

AESTIMO

Analiza Kliniczna

Jardiance[®] (empagliflozyna)

w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca
u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową

Wersja 1.0
Kraków 2021

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]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

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

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 17 września 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	10
ANALIZA KLINICZNA	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Metodyka	16
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	16
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	16
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	17
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	18
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	20
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	20
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	20
2.2 Ocena bezpieczeństwa	20
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	21
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	21
2.5 Analiza statystyczna.....	21
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	23
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	34
5 EMPA+SoC vs placebo+SoC – badanie <i>EMPEROR-Reduced</i>	37
5.1 Opis metodyki włączonych badań	37
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	42
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	42
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	45
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	47
5.4 Skuteczność kliniczna.....	49
5.4.1 Hospitalizacja z powodu HF (HHF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD) – pierwszorzędowy punkt końcowy (HHF/CVD).....	52
5.4.1.1 HHF/CVD – analiza w podgrupach	53
5.4.1.2 HHF/CVD – poszerzona analiza w podgrupach względem regionu geograficznego i rasy/pochodzenia etnicznego	57
5.4.1.3 CVD – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC	61

5.4.2	Dodatkowe złożone punkty końcowe oceniane w badaniu	62
5.4.2.1	Hospitalizacja lub zgon (bez względu na przyczynę).....	62
5.4.2.2	Zgon lub hospitalizacja lub wizyta +/- inne zdarzenie związane z pogorszeniem HF ...	63
5.4.2.3	Zgon bez względu na przyczynę, hospitalizacja z powodu HF lub wizyta na izbie przyjęć lub SOR z powodu HF – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC	64
5.4.3	Szczegółowa ocena hospitalizacji	65
5.4.3.1	Hospitalizacje z powodu HF.....	66
5.4.3.1.1	Czas do pierwszej hospitalizacji	66
5.4.3.1.1.1	Analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC	67
5.4.3.1.2	Całkowita (pierwsza i kolejne) liczba hospitalizacji	68
5.4.3.1.2.1	Analiza w podgrupach	69
5.4.3.1.3	Czas trwania hospitalizacji związanej z HF	73
5.4.3.2	Hospitalizacje z powodu CV	73
5.4.3.3	Hospitalizacje bez względu na przyczynę.....	73
5.4.4	Zgon bez względu na przyczynę	74
5.4.4.1	Analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC	75
5.4.5	Wizyta na izbie przyjęć lub SOR.....	76
5.4.6	Intensyfikacja leczenia diuretykami.....	76
5.4.7	Zmiana klasy NYHA.....	77
5.4.7.1	Analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC	78
5.4.8	Zdarzenia sercowo-naczyniowe inne niż HF	79
5.4.9	Pogorszenie czynności nerek.....	80
5.4.9.1	Analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC	81
5.4.1	Zmiana wartości eGFR.....	82
5.4.1.1	Analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC	82
5.4.1	Nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym	83
5.4.2	Jakość życia i objawy choroby	84
5.4.2.1	Istotna klinicznie poprawa wyniku w KCCQ.....	85
5.4.2.2	Istotne klinicznie pogorszenie wyniku w KCCQ.....	86
5.4.2.3	Średnia zmiana wyniku w KCCQ.....	87
5.4.2.4	Analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC	88
5.5	Bezpieczeństwo	90

6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	93
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	99
8	Badania w toku.....	101
9	Wyniki.....	103
10	Dyskusja.....	107
11	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	113
12	Wnioski końcowe.....	115
13	Załączniki.....	116
13.1	Dodatkowe dowody naukowe.....	116
13.1.1	EMPERIAL-Reduced.....	116
13.1.2	SUGAR-DM-HF.....	118
13.1.3	Empire HF Exercise.....	119
13.1.4	Dziewięćka 2020.....	121
13.2	Szczegółowe wyniki oceny RoB2 badania EMPEROR-Reduced.....	123
13.3	Analizy wyników badania EMPEROR-Reduced w dodatkowych podgrupach.....	127
13.3.1	Podgrupy wyróżnione względem obecności obciążenia objętościowego (<i>volume overload</i>)	127
13.3.2	Podgrupy wyróżnione względem wyjściowego stężenia wysoce czułej troponiny T (hsTnT)	129
13.3.3	Podgrupy wyróżnione względem obecności przewlekłej niewydolności nerek (CDK) ..	131
13.3.4	Podgrupy wyróżnione względem obecności cukrzycy.....	133
13.3.5	Podgrupy wyróżnione względem wyjściowego stosowania MRA (antagonisty receptora mineralokortykoidowego).....	135
13.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	137
13.4.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2).....	137
13.4.2	Skala Jadad.....	141
13.4.3	Skala AMSTAR 2.....	142
13.4.4	Skala KCCQ.....	149
13.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą.....	150
13.6	Publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych.....	154
13.7	Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia.....	155

13.8	Przeglądy systematyczne włączone do przeglądu badań wtórnych	161
13.9	Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia.....	161
13.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	167
13.11	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	168
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	173
	Spis Tabel.....	174
	Spis Wykresów.....	178
	Piśmiennictwo	179

Wykaz skrótów

ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AEs	Zdarzenia 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
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagonisty receptora angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>)
ARNi	Antagonisty receptora typu I dla angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (z ang. <i>Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors</i>)
ARR	Bezwzględny stosunek częstości (z ang. <i>Absolute Rate Ratio</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
bd.	Brak danych
BMI	Indeks masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
BNP	Peptyd natriuretyczny typu B (z ang. <i>B-type Natriuretic Peptide</i>)
CABG	Zabieg pomostowania tętnic wieńcowych (z ang. <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>)
CDK	Przewlekła niewydolność nerek (z ang. <i>chronic kidney disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CV	Sercowo-naczyniowe
CVD	Przyczyna sercowo-naczyniowa
DM	Cukrzyca (z ang. <i>diabetes mellitus</i>)
DPP	Inhibitor dipeptydylopeptydazy (z ang. <i>Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase</i>)
DPP-4	Inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (z ang. <i>Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase 4</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
eGFR	Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej, 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>)
GLP	Peptyd glukagonopodobny (z ang. <i>Glucagon-Like Peptide 1</i>)
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości (z ang. <i>High-Density Lipoprotein</i>)
HF	Przewlekła niewydolność serca (z ang. <i>Heart Failure</i>)

HFmrEF	Niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>Heart Failure with mid-range Ejection Fraction</i>)
HFpEF	Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>Heart Failure with preserved Ejection Fraction</i>)
HFrEF	Niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>Heart Failure with reduced Ejection Fraction</i>)
HHF	Hospitalizacja z powodu HF
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
LDL	Lipoproteina o niskiej gęstości (z ang. <i>Low-Density Lipoprotein</i>)
LVAD	Systemy wspomagania lewokomorowego (z ang. <i>Left Ventricular Assist Device</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>)
LVGLS	Globalne odkształcenie podłużne lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Global Longitudinal Strain</i>)
MCID	Minimalna klinicznie istotna różnica (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MDI	Metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (z ang. <i>Multiple Daily Injections</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRA	Antagonista receptora mineralokortykoidowego
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieosiągalne do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
nd.	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</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>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
NT-pro-BNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (z ang. <i>N-terminal pro B-type Natriuretic Peptide</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

