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym krwi, u których osiągnięto wartości skurczowego ciśnienia tętniczego $<$ 130 mmHg oraz rozkurczowego ciśnienie tętniczego $<$ 80 mmHg w 12. tygodniu odsetek chorych z wyjściowym stężeniem HbA1c \geq 7%, u którzy osiągnięto zawartość HbA1c $<$ 7% w 12. tygodniu, częstość występowania zdarzeń niepożądanych
Punkty końcowe	

Interwencja i komparatory

Interwencja: empagliflozyna podawana raz dziennie w dawce 10 mg oraz 25mg; lek przyjmowany doustnie w monoterapii

Komparator: placebo podawane raz dziennie

Modyfikacja leczenia: brak danych

Dodatkowe leczenie: chorzy otrzymywali dietę i wykonywali ćwiczenia fizyczne zgodnie z lokalnymi wytycznymi; leczenie ratunkowe (z wyjątkiem pioglitazonu) wprowadzano, kiedy między 1. a 12. tyg. u pacjenta stwierdzono stężenie glukozy $>$ 13,3 mmol/l na czczo; dopuszczano krótką (\leq 2 tygodnie) insulinoterapię w przypadku wizyty ambulatoryjnej lub hospitalizacji

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 20 i \leq 80 lat BMI \geq 18 i \leq 40 kg/m² chorzy nieleczeni (brak terapii w ciągu \geq 10 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu) i z zawartością HbA1c \geq 7,0% i \leq 10,0% w momencie skryningu lub chorzy leczeni 1 OAD (innym niż tiazolidinediony, analogi GLP czy insuliną) bez zmian schematu w ciągu \geq 10 tyg. przed wyrażeniem zgody i z zawartością HbA1c \geq 6,5% i \leq 9,0% w momencie skryningu w momencie rozpoczęcia 2-tygodniowej fazy <i>run-in</i> z placebo zawartość HbA1c \geq 7,0% i \leq 10,0%
---------------------------	--

Kadowaki 2014 (NCT01193218)

Kryteria wykluczenia

- powszechnie uznana antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym
- niekontrolowana hiperglikemia – stężenie glukozy we krwi > 13,3 mmol/l na czczo po nocy w trakcie okresu wymywania/2-tygodniowego okresu *run-in*, potwierdzona drugim pomiarem
- umiarkowane lub poważne upośledzenie czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²)
- objawy choroby wątroby (ALT, AST i ALP > 3 × GGN) przed randomizacją
- ostry zespół wieńcowy, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
- stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
- poddani zabiegowi bariatrycznemu w ciągu poprzednich 2 lat
- niekontrolowana choroba endokrynologiczna (z wyjątkiem T2DM)
- leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu
- zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu 6 tyg. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu

Charakterystyka populacji

	n	liczba mężczyzn, n (%)	średni wiek (SD) [lata]	średni BMI (SD) [kg/m ²]	średnia HbA1c (SD) [%]	średnia eGFR (SD) [ml/min/1,73m ²]
EMPA 10 mg	109	77 (70,6%)	57,9 (9,4)	25,3 (4,4)	7,93 (0,71)	85,8 (14,6)
EMPA 25 mg	109	84 (77,1%)	57,2 (9,7)	25,1 (3,8)	7,93 (0,78)	85,2 (15,8)
Placebo	109	80 (73,4%)	58,7 (8,7)	25,6 (3,4)	7,94 (0,74)	84,6 (14,9)

Wyjściowe różnice między grupami

Charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane między grupami.

Przeptyw chorych

	Randomizacja	Przyczyny przedwczesnego przerwania leczenia				Ukończenie badania
		ogółem	AEs	odmowa leczenia	złamanie protokołu	
EMPA 10 mg	109	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	108 (99,1%)
EMPA 25 mg	109	3 (3%)	2 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	106 (97,2%)
Placebo	109	9 (8%)	6 (6%)	3 (3%)	0 (0%)	100 (91,7%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna: W ramach niniejszego raportu analizowane badanie włączone zostało do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w związku z czym nie przedstawiano danych na temat skuteczności leczenia.

Bezpieczeństwo:

Częstość zdarzeń niepożądanych, n (%); EMPA 10 mg (n = 109) vs EMPA 25 mg (n = 109) vs placebo (n = 109)

- ≥ 1 AEs: 41 (37,6%) vs 40 (36,7%) vs 46 (42,2%)
- ≥ 1 AEs związany z leczeniem: 8 (7,3%) vs 12 (11,0%) vs 8 (7,3%)
- ≥ 1 AEs prowadzący do przerwania leczenia: 0 (0%) vs 3 (2,8%) vs 6 (5,5%)
- ≥ 1 ciężkie (*serious*) AEs: 0 (0,0%) vs 3 (2,8%) vs 3 (2,8%)
- Zgony: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- Hipoglikemia: 0 (0,0%) vs 1 (0,9%) vs 0 (0,0%)
- Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 9 (8,3%) vs 11 (10,1%) vs 10 (9,2%)

Kadowaki 2014 (NCT01193218)

- Częstomocz: 1 (0,9%) vs 7 (6,4%) vs 1 (0,9%)
- Nadmierne pragnienie: 0 (0,0%) vs 3 (2,8%) vs 1 (0,9%)
- Zapalenie gardła: 4 (3,7%) vs 3 (2,8%) vs 1 (0,9%)
- Zaparcia: 0 (0,0%) vs 4 (3,7%) vs 3 (2,8%)
- Nieżyt żołądka: 0 (0,0%) vs 3 (2,8%) vs 0 (0,0%)
- Ból pleców: 1 (0,9%) vs 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych: 1 (0,9%) vs 1 (0,9%) vs 1 (0,9%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 77) vs EMPA 25 mg (n = 84) vs placebo (n = 80): 1 (1,3%) vs 0 (0%) vs 1 (1,3%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 32) vs EMPA 25 mg (n = 25) vs placebo (n = 29): 0 (0,0%) vs 1 (4,0%) vs 0 (0,0%)
- Zdarzenia związane z zakażeniem narządów płciowych: 1 (0,9%) vs 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
 - Mężczyźni: EMPA 10 mg (n = 77) vs EMPA 25 mg (n = 84) vs placebo (n = 80): 1 (1,3%) vs 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
 - Kobiety: EMPA 10 mg (n = 32) vs EMPA 25 mg (n = 25) vs placebo (n = 29): 0 (0,0%) vs 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- Zdarzenia związane z niedoborami płynowymi: 1 (0,9%) vs 1 (0,9%) vs 1 (0,9%)

Uwagi

- Uczestnicy badania byli randomizowani do grup otrzymujących empagliflozynę w dawce 5 mg, 10 mg, 25 mg oraz 50 mg. Niniejszy raport zawiera jedynie dane dotyczące chorych przyjmujących analizowaną interwencję w dawce 10 mg oraz 25 mg.
- Po przeprowadzeniu skryningu chorzy, którzy wcześniej stosowali OADs przechodzili fazę wymywania leku (4 tygodnie). Kolejnym etapem był okres wstępny (*run in*) trwający 2 tygodnie, w którym wszyscy chorzy przyjmowali placebo. Następnie dokonano alokacji pacjentów do poszczególnych ramion próby. Faza podstawowa trwała 12 tygodni, podczas których chorzy przyjmowali badaną interwencję. Ponadto w badaniu wyróżniono 40-tygodniową fazę wydłużoną - fazy nie opisano w analizie, gdyż z wyjściowych grup w fazie podstawowej (łącznie z placebo) pacjentów rozlokowano do grup EMPA 10 mg i EMPA 25 mg, co uniemożliwiło zakładaną analizę porównawczą z PBO.
- Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę stosowanej interwencji w fazie wstępnej (*treated set*).
- Przeprowadzono randomizację komputerową z użyciem interaktywnego systemu głosowego lub internetowego; stratyfikacja ze względu na zawartość HbA1c, eGFR oraz wyjściową terapię.

Tabela 148. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Ferrannini 2013.

Ferrannini 2013 (NCT00789035)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne, wieloośrodkowe badanie II fazy z randomizacją		
Zaślepienie	podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	4 (R2; B2; W0)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	73 ośrodków z 13 krajów	Sponsor	Boehringer Ingelheim,
Okres obserwacji	12 tygodni		
Oszacowanie wielkości próby	Nie przedstawiono formalnego oszacowania wielkości próby.		

Ferrannini 2013 (NCT00789035)

<p>Analiza statystyczna</p>	<p>Cel: ocena długoterminowej skuteczności, bezpieczeństwa oraz tolerancji stosowania oraz farmakokinetyki empagliflozyny u chorych na cukrzycę typu 2.</p> <p>Ocena punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną przeprowadzona została za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) z regionem jako zmienną towarzyszącą oraz wyjściowym stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stosowaną interwencją, ilości wcześniej stosowanych leków hipoglikemizujących jako efektami stałymi.</p> <p>Główny: zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 12. tygodniu.</p> <p>Dodatkowe:</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia HbA1c w czasie • zmiana FPG w 12. tygodniu • zmiana masy ciała w 12. tygodniu • odsetek chorych, u których osiągnięto zmniejszenie stężenia HbA1c $\geq 0,5\%$ po 12 tygodniach leczenia • odsetek chorych, u którzy osiągnięto stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $\leq 7\%$ w 12. tygodniu • farmakokinetyka empagliflozyny • bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Interwencja: empagliflozyna podawana raz dziennie w dawce 10 mg oraz 25 mg w monoterapii

Komparator: placebo podawane raz dziennie

Modyfikacja leczenia: brak danych

Dodatkowe leczenie: brak danych

Populacja

<p>Kryteria włączenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 i ≤ 79 lat • cukrzyca typu 2 • BMI ≤ 40 kg/m² • chorzy nieleczeni (brak terapii przeciwcukrzycowej w ciągu ≥ 10 tyg. przed skryningiem) i z zawartością HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$ w momencie skryningu lub chorzy leczeni 1 OAD (innym niż tiazolidinediony, analogi GLP-1 czy insulina) w dawce stabilnej w ciągu ≥ 10 tyg. przed skryningiem) i z zawartością HbA1c $\geq 6,5\%$ i $\leq 9,0\%$ w momencie skryningu • w momencie rozpoczęcia fazy <i>run-in</i> zawartość HbA1c $> 7,0\%$ i $\leq 10\%$
<p>Kryteria wykluczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • niewydolność nerek lub uszkodzenie ich funkcji (klirens kreatyniny $< 0,84$ ml/s/m² lub stężenie kreatyniny w osoczu $\geq 132,6$ μmol/l dla mężczyzn i $\geq 123,8$ μmol/l dla kobiet) • upośledzona czynność wątroby • zawał mięśnia sercowego, udar, przemijający atak niedokrwienny w ciągu ≤ 6 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu • niestabilna lub ostra zastoinowa niewydolność serca • ostra lub przewlekła acydoza • choroby ośrodkowego układu nerwowego • zaburzenia psychiatryczne lub inne istotne choroby neurologiczne, które mogłyby wpływać na udział chorego w badaniu • przewlekłe lub klinicznie istotne zakażenia • aktualne lub przewlekłe zakażenia układu moczowo-płciowego • odwodnienie • istotne alergie lub nadwrażliwości w wywiadzie • nietolerancja metforminy • wrodzona nietolerancja galaktozy

Ferrannini 2013 (NCT00789035)

Charakterystyka populacji	Wyjściowe różnice między grupami					
	n	liczba mężczyzn, n (%)	mediana (zakres) [lata]	mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	średnia HbA1c (SD) [%]	średnia eGFR (SD) [ml/min/1,73m ²]
EMPA 10 mg	81	40 (49,4%)	58,0 (30-76)	28,1 (21,5-39,3)	8,0 (0,8)	bd.
EMPA 25 mg	82	41 (50,0%)	57,0 (30-79)	28,3 (20,1-38,8)	7,8 (0,8)	bd.
Placebo	82	45 (54,9%)	58,0 (28-80)	28,8 (20,7-39,6)	7,8 (0,8)	bd.

Wyjściowe różnice między grupami

Charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane między grupami.

Przeptyw chorych	Randomizacja	Chorzy, którzy otrzymali leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia
EMPA 10 mg	81	81 (100%)	bd.
EMPA 25 mg	82	81 (98,8%*)	bd.
Placebo	82	82 (100%)	bd.

Wyniki

Skuteczność kliniczna: W ramach niniejszego raportu analizowane badanie włączone zostało do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w związku z czym nie przedstawiano danych na temat skuteczności leczenia.