OIOM	Oddział intensywnej opieki medycznej
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
PCWP	Ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (z ang. <i>Pulmonary Capillary Wedge Pressure</i>)
Per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PRO	Punkty końcowe oceniane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSA	Antygen swoisty dla stercza (z ang. <i>Prostate Specific Antygen</i>)
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 (z ang. <i>Risk Difference</i>)
ROB	Ryzyko błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
RWE	Rzeczywista praktyka kliniczna (z ang. <i>Real-World Evidence</i>)
SBP	Ciśnienie skurczowe (z ang. <i>Systolic Blood Pressure</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SGLT	Kotransporter glikozowo-sodowy
SGLT2	Kotransporter glikozowo-sodowy 2
SOC	Standardowa opieka medyczna (z ang. <i>Standard of Care</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
TCC	Sumaryczna ocena objawów (z ang. <i>Total Symptom Score</i>)
TIA	Przemijający atak niedokrwienny (z ang. <i>Transient Ischemic Attack</i>)
UACR	Testy ELISA albumin moczu (z ang. <i>Urine Albumin ELISA Assays</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), stosowanego u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (HFrEF).

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, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny skuteczności

klinicznej i/lub bezpieczeństwa empagliflozyny w leczeniu docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** Dorośli chorzy (wiek > 18 r.ż.), z przewlekłą, objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF ≤ 40%; HFrEF);
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Empagliflozyna (EMPA), stosowana w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC, ang. *Standard of Care*);
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** Kontynuacja dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - zgony (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca);
 - hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem);
 - jakość życia i objawy choroby;
 - pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR;
 - złożone punkty końcowe obejmujące ≥1 z w/w wyników;
 - składowe złożonych punktów końcowych;
 - bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** Badania, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim:
 - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne);

- o badania obserwacyjne (kohortowe, pro- lub retrospektywne, z grupą kontrolną lub bez; w tym badania oparte na rejestrach pacjentów).
- o Doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, prezentacje), prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych ukierunkowanych na ocenę empagliflozyny w poszukiwanej populacji chorych (HFrEF), ale włączono do opisu 7 przeglądów systematycznych prowadzących szerszą ocenę (ogólnie inhibitorów SGLT2, lub ocenę ukierunkowaną na szerszą populację chorych z HF pod warunkiem wyróżnienia podgrupy HFrEF), których kryteria selekcji badań pozwalały na uwzględnienie prób oceniających empagliflozynę w HFrEF. Opracowania te potwierdziły czułość zastosowanej strategii, gdyż nie uwzględniono w nich badań, które spełniałyby kryteria włączenia do

niniejszego opracowania, a nie zostałyby do niego włączone.

EMPA+SoC vs placebo+SoC – badanie *EMPEROR-Reduced*

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną placebo – *EMPEROR-Reduced* – którego celem była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa empagliflozyny (10 mg dziennie) w porównaniu do placebo w populacji dorosłych chorych z przewlekłą, objawową (II-IV NYHA) niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF \leq 40%) stosujących indywidualnie dobrane optymalne leczenie standardowe zgodne z najnowszymi lokalnymi zaleceniami, obejmujące m. in. beta-blokery, diuretyki, antagonisty receptora mineralokortykosteroidowego, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensynowego, inhibitory neprylizyny i iwabradynę.

W badaniu wzięło udział 3730 pacjentów. Byli to w większości mężczyźni (ok. 75%) rasy białej (ok. 70%) w wieku średnio 67 lat. Najliczniej reprezentowanym regionem świata była Europa (ok. 36%). Objawy przewlekłej niewydolności serca najczęściej były określone na II w skali NYHA (75%). U około 70% pacjentów frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła \leq 30%, a wartość NT-proBNP przekraczała 1000 pg/ml u około 80% chorych. Pacjenci byli obciążeni licznymi chorobami współistniejącymi, w tym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, migotaniem przedsionków serca czy przewlekłą chorobą nerek.

Badanie było prowadzone w schemacie *event-driven*, a leczenie trwało do momentu zakończenia badania, które zostało zaplanowane na moment po wystąpieniu określonej wcześniej

w protokole liczby zdarzeń umożliwiającej wiarygodną analizę statystyczną. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16 miesięcy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W dalszej kolejności oceniano różne rodzaje hospitalizacji, śmiertelności, pogorszenie czynności nerek, parametry laboratoryjne, jakość życia oraz bezpieczeństwo. Dodatkowo wyniki przeanalizowano w szeregu predefiniowanych podgrup.

Badanie *EMPEROR-Reduced* charakteryzowało się wysoką jakością i w związku z tym zostało ocenione na 5/5 punktów w skali Jadad, a ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie w narzędziu *Cochrane Collaboration*.

Skuteczność kliniczna

Analiza pierwszorzędownego punktu końcowego – czasu do wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej – wykazała istotną statystycznie korzyść w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do grupy placebo. Liczba zarejestrowanych zdarzeń wynosiła odpowiednio 361 (19,4%) i 462 (24,7%), 15,8 vs 21,0 zdarzeń/100 pacjento-lat, a hazard względny był równy 0,75 (95% CI: 0,65; 0,86), $p < 0,001$. Większość wyników w licznych wyróżnionych podgrupach była spójna z główną analizą. W przypadku ważnych z punktu widzenia polskiej populacji podgrup pacjentów rasy białej i regionu europejskiego wyniki również wykazały redukcję, ale nieistotną statystycznie – odpowiednio HR = 0,88 (95% CI: 0,75; 1,04) oraz HR = 0,94 (95% CI: 0,74; 1,18). Według autorów przyczyną tego mogła być tendencja do częstszego leczenia zaostrzeń HF u tych pacjentów w warunkach ambulatoryjnych niż w innych podgrupach.

Dodatkowa analiza *post-hoc* punktu końcowego złożonego obejmującego czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zaostrzenia niewydolności serca leczonej ambulatoryjnie przyniosła wyniki istotne statystycznie: HR = 0,81 (95% CI: 0,71; 0,93) – u osób rasy białej oraz HR = 0,74 (95% CI: 0,62; 0,90) w regionie europejskim.

W ramach przeprowadzonej analizy składowych złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego istotność statystyczną osiągnięto w przypadku **hospitalizacji z powodu niewydolności serca**: 246 (13,2%) vs 342 (18,3%), 10,7 vs 15,5 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,69 (95% CI: 0,59; 0,81) w odróżnieniu od **zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych**: 187 (10,0%) vs 202 (10,8%), 7,6 vs 8,1 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,92 (95% CI: 0,75; 1,12) – niemniej w tej analizie wystąpiło o 199 mniej zdarzeń niż w przypadku oceny hospitalizacji.

W grupie empagliflozyny wystąpiło znamienne mniej **hospitalizacji (pierwszych i kolejnych) z powodu niewydolności serca**: 388 vs 553, HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85), $p < 0,001$. Podobne wyniki odnotowano w różnych definiowanych kategoriach hospitalizacji. Podobnie, ryzyko **nagłej wizyty na szpitalnej izbie przyjęć lub szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR)** (z ang. *emergency or urgent care visit*) z powodu pogorszenia niewydolności serca, wymagającego leczenia dożylnego było znamienne niższe w grupie empagliflozyny: 126 (6,8%) vs 185 (9,9%), 5,3 vs 7,9 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,66 (0,53; 0,83),

$p = 0,0004$. Ryzyko takich zdarzeń (pierwszych i kolejnych) było także istotnie niższe w grupie empagliflozyny: 184 vs 261, HR = 0,63 (0,49; 0,81), $p = 0,0004$. Spójne i statystycznie znamienne wyniki odnotowano również analizując ryzyko konieczności intensyfikacji leczenia

diuretykami oraz dodatkowe złożone punkty końcowe obejmujące różnie definiowane zdarzenia zgonów, hospitalizacji oraz zaostrzeń HF.

Ocenie poddano także ryzyko **pogorszenia czynności nerek** zdefiniowane jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, które uległo istotnemu zmniejszeniu o 50% w grupie leczonej empagliflozyną: 1,6% vs 3,1%; HR = 0,50 (95% CI: 0,32; 0,77). Także znamienne różnica **średniorocznego spadku eGFR** świadczyła o spowolnieniu postępu nefropatii przy zastosowaniu empagliflozyny: -0,55 vs -2,28 ml/min/1,73 m², MD = 1,73 ml/min/1,73 m² (95% CI: 1,10; 2,37), p < 0,001.

Ocenę jakości życia i nasilenia objawów choroby wykonano przy użyciu kwestionariusza KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*). Różnica **średniej zmiany wyniku klinicznego KCCQ-CSS** (ang. *Clinical Summary Score*), oceniającego ograniczenia funkcjonowania fizycznego, **po 52 tygodniach** wskazywała na istotnie większą korzyść osiągniętą w grupie pacjentów stosujących empagliflozynę: MD = 1,61 (95% CI: 0,39; 2,84); p = 0,0099 (*Butler 2021*); podobnie było w przypadku skali **KCCQ-TSS** (ang. *Total Symptom Score*; KCCQ-TSS), oceniającą częstość i nasilenie objawów: MD = 1,69 (95% CI: 0,40; 2,98), p = 0,0104 oraz w wyniku całkowitym **KCCQ-OSS** (ang. *Overall Summary Score*), uwzględniającym CSS, TSS, jakość życia i funkcjonowanie społeczne: MD = 1,52 (95% CI: 0,29; 2,74), p = 0,0151.

Szansa wystąpienia **istotnej klinicznie poprawy** wyniku w KCCQ-CSS (≥ 5 pkt) po 12 miesiącach była znamienne, o 22% większa u pacjentów w grupie EMPA+SoC (OR = 1,22 [95% CI: 1,05; 1,41]), podobnie było w przypadku KCCQ-TSS (OR = 1,17 [95% CI: 1,01; 1,36]) oraz KCCQ-OSS (OR = 1,16 [95% CI: 1,01; 1,35]).

Bezpieczeństwo

Badanie *EMPEROR-Reduced* wykazało, że stosowanie empagliflozyny w porównaniu do placebo nie wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (76,2% vs 78,5%, RR = 0,97 [95% CI: 0,94; 1,00]) ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (17,3% vs 17,6%, RR = 0,98 [95% CI: 0,85; 1,13]). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie rzadziej w grupie interwencji (41,4% vs 48,1%, RR = 0,86 [95% CI: 0,80; 0,93], p < 0,0001, NNT = 16 [95% CI: 11; 29], p < 0,0001).

W grupie leczonej empagliflozyną częściej obserwowano występowanie zakażenia narządów płciowych (1,7% vs 0,6%), RR = 2,58 (95% CI: 1,33; 5,01), p = 0,005, NNH = 99 (95% CI: 59; 299), p = 0,0035, natomiast częstości powikłanych zakażeń narządów płciowych były podobne (0,3% vs 0,3%), RR = 1,20 (95% CI: 0,37; 3,93).

Na podstawie dostępnych danych nie stwierdzono istotnych różnic między grupą interwencyjną i kontrolną w częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych wymienionych poniżej:

- hipotensja (9,4% vs 8,7%), RR = 1,08 (95% CI: 0,88; 1,32);
- objawowa hipotensja (5,7% vs 5,5%), RR = 1,03 (95% CI: 0,79; 1,34);
- zmniejszenie objętości płynów (10,6% vs 9,9%), RR = 1,07 (95% CI: 0,89; 1,30);
- kwasica ketonowa (brak zarejestrowanych przypadków);
- hipoglikemia (1,4% vs 1,5%), RR = 0,96 (95% CI: 0,57; 1,63);
- hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2 (2,2% vs 2,4%), RR = 0,91 (95% CI: 0,50; 1,65);

- hipoglikemia u pacjentów bez cukrzycy typu 2 (0,7% vs 0,6%), RR = 1,17 (95% CI: 0,39; 3,46);
- zakażenie dróg moczowych (4,9% vs 4,5%), RR = 1,10 (95% CI: 0,82; 1,37);
- powikłane zakażenie dróg moczowych (1,0% vs 0,8%), RR = 1,27 (95% CI: 0,65; 2,49);
- złamanie kości (2,4% vs 2,3%), RR = 1,07 (95% CI: 0,71; 1,62);
- amputacja kończyny dolnej (0,7% vs 0,5%), RR = 1,30 (95% CI: 0,57; 2,96);
- ostre uszkodzenie nerek (9,4% vs 10,3%), RR = 0,91 (95% CI: 0,75; 1,11);
- hiperkaliemia (5,9% vs 6,8%), RR = 0,86 (95% CI: 0,67; 1,10);
- hipokaliemia (1,9% vs 1,6%), RR = 1,21 (95% CI: 0,74; 1,97).

Analiza przeprowadzona w populacji podzielonej ze względu na wyjściowe stosowanie antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego lub inhibitorów neprylizyny, wyjściowe obciążenie objętościowe, wyjściową obecność cukrzycy lub przewlekłej choroby nerek była zgodna z ogólnym profilem bezpieczeństwa.

Wnioski

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2, poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach i wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczenie sodu do kanalikula dalszego. Może to zwiększać sprężenie zwrotne kanalikowo-kłębuszkowe i zmniejszać ciśnienie wewnątrzkrębuszkowe, zmniejszając obciążenie wstępne i następne serca oraz hamując aktywność układu współczulnego. To działanie powoduje, że

niezależnie obok wpływu na normalizację glikemii obserwuje się zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i poprawę parametrów nerkowych.

W wiarygodnym badaniu z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo *EMPEROR-Reduced* oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny dodanej do zindywidualizowanego optymalnego leczenia standardowego wśród chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową wykazano statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF, ryzyka pogorszenia czynności nerek, a także zmniejszenie objawów, poprawę funkcjonowania chorych i jakości życia. Profil bezpieczeństwa był zgodny z dotychczasową wiedzą na ten temat.