Bezpieczeństwo:

Częstość zdarzeń niepożądanych, n (%); EMPA 10 mg (n = 81) vs EMPA 25 mg (n = 82) vs placebo (n = 82)

- ≥ 1 AEs: 22 (27%) vs 23 (28%) vs 27 (33%)
- ≥ 1 ciężkie (*serious*) AEs : 0 (0%) vs 1 (1,2%) vs 0 (0%)
- Zgony: 0 (0%) vs 0 (0%) vs 0 (0%)
- Hipoglikemia: 0 (0%) vs 0 (0%) vs 1 (1,2%)
- Zapalenie śluzówki nosa i gardła: 1 (1,2%) vs 2 (2,4%) vs 1 (1,2%)
- Częstomocz: 3 (3,7%) vs 2 (2,4%) vs 0 (0%)
- Hiperglikemia: 0 (0%) vs 1 (1,2%) vs 0 (0,0%)
- Nadmierne pragnienie: 5 (6,2%) vs 1 (1,2%) vs 0 (0%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych: 1 (1,2%) vs 1 (1,2%) vs 1 (1,2%)
- Biegunka: 0 (0%) vs 0 (0%) vs 1 (1,2%)
- Nadciśnienie: 0 (0,0%) vs 2 (2,4%) vs 3 (3,7%)
- Zawroty głowy (*vertigo*): 0 (0,0%) vs 2 (2,4%) vs 2 (2,4%)
- Zawroty głowy (*dizziness*): 1 (1,2%) vs 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- Mikroalbuminuria: 3 (3,7%) vs 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)

Ferrannini 2013 (NCT00789035)

- Neuropatia cukrzycowa: 2 (2,5%) vs 1 (1,2%) vs 0 (0,0%)
- Nudności: 1 (1,2%) vs 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- Wzrost CPK: 0 (0,0%) vs 1 (1,2%) vs 0 (0,0%)
- Świąd: 2 (2,5%) vs 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- Ból stawów: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%) vs 2 (2,4%)
- Tachykardia: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%) vs 2 (2,4%)
- Nokturia: 0 (0,0%) vs 2 (2,4%) vs 0 (0,0%)
- Podagra: 0 (0,0%) vs 2 (2,4%) vs 0 (0,0%)
- Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych: 3 (3,7%) vs 2 (2,4%) vs 0 (0%)

Uwagi

- Uczestnicy badania zostali randomizowani do grup otrzymujących empagliflozynę w dawkach 5 mg, 10 mg oraz 25 mg. Niniejszy raport przedstawia wyniki jedynie dla ramion przyjmujących stosowaną interwencję w dawce 10 oraz 25 mg podawaną raz dziennie.
- Badanie uwzględniło otwarte ramię, w której chorzy przyjmowali metforminę w maksymalnej tolerowanej dawce (nie opisana w raporcie)..
- Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę stosowanej interwencji w fazie wstępnej (*treated set*).
- Przeprowadzono randomizację komputerową z użyciem interaktywnego systemu głosowego; stratyfikacja ze względu na kraj oraz liczbę poprzednich leków przeciwcukrzycowych.

13.8. Ocena „risk of bias” badania *EMPA-REG OUTCOME*

Tabela 149. Wyniki oceny jakości analizowanych badań RCT z zastosowaniem narzędzia „tool for assessing risk of bias” Cochrane Collaboration.

Element oceny	<i>EMPA-REG OUTCOME</i>
Procedura randomizacji	
Ryzyko błędu	niskie
Uzasadnienie	<p>Randomizacja ze stratyfikacją - warstwy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zawartość HbA1C podczas screeningu: < 8,5 / ≥8,5% • BMI w momencie randomizacji: < 30 / ≥30 kg/m² • czynność nerek – stadium PChN* podczas screeningu: 1 / 2 / 3; • region: Ameryka Płn.+Australia+Nowa Zelandia / Ameryka Łacińska / Europa / Afryka / Azja; <p>randomizacja blokowa; randomizacja komputerowa przy użyciu systemu IVRS/IWRS; randomizacja w proporcji 1:1:1.</p>
Utajenie procesu randomizacji (allocation concealment)	
Ryzyko błędu	niskie
Uzasadnienie	<p>Losowa lista kodów została wygenerowana komputerowo, przy użyciu walidowanego systemu IVRS/IWRS, zapewniającego przypisanie liczb do terapii w sposób jednocześnie odtwarzalny i niemożliwy do przewidzenia.</p> <p>Przypisany numer terapii był wprowadzany do karty obserwacji klinicznej (eCRF) danego pacjenta, a oznaczone danym numerem opakowanie zawierające tabletki (lek lub placebo) – przekazane pacjentowi; wszystkie osoby uczestniczące w tej procedurze były zaślepienie względem przypisanego leczenia.</p>
Zaślepienie chorych i personelu medycznego badania	
Ryzyko błędu	niskie
Uzasadnienie	Zarówno pacjenci, jak i personel medyczny, byli poddani zaślepieniu względem przypisanego leczenia.
Zaślepienie oceny punktów końcowych	
Ryzyko błędu	niskie
Uzasadnienie	Zaślepieniu poddano badaczy oraz inne osoby zaangażowane w prowadzenie badania lub analizę wyników, do momentu zamknięcia bazy danych (z wyjątkiem bioanalityków prowadzących analizę farmakokinetyczną, której wyniki nie stanowią przedmiotu oceny w niniejszym przeglądzie systematycznym. Bioanalitycy byli zobowiązani do zachowania tajemnicy do momentu oficjalnego odślepienia badania).
Niekompletność wyników	
Ryzyko błędu	niskie
Uzasadnienie	Główną analizę wyników przeprowadzono w populacji mITT, która objęła 99,9% pacjentów poddanych randomizacji (wykluczono 8 osób, które nie przyjęły ani jednej dawki leku/placebo w badaniu), z czego informacja o końcowym statusie była dostępna dla >99% chorych w każdej z grup. Badania nie ukończyło 3,5%*, 2,7%* i 2,9%* chorych, odpowiednio w grupach EMPA-10, EMPA-25 i STD+PBO, przy czym informacja o końcowym statusie była dostępna dla większości (odpowiednio: 76,5%*, 77,8%* i 74,6%*) z nich.
Selektywna prezentacja wyników	
Ryzyko błędu	niskie
Uzasadnienie	Ryzyko błędu selektywnej prezentacji wyników sprawdzono poprzez porównanie wykazu ocenianych punktów końcowych skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zawartego w opublikowanym protokole (załącznik

Element oceny	EMPA-REG OUTCOME
	<p>do publikacji <i>Zinman 2015</i>, załącznik do publikacji <i>Wanner 2016</i>) z wynikami dostępnymi w publikacjach, zidentyfikowanych doniesieniach konferencyjnych oraz upublicznionych w rejestrze badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i>**.</p> <p>Nie opublikowano części wyników zdefiniowanych w protokole jako punkty końcowe skuteczności lub bezpieczeństwa: uzyskanie jednoczesnej redukcji HbA_{1c} o $\geq 0,5\%$, SBP o >3 mmHg i masy ciała o $>2\%$, zmiany w elektrokardiogramie, czas do pierwszego wdrożenia leczenia ratunkowego, uzyskanie kontroli ciśnienia krwi. Ponadto część wyników zaprezentowano wyłącznie na wykresach, bez podania szczegółowych danych liczbowych (stężenie kwasu moczowego, ciśnienie krwi – skurczowe i rozkurczowe, częstość rytmu serca, stężenie LDL-C i HDL-C).</p> <p>W ocenie ryzyka błędu systematycznego wzięto pod uwagę, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak publikacji (lub upublicznienia wyników w innej formie) stwierdzono jedynie dla nielicznych punktów końcowych, z których wszystkie były wynikami surogatowymi, • na prośbę wykonawcy analizy klinicznej Zleceniodawca udostępnił końcowy raport z badania klinicznego (<i>Clinical Trial Report</i>), zawierający wyniki dla wszystkich punktów końcowych ocenionych w badaniu.
Inne czynniki	
Ryzyko błędu	niskie
Uzasadnienie	<p>Zidentyfikowano następujące dodatkowe czynniki swoiste dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego: ocena złożonych punktów końcowych (wynik złożony jako pierwszorzędowy i podstawowy drugorzędowy punkt końcowy).</p> <p><u>Ocena złożonych punktów końcowych.</u> Z uwagi na brak szczegółowych zaleceń Cochrane Collaboration, ryzyko błędu związane z zastosowaniem złożonych punktów końcowych, jako wyniku pierwszo- i podstawowego drugorzędowego (3-MACE i 4P-MACE) oceniono kierując się rekomendacjami EUnetHTA***. Stwierdzono, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ocenie wyników leczenia cukrzycy typu 2 wyniki złożone 3P-MACE i 4P-MACE zostały zastosowane prawidłowo, mając na uwadze obecność w przebiegu ocenianego schorzenia ryzyka wystąpienia >1 zdarzeń o porównywalnej istotności klinicznej (np. zawał i udar) oraz względną rzadkość występowania zdarzeń istotnych klinicznie; • zgodnie z zaleceniami autorzy badania opublikowali wyniki także dla każdego z komponentów wymienionych złożonych punktów końcowych; • komponenty 3P-MACE i 4P-MACE są zdarzeniami istotnymi klinicznie i w wysokim stopniu obiektywnymi; • zgodnie z zaleceniami wyniki 3-MACE i 4P-MACE oraz ich komponentów zostały zaprezentowane w tabeli, z przedziałami ufności (Tabela 1 w publikacji <i>Zinman 2015</i>); • punkty końcowe zostały wybrane na podstawie i są zgodne z wytycznymi FDA dotyczącymi oceny nowych leków przeciwcukrzycowych†, zgodnie z którymi podmiot odpowiedzialny przed wprowadzeniem na rynek nowego leku zobowiązany jest do potwierdzenia, że nowa terapia nie zwiększa do nieakceptowalnego poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, a oceniane zdarzenia powinny obejmować śmiertelność sercowo-naczyniową, zawał serca i udar. <p>W związku z powyższym ryzyko błędu systematycznego związanego z zastosowaniem złożonych punktów końcowych oceniono jako niskie.</p>

* odsetki obliczono na podstawie liczb zawartych w publikacjach;

** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01131676?sect=X4301256> [Dostęp w dniu 2016.07.26];

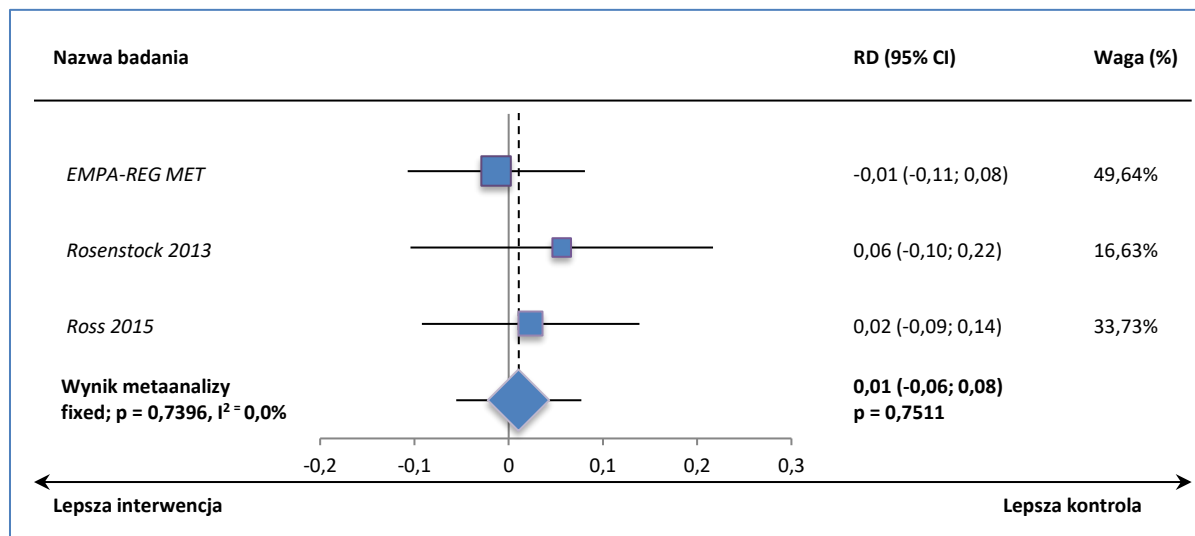
*** European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) Guideline: Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Composite endpoints. Adapted version (2015) based on "Endpoints used for REA of pharmaceuticals: Composite endpoints" – February 2013. Dostępne online: <http://www.eunethta.eu/outputs/endpoints-used-relative-effectiveness-assessment-composite-endpoints-amended-ja1-guideline-f> [Dostęp w dniu 2016.07.26];

† U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008. Dostępne online:

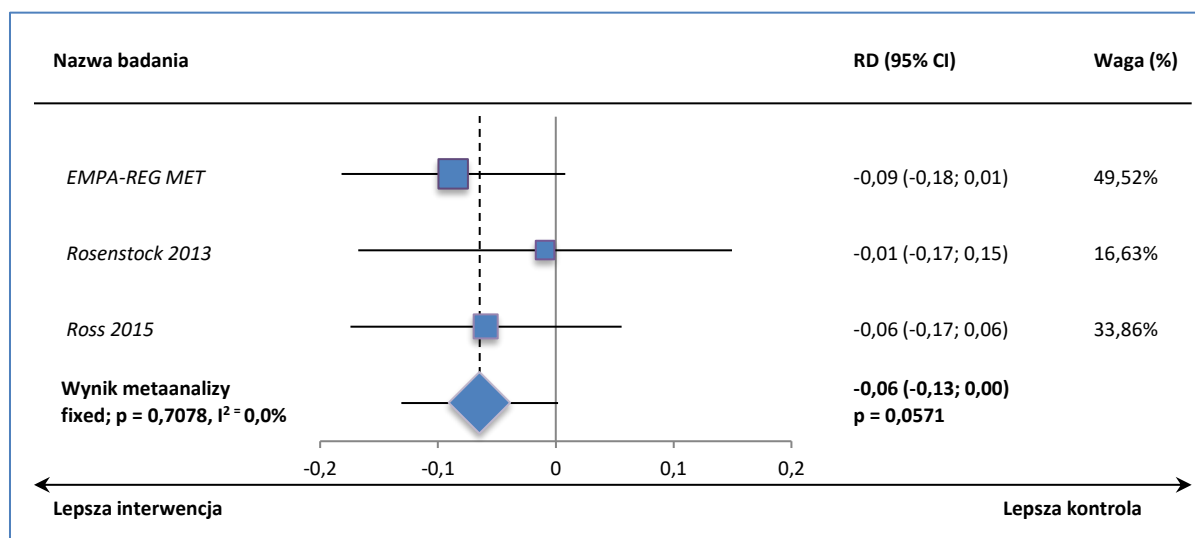
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf> [Dostęp w dniu 2016.07.26].