Refundacja empagliflozyny odpowiada zatem na niezaspokojone potrzeby medyczne tej grupy pacjentów wpływając na trzy podstawowe cele leczenia HFrEF – zmniejszenie śmiertelności, zapobieganie ponownym hospitalizacjom z powodu zaostrzenia HF oraz zmniejszenie objawów, poprawa wydolności fizycznej i jakości życia. Powszechny dostęp do tego leczenia pozwoli także na zmniejszenie obciążenia płatnika publicznego oraz społeczeństwa wysokimi kosztami leczenia zaostrzeń HF.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), stosowanego u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (HFrEF).

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 z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

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 [REDAKTOR] w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza [REDAKTOR] do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując dalej 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. Celem identyfikacji nieopublikowanych badań nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku oraz dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 16 sierpnia 2021 r., konferencje z lat 2018-2021):

- ACC – *American College of Cardiology*,
- ADA – *American Diabetes Association*,
- AHA – *American Heart Association*,
- ASN – *American Society of Nephrology*,
- EASD – *European Association for the Study of Diabetes*,
- ESC – *European Society of Cardiology*,
- IDF – *International Diabetes Federation*,
- WCIRDC – *World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease*.

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. Deskrytory 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 zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania kliniczne z randomizacją, jak obserwacyjne badania bez randomizacji. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych ani językowych.

W tabeli poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach bibliografii medycznej, obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz opracowania wtórne. Liczbę trafień w przypadku każdej kwerendy przedstawiono w załączniku.

Tabela 1. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazach bibliograficznych (PubMed, Embase, Cochrane).

Nr	PubMed	Embase	Cochrane
#1	empagliflozin[all] OR empagliflozin[nm]	'empagliflozin'/exp AND [embase]/lim	empagliflozin
#2	"heart failure"[all] OR heart failure[mh]	'heart failure'/exp AND [embase]/lim	"heart failure"
#3	#1 AND #2	#1 AND #2	#1 AND #2

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15 września 2021 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2021*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 2. Kryteria PICOS zastosowane w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	Dorośli chorzy (wiek > 18 r.ż.), z przewlekłą, objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF ≤ 40%; HFrEF).	<ul style="list-style-type: none"> wiek < 18 r.ż. przewlekła niewydolność serca z zachowaną (HFpEF) lub umiarkowanie zmniejszoną (HFmrEF) frakcją wyrzutową, tj. LVEF > 40%; ostra (<i>acute</i>) i/lub niewyrównana niewydolność serca; niewydolność serca przebiegająca bezobjawowo (NYHA I)
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Empagliflozyna (EMPA), stosowana w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC, ang. <i>Standard of Care</i>).	<ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna w dawce 25 mg stosowanie innego inhibitora SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, inny) brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna, niż dodanie EMPA stosowanie leków/terapii eksperymentalnych
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Kontynuacja dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo.	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT2 brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC stosowanie leków/terapii eksperymentalnych
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> zgony (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca); 	<ul style="list-style-type: none"> badania nieukierunkowane na ocenę punktów końcowych o największej istotności klinicznej, tj. badania, w których I-rzędowy (główny) punkt końcowy był inny niż ≥1 z wymienionych (lub w przypadku

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem); • jakość życia i objawy choroby; • pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR; • złożone punkty końcowe obejmujące ≥ 1 z w/w wyników; • składowe złożonych punktów końcowych. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. 	złożonych I-rzędowych punktów końcowych, nie zawierających żadnego z wymienionych): zgon niezależny od przyczyny, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizacja/wizyta, jakość życia† <ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka lub farmakodynamika leku • surogatowe punkty końcowe niestanowiące składowych złożonych punktów końcowych uwzględniających wyniki istotne klinicznie
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: <ul style="list-style-type: none"> o badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne); o badania obserwacyjne (kohortowe, pro- lub retrospektywne, z grupą kontrolną lub bez; w tym badania oparte na rejestrach pacjentów)[^]. • Doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, prezentacje), prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne (przeglądy badań, opracowania pogładowe, metaanalizy, komentarze, artykuły wstępne, korespondencja z autorami badań, z wyjątkiem tzw. „research letters”, prezentujących oryginalne wyniki badań) • badania przedkliniczne (w tym badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>), opisy lub serie przypadków; badania prowadzone w celach innych niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia; wyniki ankiet, badania przekrojowe • analizy ekonomiczne, wyniki modelowania matematycznego przebiegu choroby i/lub wyników leczenia • badania, których wyników nie opublikowano w formie pełnotekstowego artykułu

† zgodnie zaakceptowaną przez AOTMiT (*AWA Forxiga 2020*) metodyką analizy klinicznej przedstawionej dla innego leku z grupy SGLT2 w leczeniu chorych z niewydolnością serca (*AKL Forxiga 2020*), do przeglądu systematycznego badań pierwotnych kwalifikowano wyłącznie te badania kliniczne, w których I-rzędowym (głównym) punktem końcowym był punkt końcowy klinicznie istotny w leczeniu HF (wynik, lub złożony punkt końcowy zawierający jako składową zgon niezależny od przyczyny, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizację/wizytę lub jakość życia). Ponadto należy wskazać, że zgodnie z wytycznymi ESC główne cele leczenia HF rEF obejmują zmniejszenie śmiertelności, zapobieganie ponownym hospitalizacjom z powodu zaostrzenia HF oraz zmniejszenie objawów, poprawa wydolności fizycznej i jakości życia (ESC 2021);

[^] w przypadku badań obserwacyjnych nie wymagano spełnienia kryterium komparatora (włączano także badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej lub z grupami kontrolnymi innymi niż zdefiniowane dla badań klinicznych) ani kryterium I-rzędowego punktu końcowego (z uwagi na specyfikę schematów badawczych badań obserwacyjnych, w których na ogół nie czyni się założeń dotyczących mocy statystycznej i formalnej analizy statystycznej włączeniu do analizy podlegały wszystkie badania obserwacyjne, w których oceniono co najmniej 1 z wymienionych wyników – samodzielnie lub w ramach złożonego punktu końcowego).

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

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)*;
- Embase przez Elsevier;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań 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 włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa empagliflozyny w leczeniu dorosłych chorych z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 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 obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketinowych (o ile takie dane zidentyfikowano). Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy [REDACTED] 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 [REDACTED]

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy [REDACTED] wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby [REDACTED] 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* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 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). Wyniki, gdy było to możliwe,

analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2020). 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. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2020).

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).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1079 opracowań wtórnych, które były następnie analizowane w postaci tytułów oraz streszczeń w celu identyfikacji przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny stosowanej u osób z przewlekłą niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) (HFrEF). W wyniku tej oceny wyselekcjonowano 65 rekordów, które następnie analizowano w postaci pełnotekstowej. Ogółem, po przeanalizowaniu pełnych tekstów publikacji, nie odnaleziono przeglądów systematycznych, które byłyby ukierunkowane bezpośrednio na ocenę empagliflozyny w leczeniu HFrEF, natomiast zostały odnalezione publikacje, w których została opisana grupa leków – inhibitorów SGLT2 (w tym empagliflozyny) w leczeniu HFrEF (lub przedstawiono wyniki dla takiej podgrupy), oraz publikacja w której przedmiotem oceny była empagliflozyna, ale w szerszej populacji chorych (pacjenci z HF, ale niektóre wyniki przedstawiono dla podgrupy chorych z HFrEF). Do niniejszego raportu ostatecznie włączono 7 przeglądów systematycznych: 6 z metaanalizą (*Aimo 2020, Lu2021, Pan 2021, Patoulis 2020, Singh 2021, Teo 2021*) oraz 1 bez metaanalizy (*Starr 2021*). Przyczyny wykluczenia pozostałych opracowań przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono w skali AMSTAR 2 i wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę w skali AMSTAR 2 włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku niniejszego raportu.

Tabela 3. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Aimo 2020</i>	+/-	-	-	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Lu 2021</i>	-	+	-	+	+	-	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Pan 2021</i>	+/-	+	-	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Patoulis 2020</i>	-	-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Singh 2021</i>	-	+	-	+	+	-	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Starr 2021</i>	-	-	-	-	nd.	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Teo 2021</i>	-	-	-	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

+→ Spełniono;
-→ Nie spełniono;
+/- → Częściowo spełniono;
nd→ nie dotyczy.

Z uwagi na obecność co najmniej jednego kluczowego ograniczenia w ocenie AMSTAR2, wszystkie analizowane przeglądy systematyczne otrzymały ocenę krytycznie niskiej wiarygodności.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania empagliflozyny w terapii chorych z przewlekłą niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤40%) (HFrEF)

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Przeglądy systematyczne z metaanalizą				
<p>Aimo 2020</p> <p><u>Cel:</u> Celem opracowania było porównanie za pomocą metaanalizy sieciowej sakubitrylu-walsartanu, werycyguatu oraz inhibitorów SGLT2 ze standardowym leczeniem u pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFrEF)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Jeden z autorów podał konflikt interesów, pozostali autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie przedstawiono źródła finansowania publikacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</u> ▪ Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase (25 września 2020 r.) ▪ Dodatkowo przeszukano bazę clinicaltrials.gov w celu odnalezienia trwających, nieopublikowanych badań dotyczących leczenia HFrEF ▪ Nie podano restrykcji czasowych oraz językowych ▪ <u>Oceniana interwencja:</u> Sakubitryl – walsartan, werycyguat, inhibitory SGLT2 ▪ <u>Oceniany komparator:</u> Standardowe leczenie (SOC, z ang. <i>standard-of-care</i>) ▪ <u>Oceniana populacja:</u> Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca (wykluczono pacjentów z zdekompensowaną niewydolnością serca) oraz pacjenci z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFrEF) – zgodnie z definicją przyjętą przez badaczy ▪ <u>Rodzaj badań:</u> Próby RCT lub analizy podgrup (zgodnych z ocenianą populacją) z badań RCT ▪ <u>Oceniane punkty końcowe:</u> Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych, 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 badań, w tym 1 badanie oceniające empagliflozynę w leczeniu HFrEF <i>EMPEROR-Reduced</i> – publikacja <i>Packer 2020</i> 	<p><u>Wyniki metaanalizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgon z przyczyn sercowo naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca: <ul style="list-style-type: none"> ○ SGLT2i vs SOC: HR = 0,74 (95% CI: 0,67; 0,81), ARR = -0,06 (95% CI: -0,09; -0,04) ○ SGLT2i vs sakubitryl-walsartan: HR = 0,92 (95% CI: 0,81; 1,05), ARR = - 0,02 (95% CI: -0,05; 0,02) ○ SGLT2i vs werycyguat: HR = 0,83 (95% CI: 0,73; 0,94), ARR = -0,03 (95% CI: -0,07; 0,01) ▪ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ SGLT2i vs SOC: HR = 0,84 (95% CI: 0,74; 0,95) ○ SGLT2i vs sakubitryl-walsartan: HR = 1,04 (95% CI: 0,88; 1,24) ○ SGLT2i vs werycyguat: HR = 0,88 (95% CI: 0,63; 1,22) ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca: <ul style="list-style-type: none"> ○ SGLT2i vs SOC: HR = 0,69 (95% CI: 0,62; 0,77) ○ SGLT2i vs sakubitryl-walsartan: HR = 0,87 (95% CI: 0,75; 1,02) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ogółem, stosowanie terapii SGLT2i nie jest związane z istotnie niższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacją z powodu niewydolności serca w porównaniu do terapii sakubitryl-walsartanem lub werycyguatem

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Lu 2021</p> <p><u>Cel:</u> Celem opracowania była ocena wpływu inhibitorów SGLT2 na wyniki sercowo-naczyniowe u pacjentów z niewydolnością serca</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant numer: 81700231- National Natural Science Foundation of China oraz Bringing in Talent for Clinical Medicine Expert Project of Xuzhou City</p>	<p>hospitalizacja z powodu niewydolności serca</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Ocena AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność ▪ <u>Przegląd systematyczny z metaanaliza badań RCT:</u> ▪ Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Central Registry of Controlled Trials oraz Web of Science (9 kwietnia 2020r., aktualizacja 23 grudnia 2020 r.) ▪ Nie wprowadzono restrykcji czasowych oraz językowych ▪ <u>Oceniana interwencja:</u> Inhibitory SGLT2 ▪ <u>Oceniany komparator:</u> Placebo ▪ <u>Oceniana populacja:</u> Pacjenci z niewydolnością serca ▪ <u>Rodzaj badań:</u> Badania RCT ▪ <u>Oceniane punkty końcowe:</u> Zgon z przyczyn sercowo – naczyniowych / hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z przyczyn sercowo naczyniowych, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, ciężkie (z ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane ▪ <u>Ocena AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 8 badań włączonych do analizy ilościowej (metaanaliza), w tym 1 badanie oceniające empagliflozynę w leczeniu HFrEF (<i>EMPEROR-Reduced</i>) – publikacja <i>Packer 2020</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ○ SGLT2i vs werycyguat: HR = 0,77 (95% CI: 0,66; 0,89) <p>W publikacji nie przedstawiono wyników pierwotnych badań włączonych do przeglądu systematycznego i metaanalizy</p> <p><u>Badanie <i>EMPEROR-Reduced</i> (publikacja <i>Packer 2020</i>), w którym została oceniona empagliflozyna vs placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca/ zgon z przyczyn sercowo naczyniowych, ogółem: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 0,75 (95% CI: 0,65; 0,86) ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca/ zgon z przyczyn sercowo naczyniowych w populacji pacjentów z współistniejącą cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,87) ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca/ zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów bez współistniejącej cukrzycy typu 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 0,78 (95%CI: 0,64; 0,97) ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca, ogółem: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 0,69 (95% CI: 0,59; 0,81) ▪ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 0,92 (95% CI: 0,75; 1,12) ▪ Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, ogółem: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ogółem, w leczeniu inhibitorami SGLT2 w porównaniu do placebo odnotowano korzyści sercowo-naczyniowe w szerokim zakresie, u pacjentów z niewydolnością serca. Korzystne efekty zostały odnotowane u pacjentów niezależnie od współistnienia cukrzycy typu 2. Przeprowadzona analiza wykazała także skuteczność inhibitorów SGLT2 w zmniejszeniu odsetka zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFrEF)