13.9. Metaanalizy RD dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa

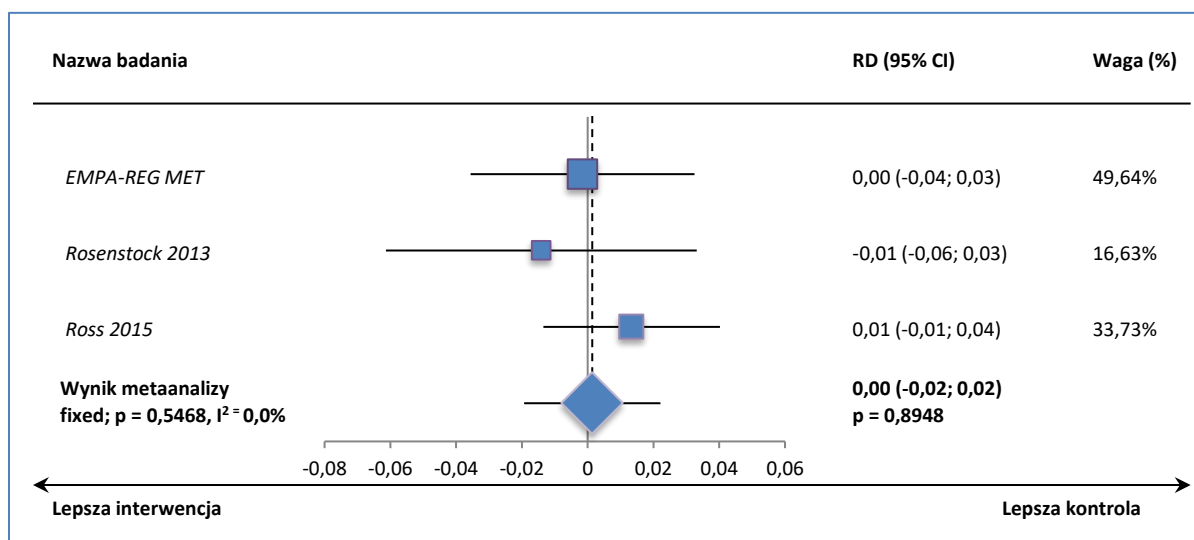
Wykres 66. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



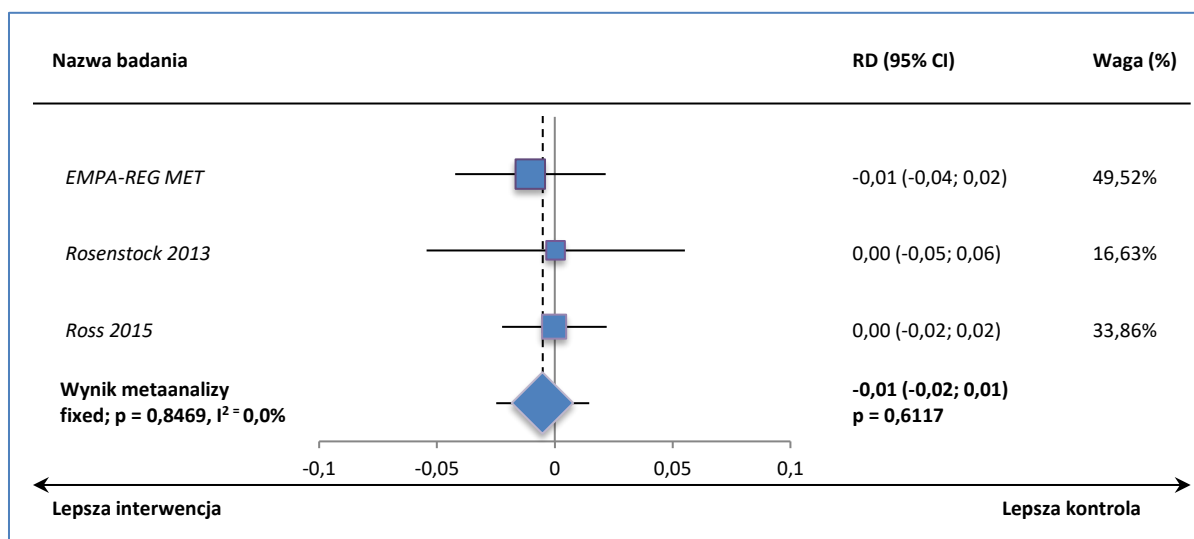
Wykres 67. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



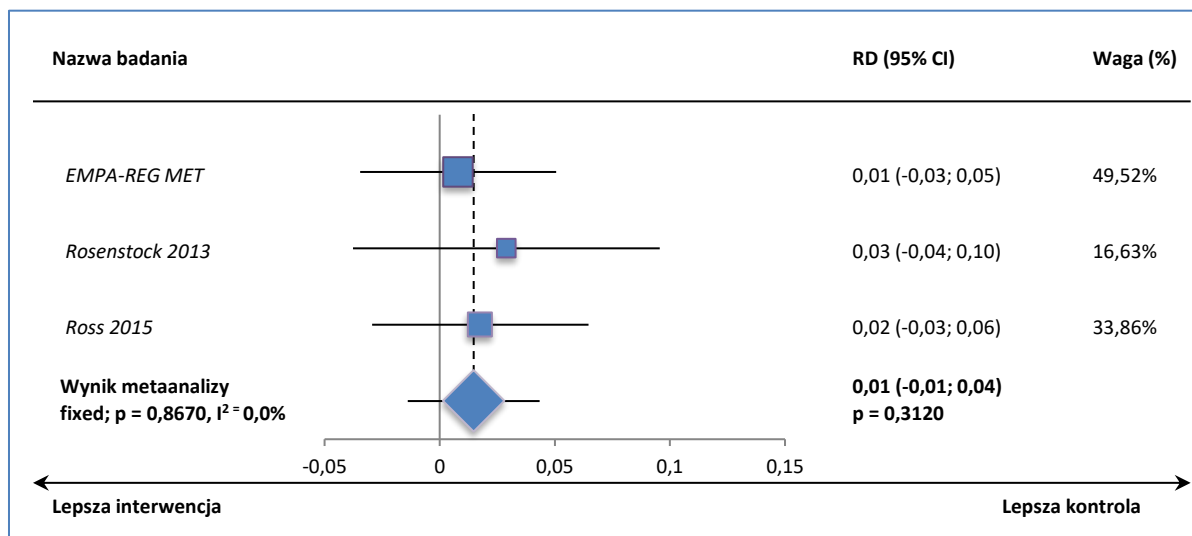
Wykres 70. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



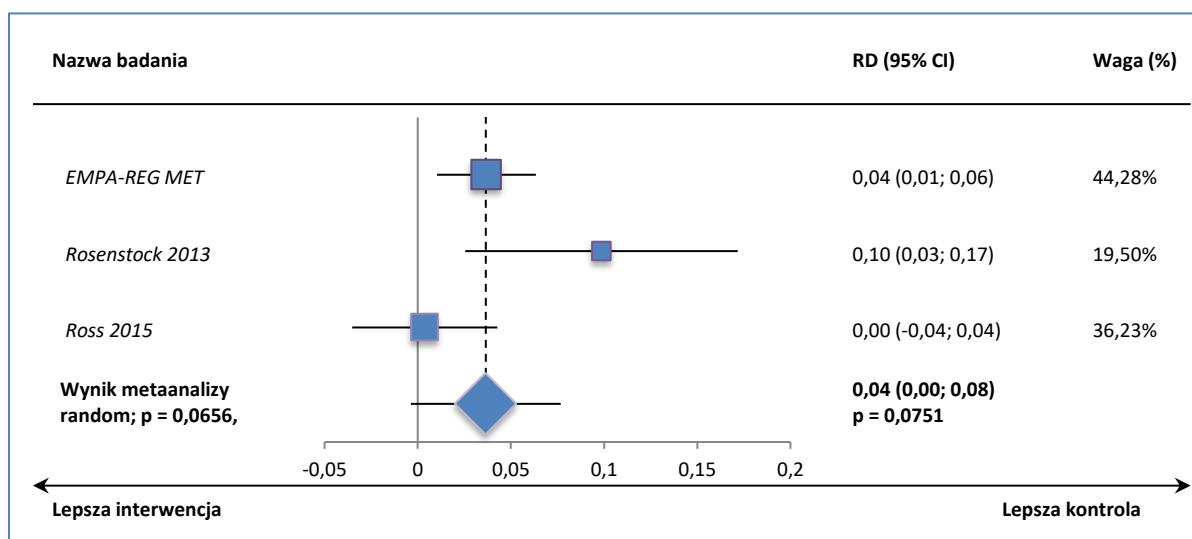
Wykres 71. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



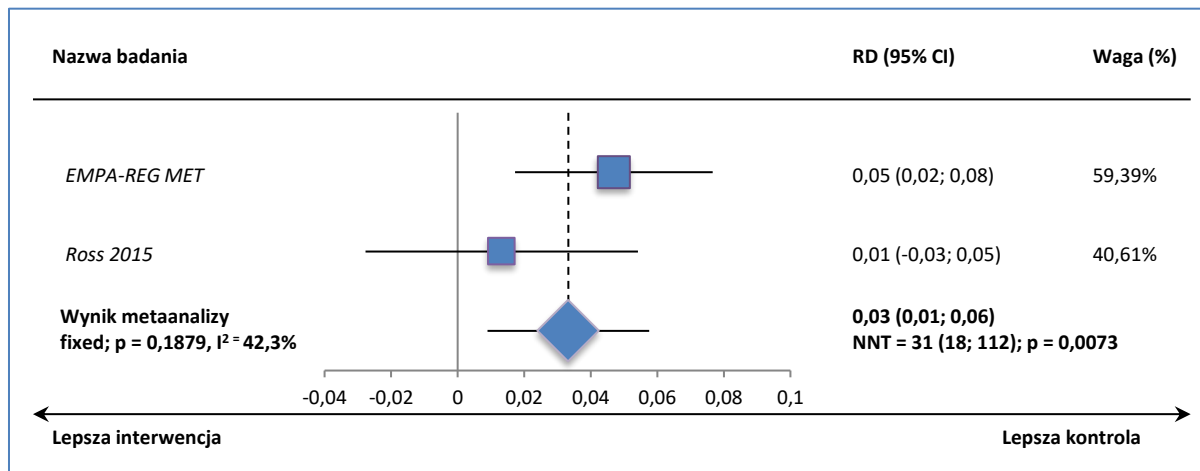
Wykres 77. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



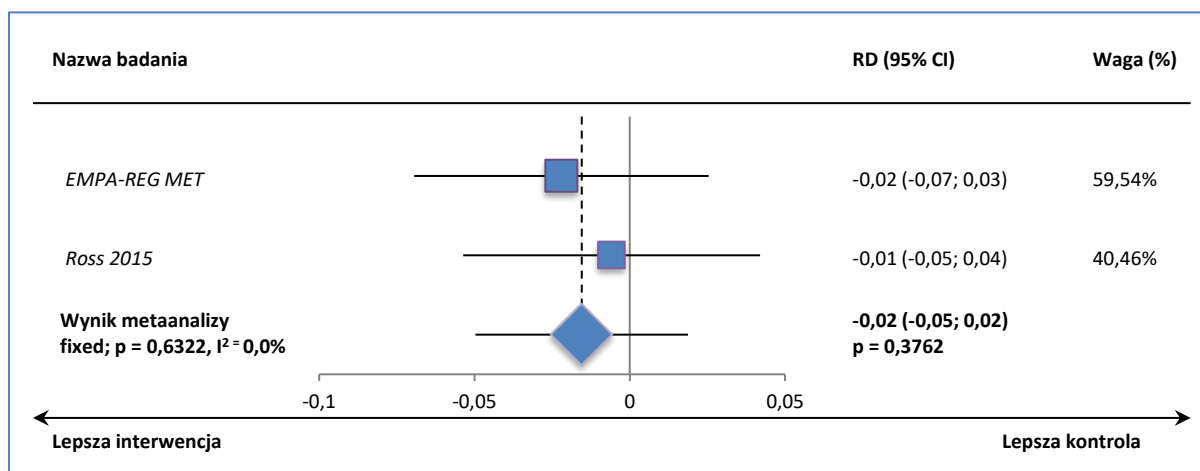
Wykres 78. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



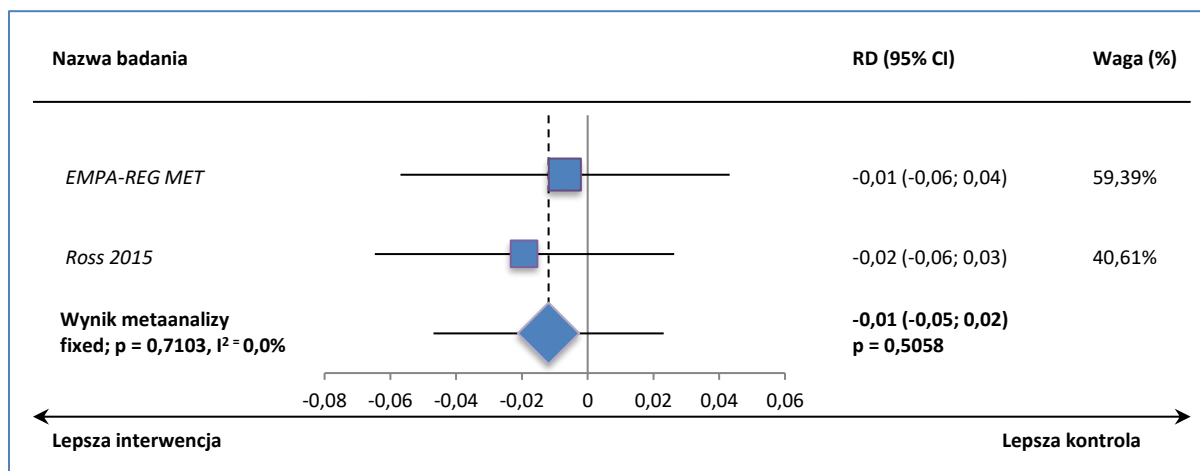
Wykres 79. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