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 0,92 (95% CI: 0,77; 1,10) ▪ Ciężkie (z ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane, ogółem: <ul style="list-style-type: none"> ○ 772/1863 (41,4%) vs 896/1863 (48,1%) <u>Wyniki metaanalizy(model fixed) :</u> ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca/ zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z HFrEF: <ul style="list-style-type: none"> ○ SGLT2i vs placebo: HR = 0,73 (95% CI: 0,67; 0,80), I² = 0,0%, p < 0,00001 	
<p>Pan 2021</p> <p><u>Cel:</u> Celem badania była ocena działania empagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant numer: 81904025- National Natural Science Foundation of China oraz granty numer: ZZ13-YQ-016 i ZZ13-YQ-016-C1-the Fundamental Research Funds for the Central Public Welfare Research Institutes</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT:</u> ▪ Przeszukane bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Library – (do 20 stycznia 2021) ▪ Nie wprowadzono restrykcji czasowych ani językowych ▪ <u>Oceniona interwencja:</u> Empagliflozyna ▪ <u>Oceniany komparator:</u> Placebo ▪ <u>Oceniana populacja:</u> Pacjenci z niewydolnością serca ▪ <u>Rodzaj badań:</u> Badania RCT ▪ <u>Oceniane punkty końcowe:</u> Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu pogorszenia (z ang. <i>worsening</i>) niewydolności serca, hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca, sześciominutowy test chodzenia (6MWT, z ang. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7 badań włączonych do analizy ilościowej (metaanaliza) w tym 1 badanie oceniające empagliflozynę w leczeniu HFrEF (<i>EMPEROR-Reduced</i>)– publikacja Packer 2020 	<p><u>Badanie <i>EMPEROR-Reduced</i> (publikacja Packer 2020), w którym została oceniona empagliflozyna vs placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stężenie NT-proBNP: <ul style="list-style-type: none"> ○ MD = -181,70 (95% CI:-241,89;-121,51) ▪ Masa ciała: <ul style="list-style-type: none"> ○ MD = - 0,81 (95% CI:- 0,82;-0,80) <u>Wyniki metaanalizy w podgrupie pacjentów z HFrEF (model random):</u> <u>Empagliflozyna vs placebo</u> ▪ Stężenie NT-proBNP: <ul style="list-style-type: none"> ○ MD = -121,56 (95% CI:-242,17;-0,95), I² = 68%, p = 0,05 ▪ Masa ciała: <ul style="list-style-type: none"> ○ MD = - 0,81 (95% CI:- 0,82;-0,80), I² = 40%, p<0,00001 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ogółem, empagliflozyna w porównaniu do placebo znacznie zmniejsza ryzyko zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacje z powodów pogorszenia niewydolności serca. Przeprowadzona analiza nie wykazała znamiennej statystycznie zmiany w stężeniu NT-proBNP, ogółem, wykazała natomiast istotne statystycznie zmniejszenie stężenia NT-proBNP w podgrupie pacjentów z HFrEF

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Patoulias 2020</p> <p><u>Cel:</u> Celem badania była ocena inhibitorów SGLT2 u pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFrEF)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Autorzy podali, że przegląd nie był finansowany z zewnętrznych źródeł</p>	<p><i>Six – Minute Walk Test</i>), stężenie NT-proBNP, wynik na podstawie kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), masa ciała</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT:</u> ▪ Przeszukane bazy danych: PubMed oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ▪ Nie podano informacji o wprowadzeniu restrykcji czasowych oraz językowych ▪ <u>Oceniana interwencja:</u> Inhibitory SGLT2 ▪ <u>Oceniany komparator:</u> Placebo ▪ <u>Oceniana populacja:</u> Pacjenci z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFrEF) ▪ <u>Rodzaj badań:</u> Badania RCT ▪ <u>Oceniane punkty końcowe:</u> Hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca ▪ <u>Ocena AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 badania włączone do analizy ilościowej (metaanaliza) w tym 1 badanie oceniające empagliflozynę w leczeniu HFrEF (<i>EMPEROR-Reduced</i>) – publikacja <i>Packer 2020</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W publikacji nie przedstawiono wyników w podgrupie pacjentów z HFrEF dla punktów końcowych: zgon z przyczyn sercowo – naczyniowych lub hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca, hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca, 6MWT oraz KCCQ <p>Badanie <i>EMPEROR-Reduced</i> (publikacja <i>Packer 2020</i>), w którym została oceniona empagliflozyna vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca: <ul style="list-style-type: none"> ○ OR = 0,68 (95% CI: 0,57, 0,81) ▪ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ OR = 0,92 (95% CI: 0,75; 1,13) ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych <ul style="list-style-type: none"> ○ OR = 0,73 (95% CI: 0,63; 0,85) ▪ Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> ○ OR = 0,93 (95% CI: 0,77; 1,12) <p><u>Wyniki metaanalizy (model random):</u> Inhibitory SGLT2 vs placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca: <ul style="list-style-type: none"> ○ OR = 0,69 (95% CI: 0,61; 0,78), I² = 0%, p < 0,00001 ▪ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ogółem, wyniki analizy wykazały znaczny, korzystny wpływ leczenia inhibitorami SGLT2 versus placebo w leczeniu pacjentów z HFrEF – zmniejszone ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zmniejszone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, co może zmniejszyć ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Singh 2021</p> <p><u>Cel:</u> Celem badania była ocena inhibitorów SGLT2 u pacjentów z niewydolnością serca ze współistniejącą lub bez współistniejącej cukrzycy typu 2</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Autorzy podali, że przegląd nie był finansowany z wewnętrznych źródeł</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT:</u> ▪ Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Library (20 listopada 2020 r.) ▪ Nie wprowadzono restrykcji czasowych ani językowych ▪ <u>Oceniana interwencja:</u> Inhibitory SGLT2 wraz z innym standardowym leczeniem ▪ <u>Oceniany komparator:</u> Placebo wraz ze standardowym leczeniem ▪ <u>Oceniana populacja:</u> Pacjenci z niewydolnością serca ze współistniejącą lub bez współistniejącej cukrzycy ▪ <u>Rodzaj badań:</u> badania RCT ▪ <u>Oceniane punkty końcowe:</u> Zgon z przyczyn sercowo – naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu niewydolności serca 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 9 badań RCT w tym 1 badanie oceniające empagliflozynę w leczeniu HFrEF (<i>EMPEROR-Reduced</i>) – publikacja <i>Packer 2020</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ○ OR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99), I² = 40%, p = 0,04 ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ OR = 0,72 (95% CI: 0,65; 0,80), I² = 0%, p = <0,00001 ▪ Zgon z jakiegokolwiek przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> ○ OR = 0,83 (95% CI: 0,68; 1,00), I² = 53%, p = 0,05 <p><u>Wyniki metaanalizy (model fixed):</u> Inhibitory SGLT2 vs placebo</p> <p><u>Podgrupa pacjentów z HFrEF</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 0,737 (95% CI: 0,680; 0,799), I² = 0,0%, p < 0,001 ▪ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 0,842 (95% CI: 0,744; 0,953), I² = 25,4%, p = 0,007 ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 0,686 (95% CI: 0,615; 0,765), I² = 0,0%, p < 0,001 ▪ W publikacji przedstawiono wyniki badań pierwotnych, natomiast wyniki badania <i>EMPEROR-Reduced</i> zostały przedstawione przy opisie publikacji <i>Lu 2021</i>, dlatego nie zostały one 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ogółem, przeprowadzona analiza wykazała, że inhibitory SGLT2 istotnie zmniejszają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu niewydolności serca u pacjentów z niewydolnością serca, jednocześnie zarówno ryzyko zgonu z przyczyn sercowo – naczyniowych, jak również hospitalizacja z powodu niewydolności serca była bardziej zauważalna w podgrupie pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFrEF)