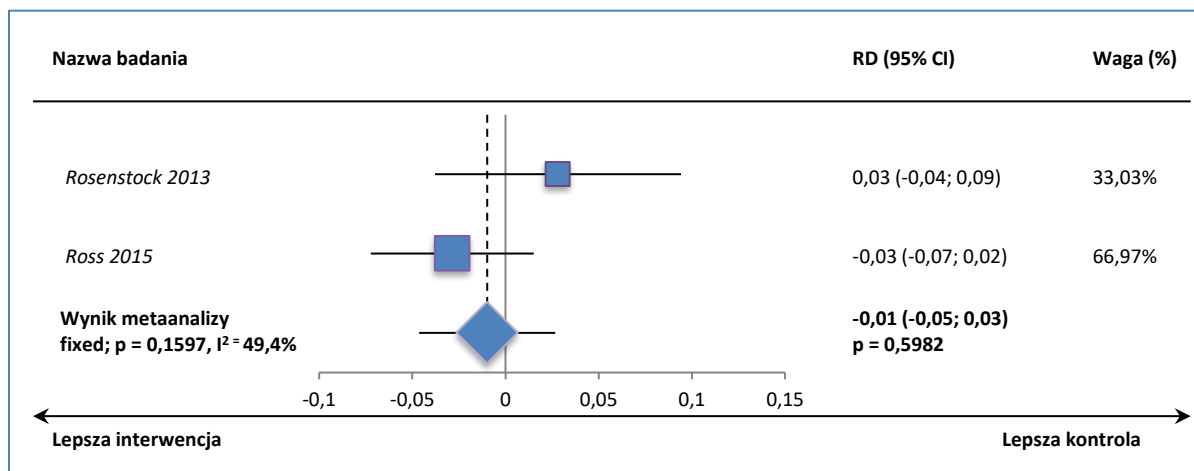
Wykres 80. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



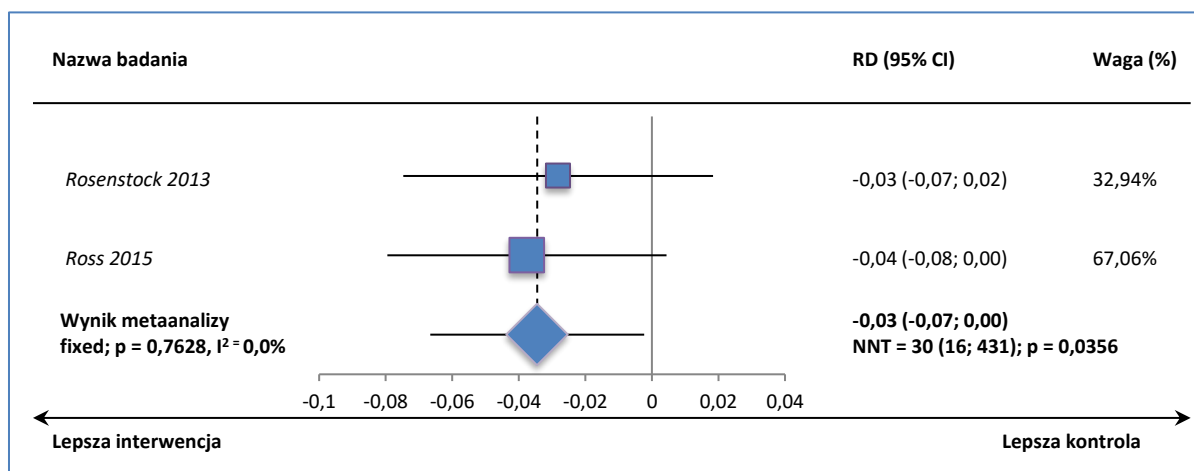
Wykres 81. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



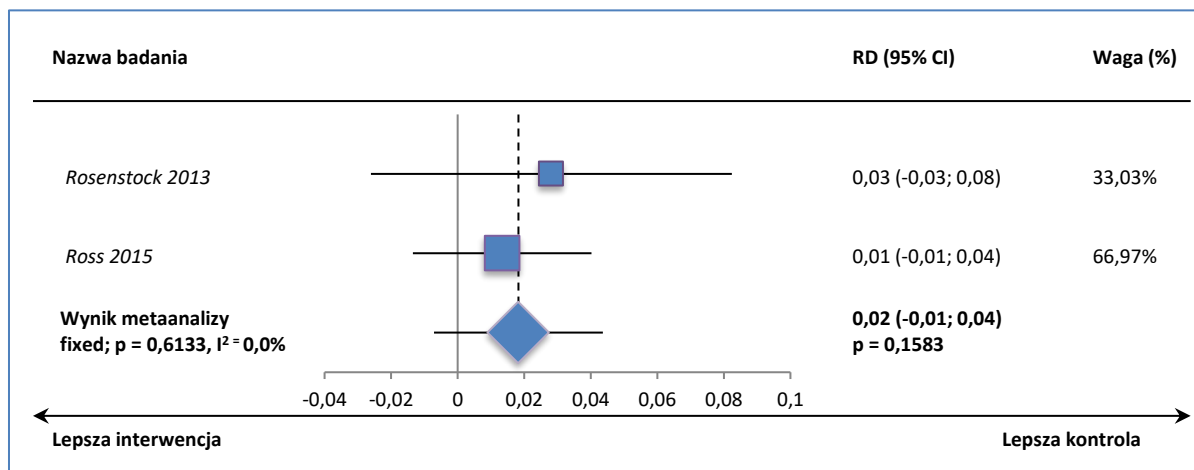
Wykres 82. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



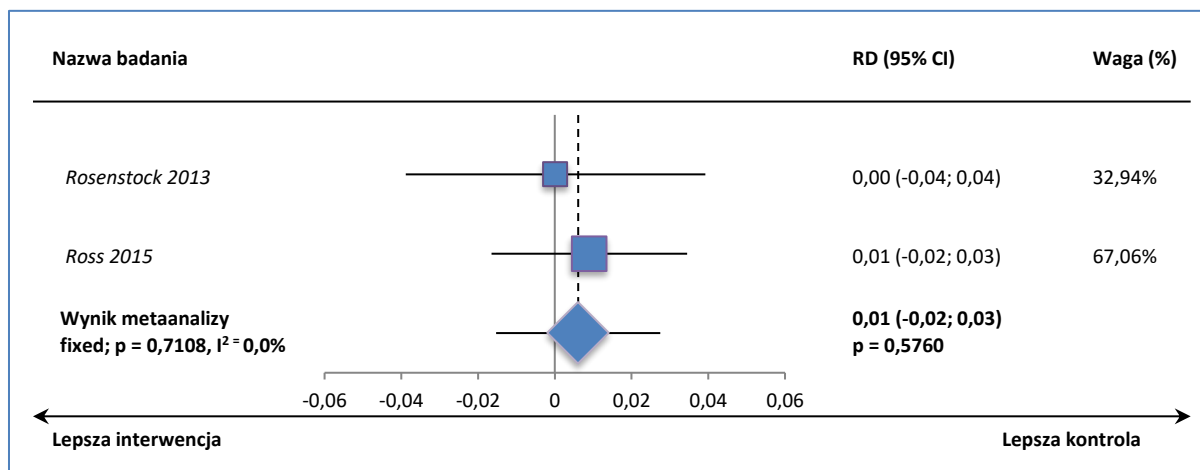
Wykres 83. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



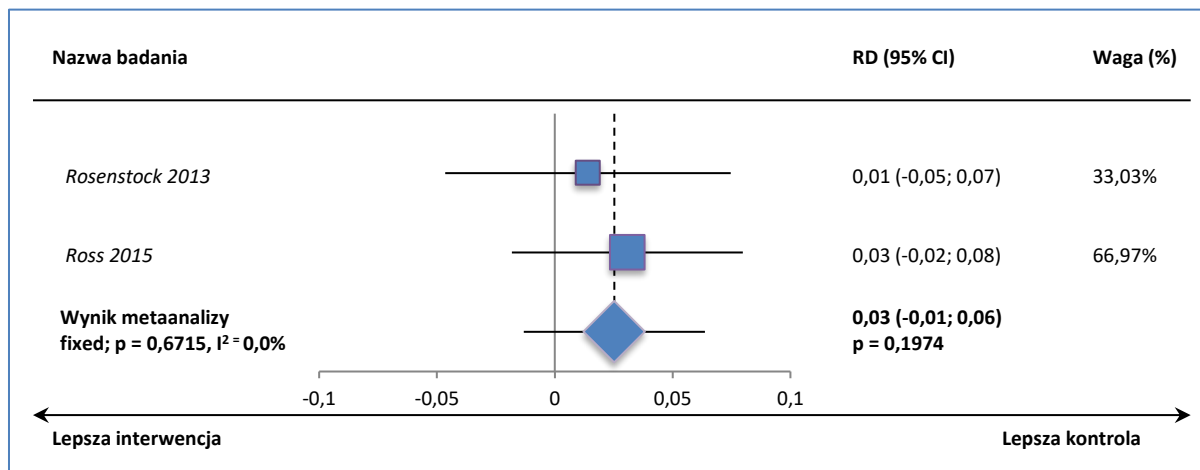
Wykres 84. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



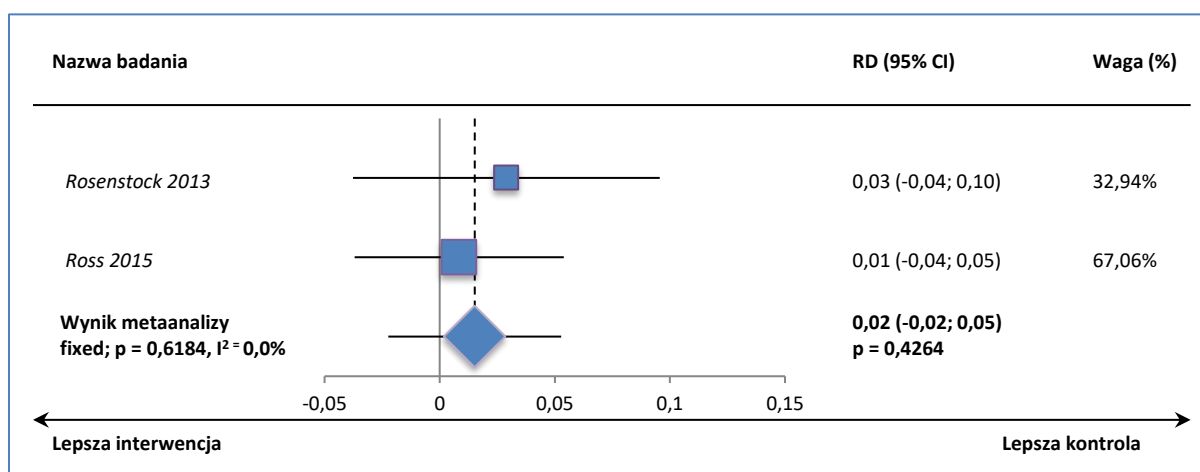
Wykres 85. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia częstomoczku; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



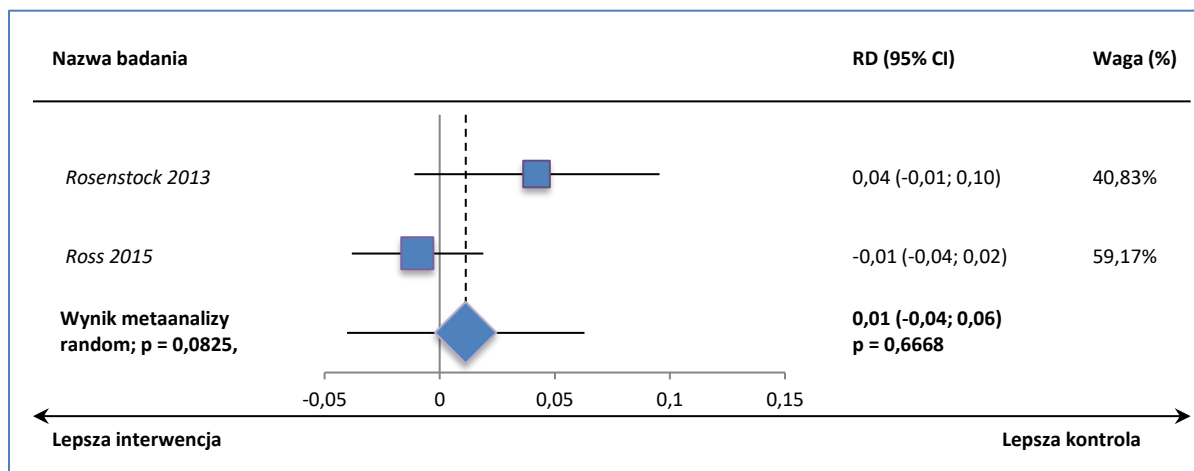
Wykres 86. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń dróg moczowych; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



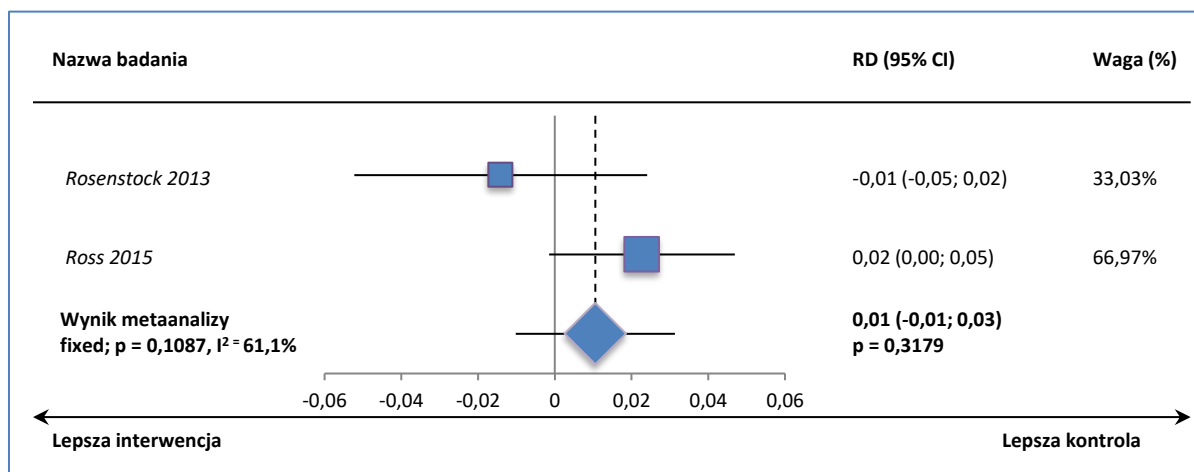
Wykres 87. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń dróg moczowych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



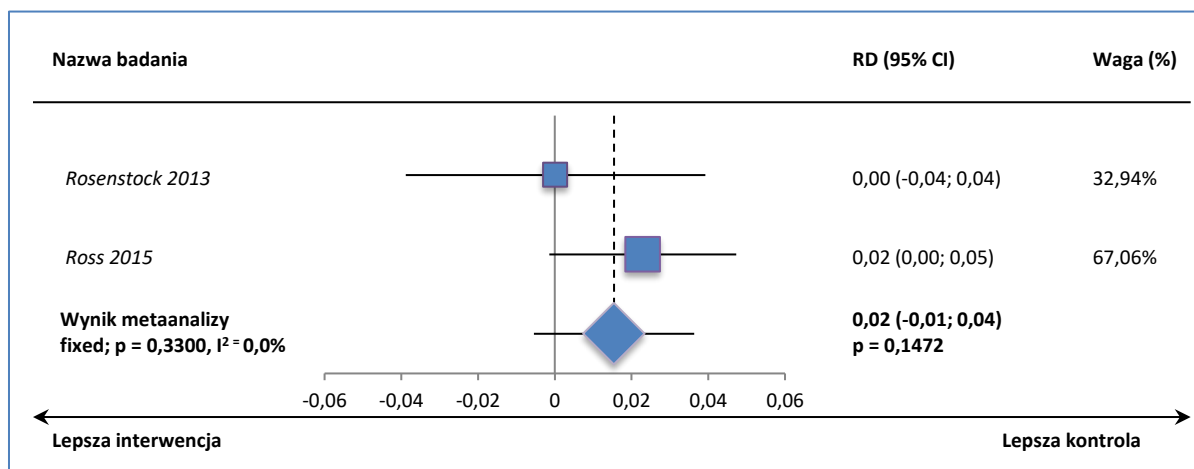
Wykres 88. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



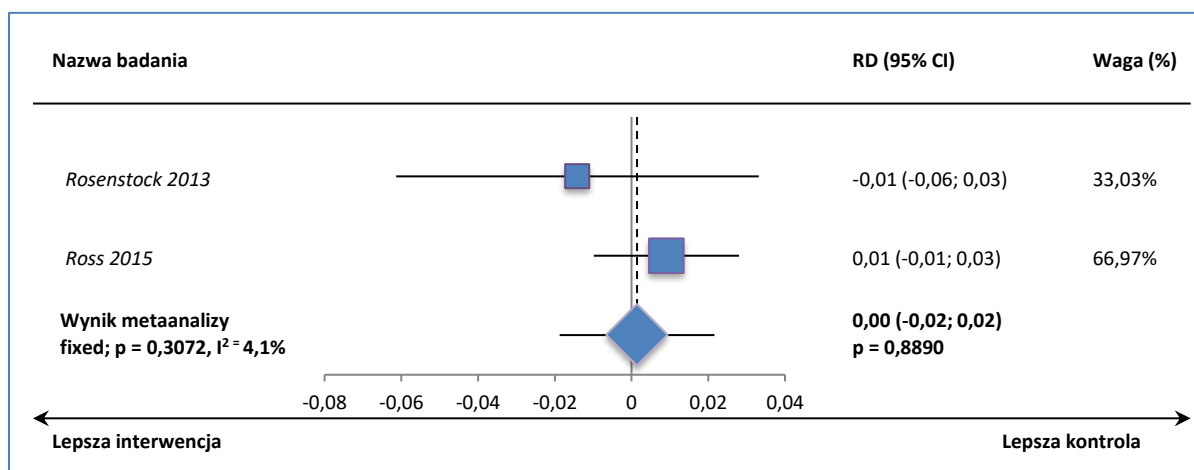
Wykres 89. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu pleców; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



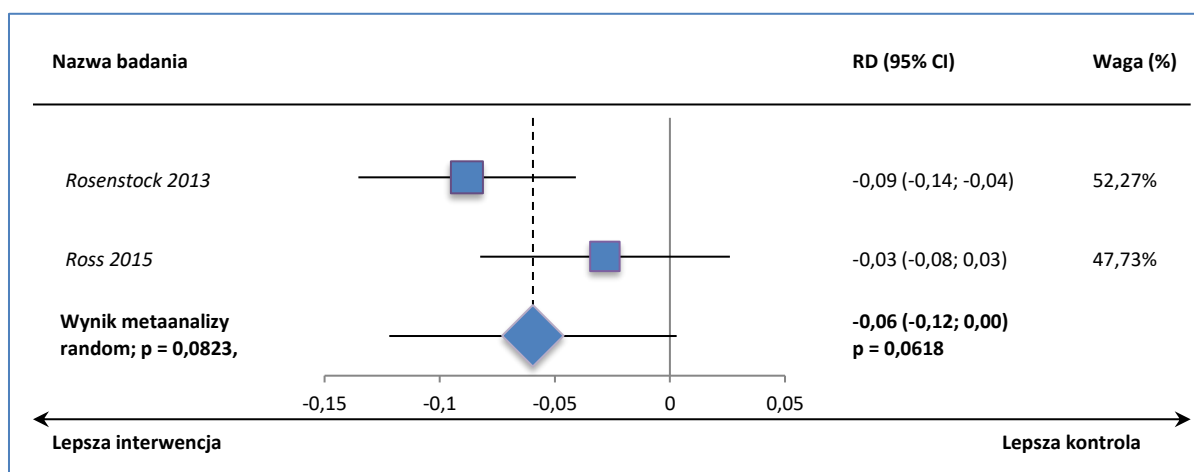
Wykres 90. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu pleców; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



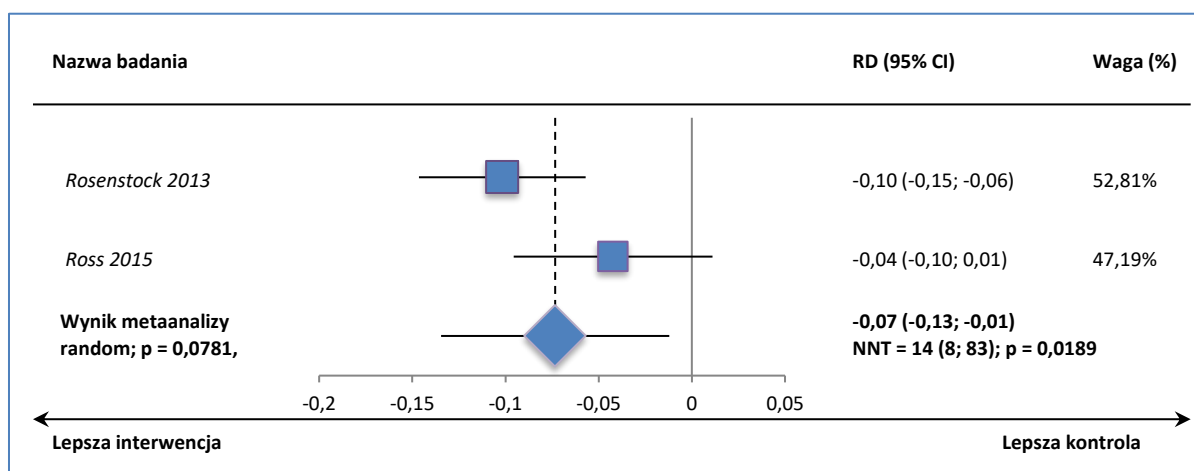
Wykres 91. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia niestrawności; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



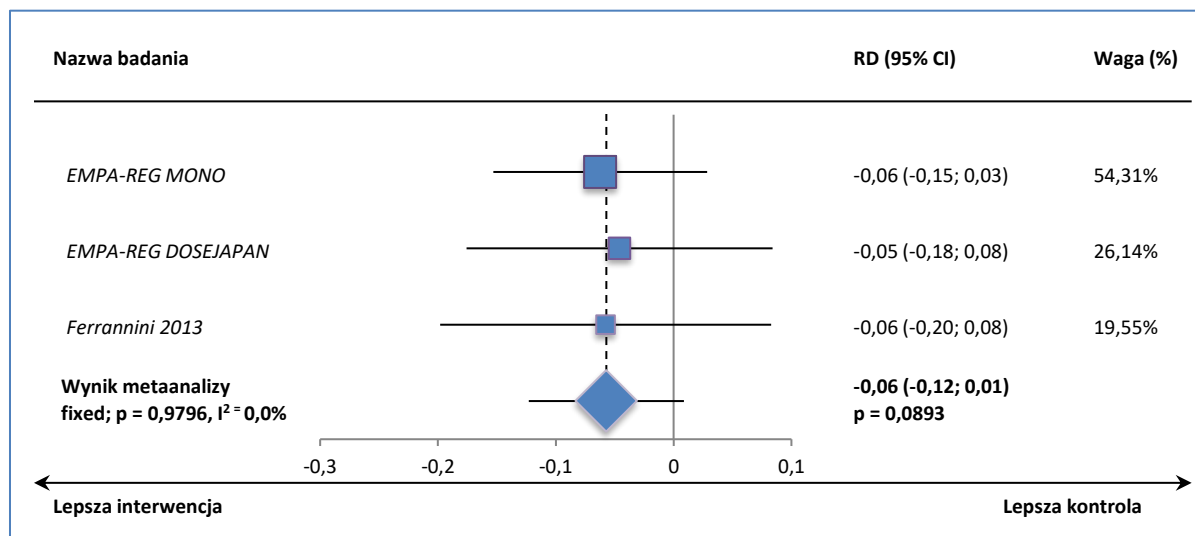
Wykres 92. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hiperglikemii; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).



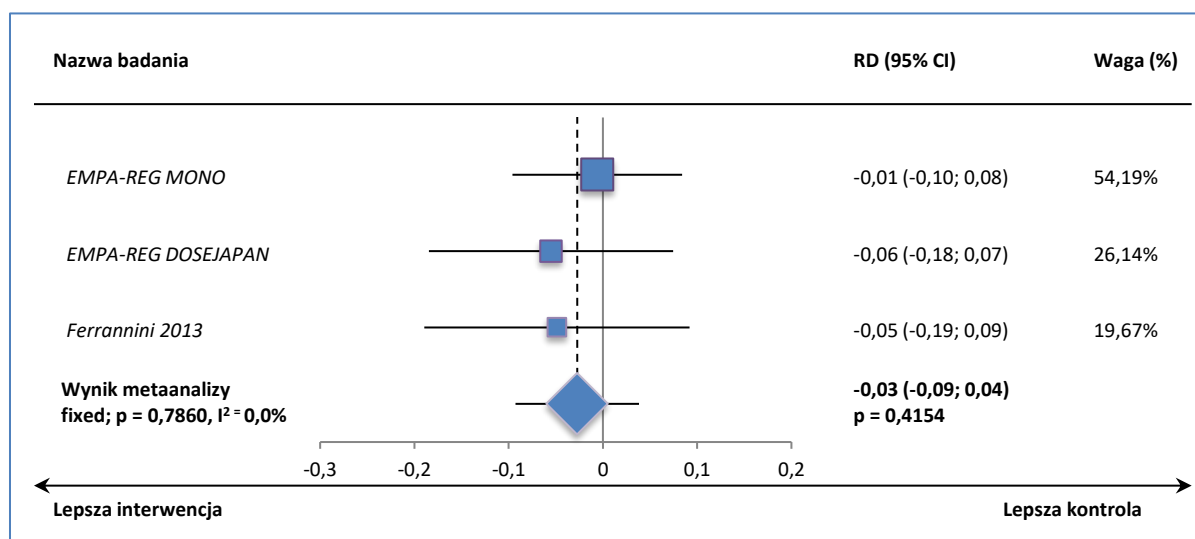
Wykres 93. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hiperglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).