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Teo 2021</p> <p><u>Cel:</u> Głównym celem badania była ocena skuteczności klinicznej pomiędzy różnymi inhibitorami SGLT2 w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National University of Singapore Yong Loo Lin School of Medicine's Junior Academic Faculty Scheme</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Ocena AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność ▪ <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u> ▪ Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane, SCOPUS ▪ Przeanalizowano publikacje opublikowane od 1 stycznia 2000 r. do 13 września 2020 r. ▪ Zastosowano ograniczenia językowe – włączono badania w języku angielskim lub przetłumaczone na język angielski ▪ <u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory SGLT2 ▪ <u>Oceniany komparator:</u> placebo ▪ <u>Rodzaj badań:</u> badania RCT ▪ <u>Oceniane punkty końcowe:</u> hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu niewydolności serca i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, pogorszenie czynności nerek – zdefiniowane jako 40% zmniejszenie szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej, konieczność leczenia nerkozaścępczego lub zgon z przyczyn nerkowych, skurczowe ciśnienie krwi, masa ciała, stężenie hemoglobiny A1c 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 13 badań RCT w tym 1 badanie oceniające empagliflozynę w leczeniu HFrEF (<i>EMPEROR-Reduced</i>) – publikacja <i>Packer 2020</i> 	<p>powtórzone przy opisie publikacji <i>Singh 2021</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca w podgrupie pacjentów z HFrEF: <ul style="list-style-type: none"> ○ Empagliflozyna vs dapagliflozyna: HR = 0,87 (95% CI: 0,37; 2,03) ○ Empagliflozyna vs placebo: HR = 0,69 (95% CI: 0,41; 1,16) ▪ SUCRA = 77,2, prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią sieci = 61,1% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ogółem, autorzy podali, że na podstawie przeprowadzonej metaanalizy 10 badań RCT nie odnotowano różnic pomiędzy poszczególnymi inhibitorami SGLT2 w skuteczności leczenia pacjentów z niewydolnością serca – oceniano punkty końcowe dotyczące: układu sercowo-naczyniowego, pracy nerek oraz układu metabolicznego. Dodatkowo wskazano, że powinny być prowadzone kolejne badania nad różnymi inhibitorami SGLT2 w podgrupie pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFrEF)

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Starr 2021</p> <p><u>Cel:</u> Celem badania była ocena wpływu inhibitorów SGLT2 w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFrEF)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie przedstawiono źródła finansowania publikacji</p>	<p>(HbA1c), powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu (SUCRA, z ang. <i>Surface under the cumulative ranking curve</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Ocena AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność 			
Przeglądy systematyczne bez metaanalizy				
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny kluczowych badań RCT oraz analiz eksploracyjnych randomizowanych badań klinicznych (z ang. <i>exploratory analyses of randomized controlled trials</i>) ▪ Przeszukane bazy danych: PubMed ▪ Przeanalizowano publikacje opublikowane w latach 2015-2020 ▪ Nie podano informacji o restrykcjach językowych ▪ <u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory SGLT2 ▪ <u>Oceniany komparator:</u> nie założono z góry ocenianego komparatora, w badaniu <i>EMPEROR-Reduced</i> było to placebo ▪ <u>Rodzaj badań:</u> badania RCT oraz analizy eksploracyjne randomizowanych badań klinicznych ▪ <u>Oceniane punkty końcowe:</u> Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu niewydolności serca ▪ <u>Ocena AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przedstawiono 2 badania dotyczące leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów z HFrEF w tym badanie (<i>EMPEROR-Reduced</i>) – publikacja <i>Packer 2020</i> 	<p>Badanie <i>EMPEROR-Reduced</i> (publikacja <i>Packer 2020</i>), w którym została oceniona empagliflozyna vs placebo:</p> <p>Mediana okresu obserwacji wynosiła 16 miesięcy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: (złożony główny punkt końcowy): NNT = 19 ▪ Zmiany w KCCQ: 5,8 vs, 4,1 (NS) ▪ Zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zmniejszenie objętości (z ang. <i>volume depletion</i>): 10,6% vs 9,9% ○ Zdarzenia niepożądane związane z pracą nerek: 1,6% vs 3,1% ○ Hipoglikemia: 1,4% vs 1,5% ○ Niedociśnienie: 9,4% vs 8,7% ○ Kwasica ketonowa: 0% vs 0% ○ Zakażenia dróg moczowych: 4,9% vs 4,5% ○ Zakażenia narządów płciowych: 1,7% vs 0,6% ○ Zgorzel Fourniera: nie zgłoszono 	<p>Ogółem, autorzy podali, że powinno być zapewnione szerokie stosowanie inhibitorów SGLT2 u pacjentów z HFrEF</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> ○ Złamanie (z ang. <i>fracture</i>) 2,4% vs 2,3% ○ Amputacja 0,7% vs 0,5% <p>Pozostałe przedstawione w publikacji <i>Starr 2021</i> wyniki dotyczące badania <i>EMPEROR-Reduced</i> zostały przedstawione przy opisie <i>Lu 2021</i>, dlatego też te wyniki nie zostały ponownie opisane</p>	

Ogółem, jak wspomniano powyżej, nie zostały odnalezione przeglądy systematyczne, które miałyby na celu bezpośrednio ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFrEF). Włączono opracowania, które ukierunkowane były na ocenę całej klasy leków - inhibitorów SGLT2 (SGLT2i) w leczeniu pacjentów z HFrEF lub HF, oraz jedno opracowanie ukierunkowane na ocenę empagliflozyny, ale ogólnie w populacji HF (część wyników przedstawiono dla podgrupy HFrEF). Kryteria selekcji badań w odnalezionych przeglądach umożliwiały identyfikację prób oceniających empagliflozynę w populacji chorych z HFrEF i uwzględniały jedno takie badanie kliniczne, oceniające istotny klinicznie punkt końcowy (ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej lub hospitalizację z powodu niewydolności serca) – próbę *EMPEROR-Reduced* – publikacja (*Packer 2020*), które również zostało zidentyfikowane i opisane w ramach niniejszej analizy (odnalezione opracowania wtórne potwierdzały więc wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy).

Jak wynika z przedstawionych w powyżej tabeli przeglądów systematycznych i metaanaliz, został zaobserwowany pozytywny efekt stosowania inhibitorów SGLT2 (w tym empagliflozyny) w leczeniu pacjentów z HFrEF, przede wszystkim w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonów z powodów sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, a także złożonego z powyższych punktu końcowego tj. zmniejszenia ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W tabeli powyżej przytoczono również wyniki badania *EMPEROR-Reduced* (z uwagi na fakt, że badanie to uwzględniono w każdym z przeglądów, jego wyniki przytaczano tylko raz, a powtarzające się wartości pomijano).