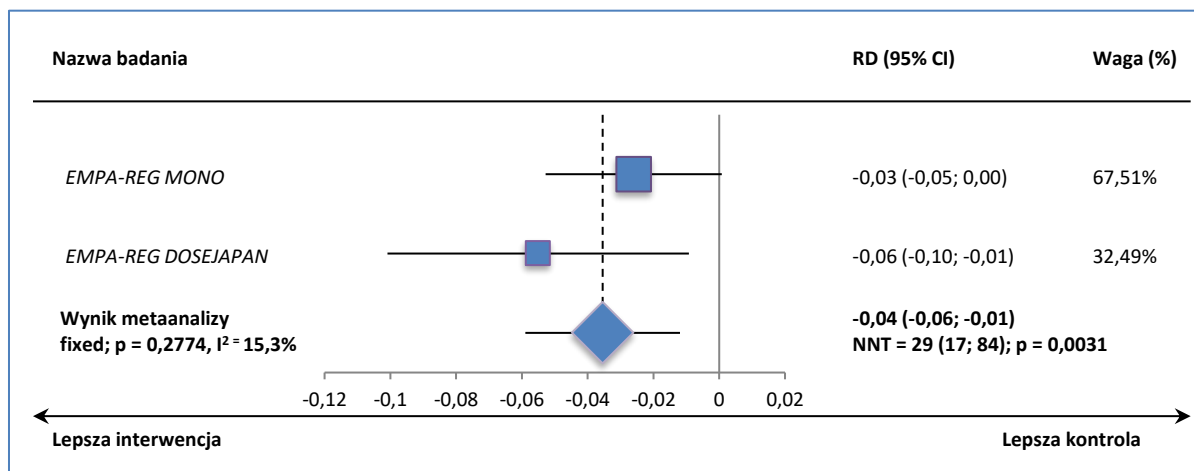
Wykres 94. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



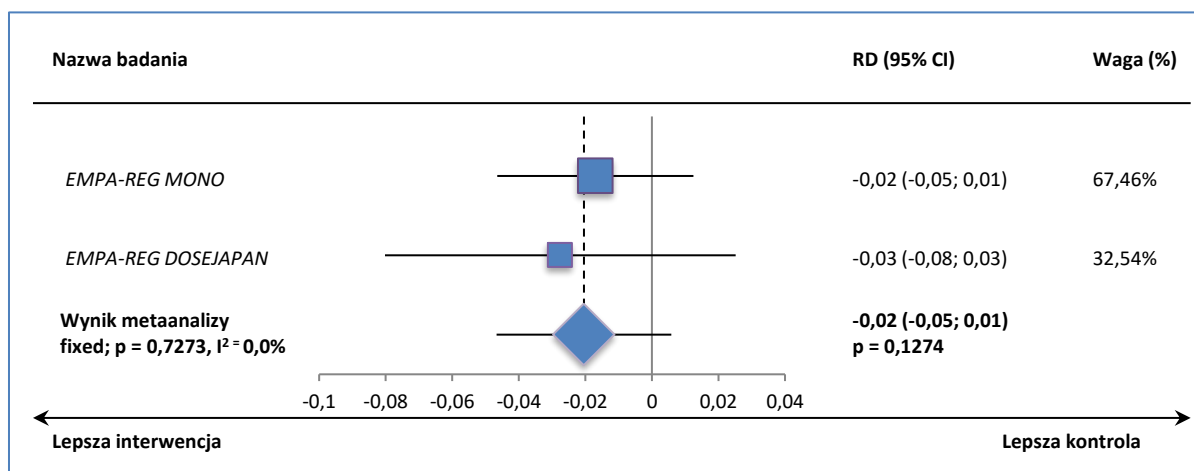
Wykres 95. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



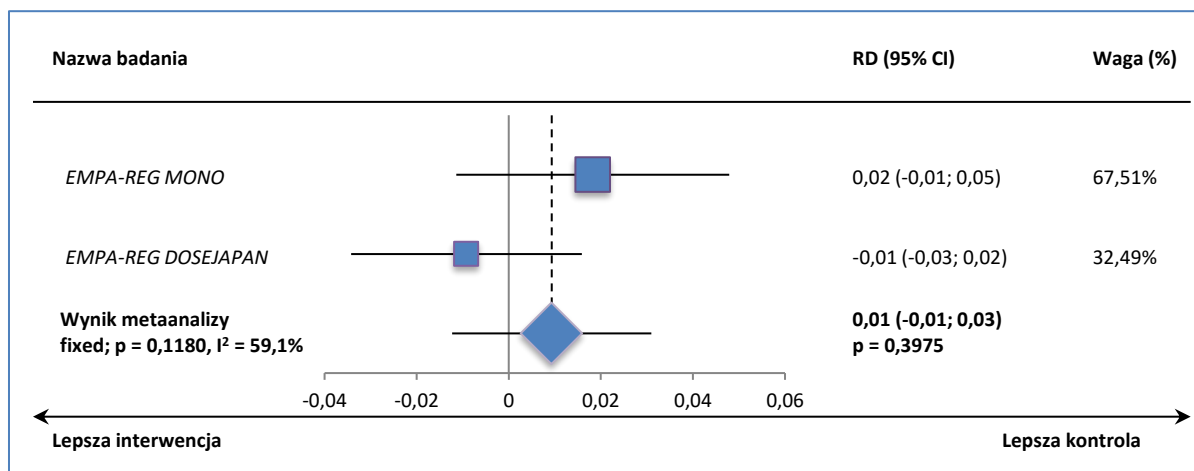
Wykres 96. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



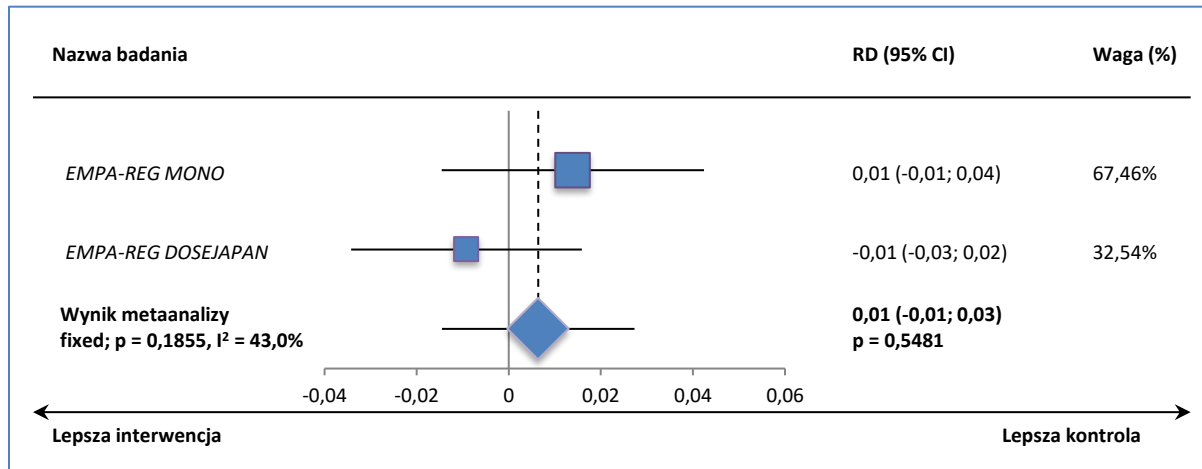
Wykres 97. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



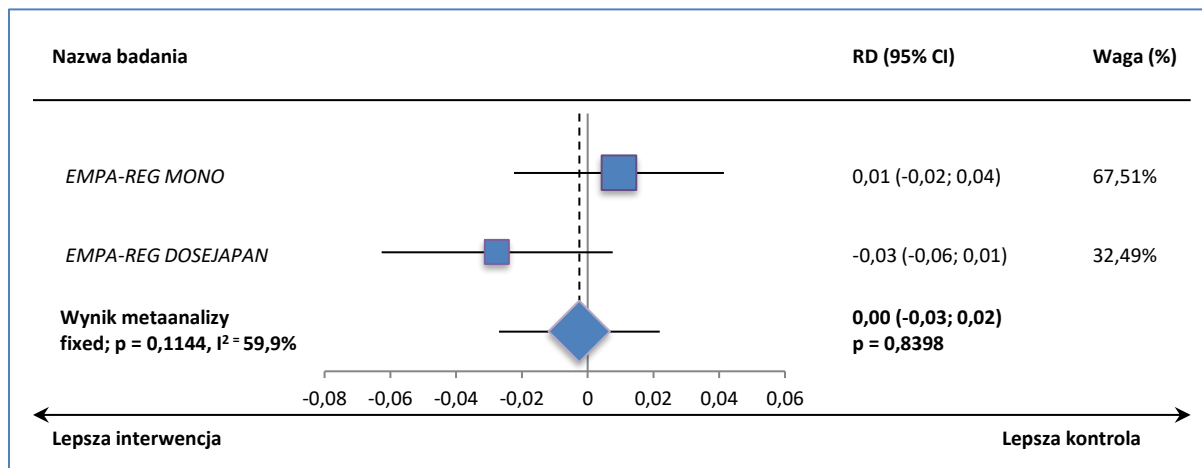
Wykres 98. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia poważnych AEs; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



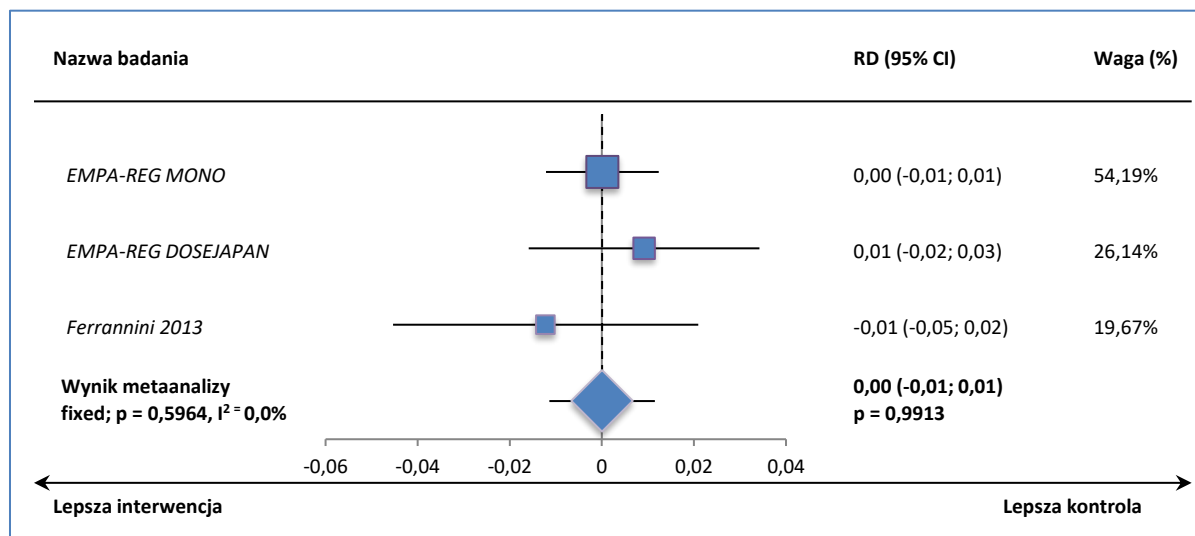
Wykres 99. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia poważnych AEs; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



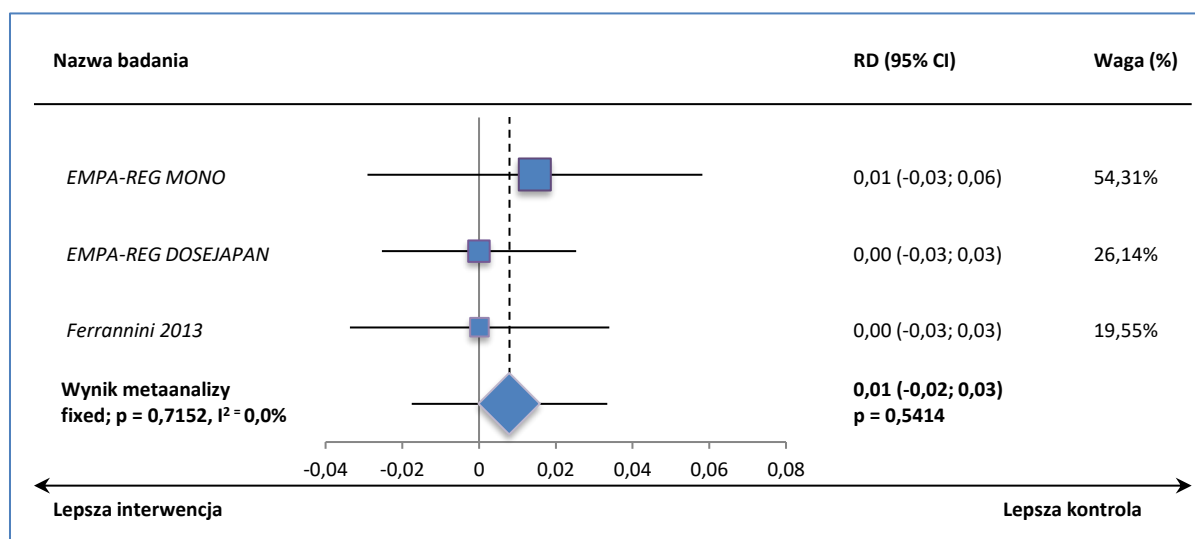
Wykres 100. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



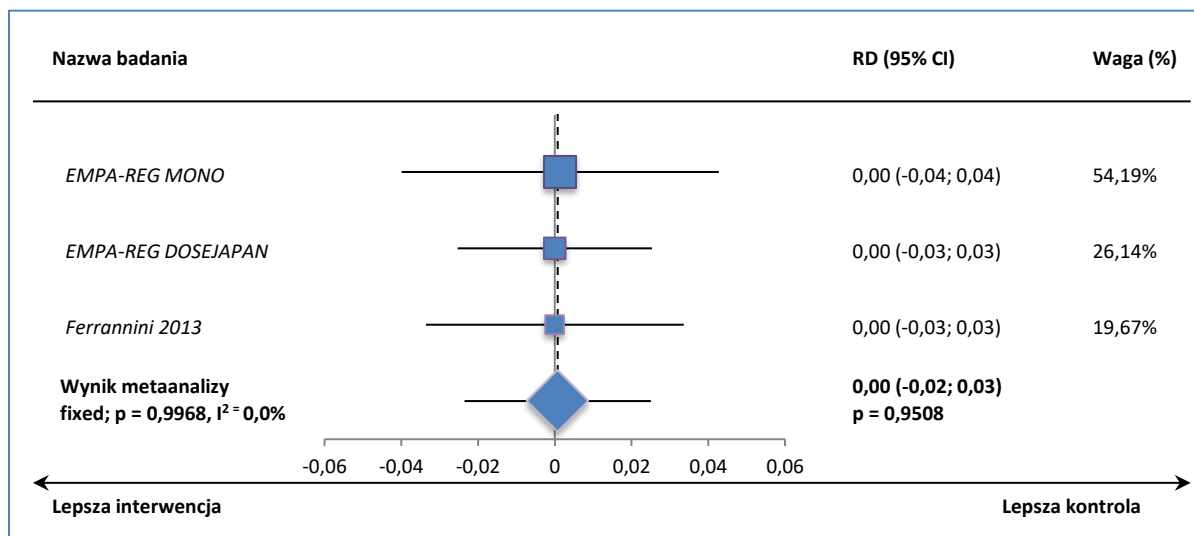
Wykres 105. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hipoglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



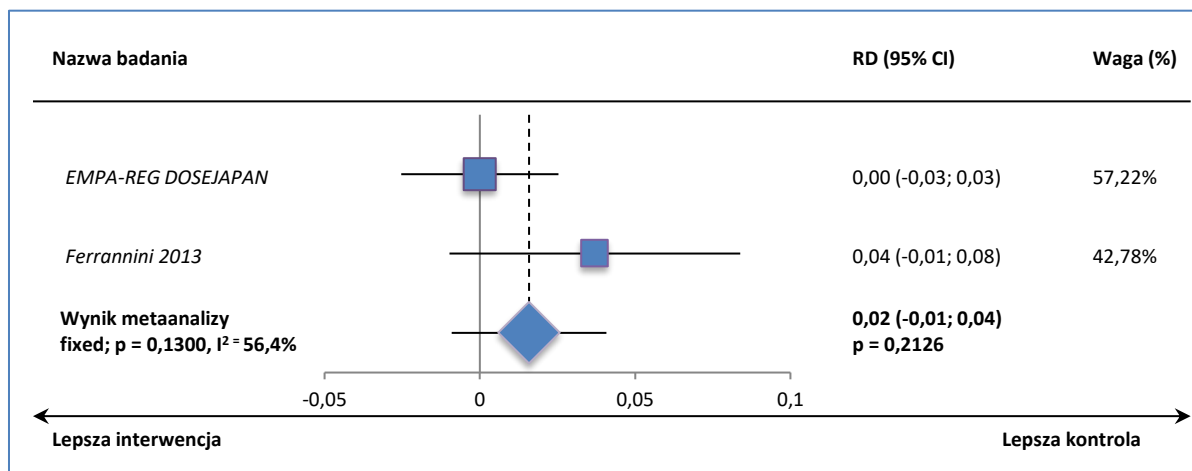
Wykres 106. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



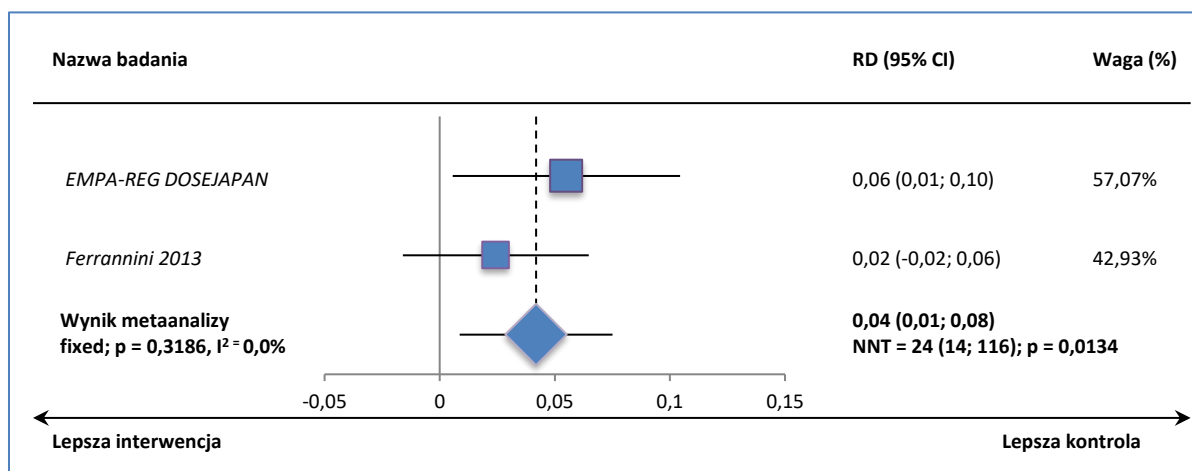
Wykres 107. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



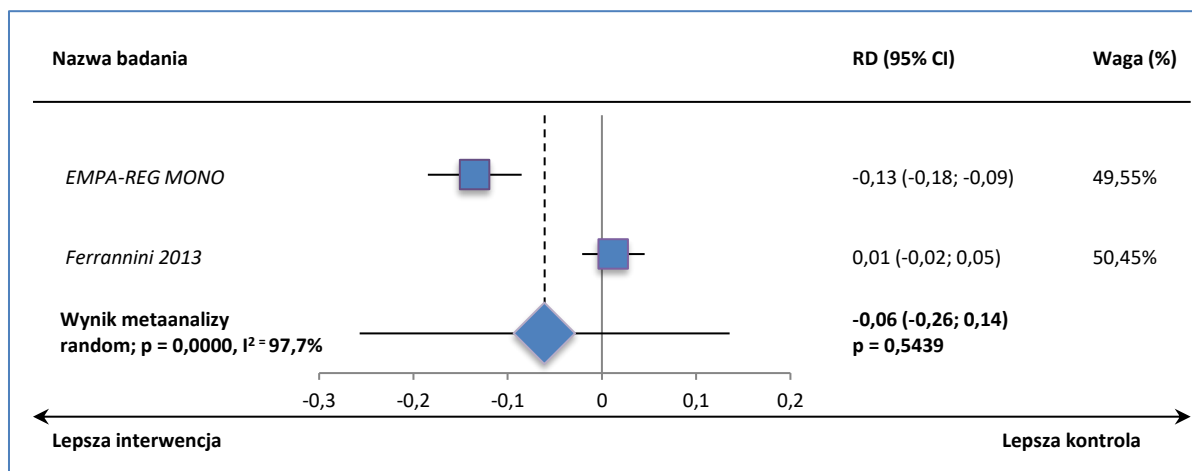
Wykres 112. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



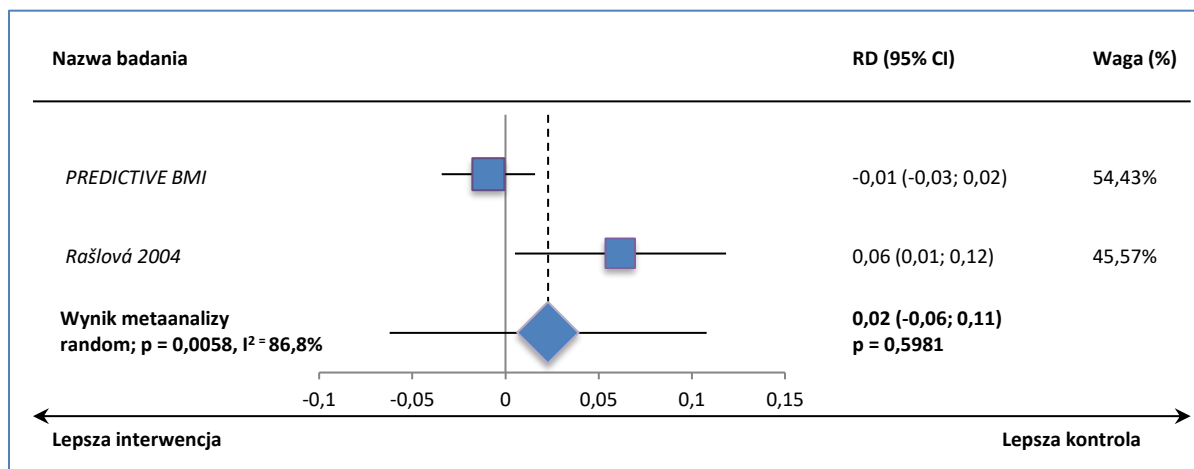
Wykres 113. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



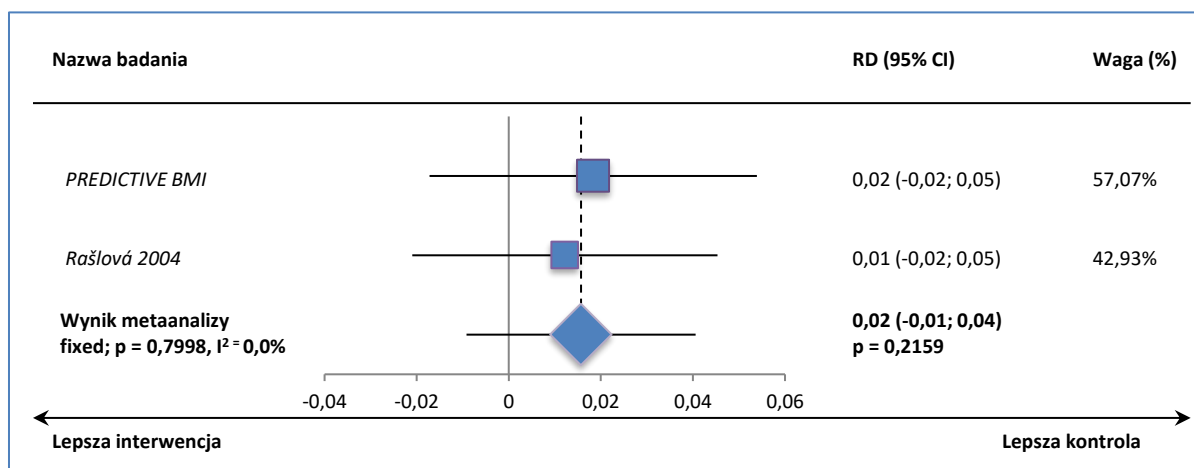
Wykres 114. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hiperglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



Wykres 115. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nadmiernego pragnienia; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).



Wykres 116. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nadmiernego pragnienia; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).



13.10. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[Redacted]	Opis badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> , wyniki, dyskusja, ograniczenia, ocena wiarygodności badań, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	Wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych, opis badań wtórnych, opis badań w toku, dodatkowe bezpieczeństwo na podstawie ChPL, URPL, EMA oraz FDA, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	Wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych, opis badań RCT włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	Charakterystyka pierwotnych badań RCT włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa
[Redacted]	bieżące konsultacje statystyczne

13.11. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.	29
Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.	29
Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.	29
Tabela 4. Schemat PICOS.	29
Tabela 5. Przeglądy systematyczne oceniające wpływ empagliflozyny na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.	36
Tabela 6. Przeglądy systematyczne uwzględnione w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa empagliflozyny.	41
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania z randomizacją EMPA-REG OUTCOME włączonego do oceny efektywności klinicznej.	55
Tabela 8. Wynik oceny jakości badania EMPA-REG OUTCOME w skali Jadad.	56
Tabela 9. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do oceny efektywności klinicznej przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.	57
Tabela 10. Przepływ i status dostępności wyników pacjentów w badaniu EMPA-REG OUTCOME*.	60
Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów do badania EMPA-REG OUTCOME.	63
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu EMPA-REG OUTCOME.	65
Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka chorych w badaniu EMPA-REG OUTCOME pod względem dotychczas stosowanego leczenia.	69
Tabela 14. Opis interwencji leczniczych stosowanych w badaniu EMPA-REG OUTCOME.	71
Tabela 15. Zasady wdrażania leczenia ratunkowego w badaniu EMPA-REG OUTCOME.	72
Tabela 16. Definicje i sposób oceny wyników w badaniu EMPA-REG OUTCOME.	74
Tabela 17. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu EMPA-REG OUTCOME w wyodrębnieniu analiz: głównej (mITT), w subpopulacji nieleczonych insuliną i z podziałem na dawki empagliflozyny.	79
Tabela 18. Przeciętny okres leczenia i obserwacji w badaniu EMPA-REG OUTCOME.	82
Tabela 19. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.	84
Tabela 20. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.	85
Tabela 21. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME. ...	85
Tabela 22. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA-10 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.	86
Tabela 23. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME. ...	87

Tabela 24. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA-25 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.....	87
Tabela 25. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.	89
Tabela 26. Zgony sercowo-naczyniowe w rozbiciu na kategorie; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.	92
Tabela 27. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.....	93
Tabela 28. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME. .	94
Tabela 29. Zgony sercowo-naczyniowe w rozbiciu na kategorie; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	96
Tabela 30. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.....	96
Tabela 31. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME. .	98
Tabela 32. Zgony sercowo-naczyniowe w rozbiciu na kategorie; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	99
Tabela 33. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-25 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.....	100
Tabela 34. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – pełna analiza subpopulacji dla punktu końcowego 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.....	102
Tabela 35. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – pełna analiza subpopulacji dla punktu końcowego zgon sercowo-naczyniowy; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.....	107
Tabela 36. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – analiza wrażliwości dla punktu końcowego 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	112
Tabela 37. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – analiza wrażliwości dla pozostałych zdarzeń sercowo-naczyniowych; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.....	113
Tabela 38. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.....	115
Tabela 39. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy – rozkład częstości zdarzeń wielokrotnych; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.	116
Tabela 40. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.....	118
Tabela 41. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.....	119
Tabela 42. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-10 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.....	120
Tabela 43. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.....	121

Tabela 44. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-25 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.....	122
Tabela 45. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.	124
Tabela 46. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.....	126
Tabela 47. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	127
Tabela 48. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.....	128
Tabela 49. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	128
Tabela 50. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA-25 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.....	129
Tabela 51. Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową (mITT); EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	130
Tabela 52. Zgony z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową w rozbiciu na kategorie; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.	130
Tabela 53. Hospitalizacja; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	131
Tabela 54. Hospitalizacja; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	132
Tabela 55. Hospitalizacja; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	132
Tabela 56. Średnie zawartości HbA _{1C} ; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	134
Tabela 57. Średnia zmiana zawartości HbA _{1C} ; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	134
Tabela 58. Średnia zmiana zawartości HbA _{1C} w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania insuliny; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.....	135
Tabela 59. Średnia zmiana zawartości HbA _{1C} ; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	136
Tabela 60. Średnia zmiana zawartości HbA _{1C} w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania insuliny; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.....	137
Tabela 61. Ordynacja dodatkowych leków hipoglikemizujących lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipoglikemizującej; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.....	138
Tabela 62. Ordynacja dodatkowych leków hipoglikemizujących lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipoglikemizującej; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.....	140
Tabela 63. Ordynacja dodatkowych leków hipoglikemizujących lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipoglikemizującej; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.....	141
Tabela 64. Średnia zmiana stężenia FPG; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME. ...	142
Tabela 65. Średnia zmiana stężenia FPG; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME. ...	143

Tabela 66. Średnia zmiana masy ciała; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	144
Tabela 67. Średnia zmiana masy ciała w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania insuliny; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	144
Tabela 68. Średnia zmiana wagi ciała; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	145
Tabela 69. Średnia zmiana masy ciała w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania insuliny; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	145
Tabela 70. Średnie zmiany wartości mierników otyłości i otłuszczenia ciała; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	146
Tabela 71. Średnie zmiany wartości mierników otyłości i otłuszczenia ciała; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	147
Tabela 72. Ordynacja dodatkowych leków hipotensyjnych; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.....	149
Tabela 73. Ordynacja dodatkowych leków hipolipemizujących; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	150
Tabela 74. Ordynacja dodatkowych leków przeciwzakrzepowych; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	152
Tabela 75. Średnia zmiana eGFR (CKD-EPI); EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	153
Tabela 76. Średnia zmiana eGFR (CKD-EPI); EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	154
Tabela 77. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME.	157
Tabela 78. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.	161
Tabela 79. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	162
Tabela 80. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA-10 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.	166
Tabela 81. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	166
Tabela 82. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA-25 vs STD+PBO (subpopulacja chorych nieleczonych insuliną); badanie EMPA-REG OUTCOME.	170
Tabela 83. Średnie zmian parametrów laboratoryjnych względem poziomu wyjściowego; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	171
Tabela 84. Średnie zmian parametrów laboratoryjnych względem poziomu wyjściowego; EMPA-25 vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.	172
Tabela 85. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.	175

Tabela 86. Wynik oceny jakości badań RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.	176
Tabela 87. Ocena jakości badań włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.....	178
Tabela 88. Przepływ chorych w badaniach RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.	181
Tabela 89. Kryteria selekcji chorych w badaniach RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.....	183
Tabela 90. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.	188
Tabela 91. Opis interwencji stosowanej w badaniach RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.....	190
Tabela 92. Definicja populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa w badaniach RCT włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.	192
Tabela 93. Ocena bezpieczeństwa; badanie EMPA-REG METSU.	194
Tabela 94. Przynajmniej jedno AE; badania EMPA-REG MET, Rosenstock 2013 i Ross 2015.	199
Tabela 95. AEs prowadzące do przerwania leczenia; badania EMPA-REG MET, Rosenstock 2013 i Ross 2015.....	200
Tabela 96. Ciężkie AEs; badania EMPA-REG MET, Rosenstock 2013 i Ross 2015.	202
Tabela 97. AEs związane z leczeniem; badania EMPA-REG MET i Ross 2015.	203
Tabela 98. Hipoglikemia; badania EMPA-REG MET, Rosenstock 2013 i Ross 2015.	205
Tabela 99. Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych; badania EMPA-REG MET, Rosenstock 2013 i Ross 2015.....	206
Tabela 100. Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych; badania EMPA-REG MET, Rosenstock 2013 i Ross 2015.	209
Tabela 101. Zapalenie śluzówki nosa i gardła; badania EMPA-REG MET i Ross 2015.....	211
Tabela 102. Nadciśnienie; badania Rosenstock 2013 i Ross 2015.	212
Tabela 103. Częstomocz; badania Rosenstock 2013 i Ross 2015.....	213
Tabela 104. Zakażenia dróg moczowych; badania Rosenstock 2013 i Ross 2015.....	215
Tabela 105. Zawroty głowy; badania Rosenstock 2013 i Ross 2015.	216
Tabela 106. Ból pleców; badania Rosenstock 2013 i Ross 2015.	217
Tabela 107. Niestrawność; badania Rosenstock 2013 i Ross 2015.	218
Tabela 108. Hiperglikemia; badania EMPA-REG MET i Rosenstock 2013.	219
Tabela 109. Inne AEs; badania Rosenstock 2013 i Ross 2015.	220
Tabela 110. Ocena bezpieczeństwa; faza wydłużona badania EMPA-REG MET.....	222

Tabela 111. Ocena bezpieczeństwa; badanie EMPA-REG PIO.	226
Tabela 112. Ocena bezpieczeństwa; badanie Søfteland 2016.	231
Tabela 113. Przynajmniej jedno AE; badania EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013.	233
Tabela 114. AEs prowadzące do przerwania leczenia; badania EMPA-REG MONO i EMPA-REG DOSEJAPAN.	234
Tabela 115. Poważne AEs; badania EMPA-REG MONO i EMPA-REG DOSEJAPAN.	236
Tabela 116. Ciężkie AEs; badania EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013.	237
Tabela 117. AEs związane z leczeniem; badania EMPA-REG MONO i EMPA-REG DOSEJAPAN.	239
Tabela 118. Hipoglikemia; badania EMPA-REG MONO i EMPA-REG DOSEJAPAN.	241
Tabela 119. Zdarzenia związane z zakażeniami dróg moczowych; badania EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013.	242
Tabela 120. Zdarzenia związane z zakażeniami narządów płciowych; badania EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013.	244
Tabela 121. Zapalenie śluzówki nosa i gardła; badania EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013.	247
Tabela 122. Częstomocz; badania EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013.	248
Tabela 123. Hiperglikemia; badania EMPA-REG MONO i Ferrannini 2013.	249
Tabela 124. Nadmierne pragnienie; badania EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013.	250
Tabela 125. Inne AEs; badania EMPA-REG MONO, EMPA-REG DOSEJAPAN i Ferrannini 2013.	252
Tabela 126. Ocena bezpieczeństwa; faza wydłużona badania EMPA-REG MONO.	254
Tabela 127. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo (na podstawie ChPL Jardiance 2017).	257
Tabela 128. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny.	264
Tabela 129. Skrócowa charakterystyka włączonych badań.	288
Tabela 130. Zestawienie głównych wyników badania EMPA-REG OUTCOME.	297
Tabela 131. Zestawienie głównych wyników poszerzonej porównawczej oceny bezpieczeństwa. ...	305
Tabela 132. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	333
Tabela 133. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	333
<i>Tabela 134. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.</i>	334
Tabela 135. Ocena przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR.	336
Tabela 136. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.	351
Tabela 137. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.	351

Tabela 138. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.	351
Tabela 139. Charakterystyka badania EMPA-REG OUTCOME.....	352
Tabela 140. Charakterystyka (critical appraisal) badania EMPA-REG METSU (Häring 2013, Häring 2015).....	355
Tabela 141. Charakterystyka (critical appraisal) badania EMPA-REG PIO (Kovacs 2014, Kovacs 2015).	359
Tabela 142. Charakterystyka (critical appraisal) badania EMPA-REG MET (Häring 2014, Merker 2015).	364
Tabela 143. Charakterystyka (critical appraisal) badania Rosenstock 2013.	368
Tabela 144. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ross 2015.	371
Tabela 145. Charakterystyka (critical appraisal) badania EMPA-REG MONO (Roden 2013, Roden 2015).....	374
Tabela 146. Charakterystyka (critical appraisal) badania Søfteland 2016.	378
Tabela 147. Charakterystyka (critical appraisal) badania EMPA-REG DOSEJAPAN (Kadowaki 2014).	381
Tabela 148. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ferrannini 2013.	384
Tabela 149. Wyniki oceny jakości analizowanych badań RCT z zastosowaniem narzędzia „tool for assessing risk of bias” Cochrane Collaboration.	388

13.12. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	52
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do oceny efektywności klinicznej.....	60
Wykres 3. Analiza subpopulacji dla 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME..	106
Wykres 4. Analiza subpopulacji dla zgonu CV; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME..	111
Wykres 5. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa empagliflozyny (10 lub 25 mg) vs placebo.	180
Wykres 6. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	200
Wykres 7. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	200
Wykres 8. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	201
Wykres 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	202
Wykres 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	203
Wykres 11. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	203
Wykres 12. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	204
Wykres 13. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	205
Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipoglikemii; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	206
Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipoglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	206
Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	208
Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	208
Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	210
Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	210
Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	211
Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	212

Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nadciśnienia; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	213
Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nadciśnienia; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	213
Wykres 24. Metaanaliza ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	214
Wykres 25. Metaanaliza ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	214
Wykres 26. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażeń dróg moczowych; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	215
Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażeń dróg moczowych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	216
Wykres 28. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	217
Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu pleców; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	218
Wykres 30. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu pleców; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	218
Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niestrawności; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	219
Wykres 32. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hiperglikemii; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	220
Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hiperglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	220
Wykres 34. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	234
Wykres 35. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	234
Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	235
Wykres 37. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	236
Wykres 38. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych AEs; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	237
Wykres 39. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	237
Wykres 40. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	238
Wykres 41. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	238
Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	240
Wykres 43. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	240
Wykres 44. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipoglikemii; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	241
Wykres 45. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipoglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	242
Wykres 46. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	243

Wykres 47. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).....	244
Wykres 48. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).....	246
Wykres 49. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).....	246
Wykres 50. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).....	247
Wykres 51. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).....	248
Wykres 52. Metaanaliza ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).....	249
Wykres 53. Metaanaliza ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).....	249
Wykres 54. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hiperglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).....	250
Wykres 55. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nadmiernego pragnienia; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).....	251
Wykres 56. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nadmiernego pragnienia; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).....	251
Wykres 57. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: zgon (śmiertelność całkowita).....	268
Wykres 58. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: 3P-MACE.....	270
Wykres 59. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: 4P-MACE.....	271
Wykres 60. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: zgon sercowo-naczyniowy... ..	271
Wykres 61. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: zawał serca ogółem.....	272
Wykres 62. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: udar mózgu ogółem.....	272
Wykres 63. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo naczyniowy.....	275
Wykres 64. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: hospitalizacja z powodu niewydolności serca.....	276
Wykres 65. Podsumowanie wyników badania EMPA-REG OUTCOME: nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii.....	278
Wykres 66. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	390
Wykres 67. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	390
Wykres 68. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	391

Wykres 69. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	391
Wykres 70. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	392
Wykres 71. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	392
Wykres 72. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	393
Wykres 73. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	393
Wykres 74. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hipoglikemii; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	393
Wykres 75. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hipoglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	394
Wykres 76. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	394
Wykres 77. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	395
Wykres 78. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	395
Wykres 79. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	396
Wykres 80. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	396
Wykres 81. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	396
Wykres 82. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	397
Wykres 83. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	397
Wykres 84. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	397
Wykres 85. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	398
Wykres 86. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń dróg moczowych; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	398
Wykres 87. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń dróg moczowych; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	398
Wykres 88. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).....	399
Wykres 89. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu pleców; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	399

Wykres 90. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu pleców; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	399
Wykres 91. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia niestrawności; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	400
Wykres 92. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hiperglikemii; EMPA 10 mg vs PBO (+ MET[IR]).	400
Wykres 93. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hiperglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (+ MET[IR]).	400
Wykres 94. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	401
Wykres 95. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	401
Wykres 96. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	402
Wykres 97. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	402
Wykres 98. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia poważnych AEs; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	402
Wykres 99. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia poważnych AEs; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	403
Wykres 100. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	403
Wykres 101. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich AEs; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	404
Wykres 102. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	404
Wykres 103. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	405
Wykres 104. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hipoglikemii; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	405
Wykres 105. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hipoglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	406
Wykres 106. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	406
Wykres 107. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	407
Wykres 108. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	408

Wykres 109. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zakażeniami narządów płciowych; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).....	408
Wykres 110. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).....	409
Wykres 111. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).....	409
Wykres 112. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	410
Wykres 113. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia częstomoczu; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	410
Wykres 114. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia hiperglikemii; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	410
Wykres 115. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nadmiernego pragnienia; EMPA 10 mg vs PBO (monoterapia).	411
Wykres 116. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nadmiernego pragnienia; EMPA 25 mg vs PBO (monoterapia).	411