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

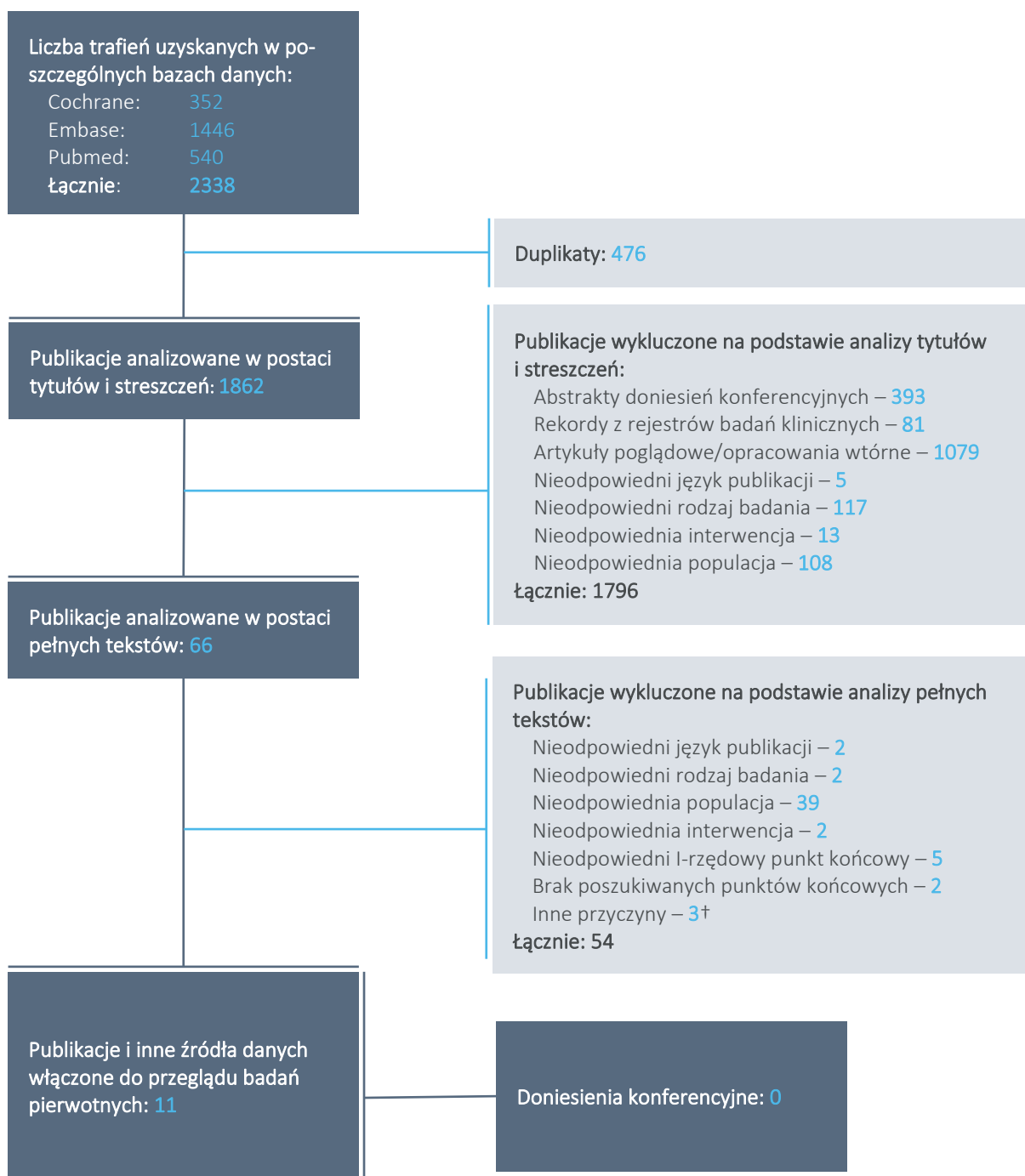
W wyniku przeprowadzonego 15 września 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach bibliograficznych uzyskano łącznie 2338 trafień, wśród których zidentyfikowano 476 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 1862 pozycje, spośród których 1796 wykluczono na tym etapie – w większości z uwagi na formę lub charakter doniesienia (393 abstraktów doniesień konferencyjnych, 1079 opracowań wtórnych, 81 rekordów z rejestrów badań klinicznych). Spośród analizowanych artykułów dotyczących badań pierwotnych 117 wykluczono z uwagi na nieodpowiedni rodzaj badania, w 13 przedmiotem oceny była interwencja inna niż poszukiwania, 108 odnosiło się do populacji innej niż poszukiwana; w 5 przypadkach przyczyną wykluczenia był język inny niż angielski lub polski.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 66 prac, spośród których 55 nie spełniło przyjętych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Wśród wykluczonych, 2 prace nie spełniły kryteriów języka publikacji, w 2 artykułach opisywano badania, w których nie oceniano żadnego rodzaju interwencji medycznej, w 2 kolejnych prezentowano badania oceniające interwencję inną niż zdefiniowana, 39 prac dotyczyło innej populacji chorych, w 2 publikacjach opisywano punkty końcowe nie nieuwzględniane w niniejszym raporcie, a w 5 publikacjach opisano badania, w których głównym celem oceny (I-rzędowym punktem końcowym) były wyniki inne, niż predefiniowane w przeglądzie własnym, klinicznie istotne punkty końcowe. Dwie publikacje były erratami do artykułów włączonych do analizy, ale zawierały korekty, które były już uwzględnione w pozyskanych, najbardziej aktualnych wersjach artykułów, a 1 praca publikacja prezentowała założenia trwającego badania, którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Pozostałych 11 artykułów pełnotekstowych spełniło kryteria włączenia do przeglądu – wszystkie dotyczyły jednego badania klinicznego. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w załączniku.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono poniżej, za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



[†] 2 korekty uwzględnione już w wersjach pobranych publikacji oraz 1 publikacja prezentująca założenia badania, którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane

W rezultacie opisanego wyżej procesu selekcji do przeglądu badań pierwotnych włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją, *EMPEROR-Reduced*, którego metodykę i wyniki opisano w 11 pełnotekstowych publikacjach, odpowiednio prezentujących:

- *Packer 2019* – główne założenia protokołu badania;
- *Packer 2020* – wyniki sercowo-naczyniowe i nerkowe, w tym w zakresie I-rzędowego punktu końcowego (analiza główna);
- *Anker 2021* – wyniki w podgrupach wyróżnionych względem obecności cukrzycy;
- *Butler 2021* – wyniki oceny jakości życia;
- *Fereira 2021* – wyniki w podgrupach wyróżnionych względem leczenia antagonistami receptora mineralokortykoidowego (MRA);
- *Lam 2021* – wyniki w podgrupach wyróżnionych względem regionu geograficznego i pochodzenia etnicznego;
- *Packer 2021a* – wyniki oceny stabilności klinicznej pacjentów (m.in. hospitalizacje i wizyty na oddziale intensywnej opieki medycznej);
- *Packer 2021b* – wyniki w podgrupach wyróżnionych względem leczenia inhibitorem neprylizyny;
- *Packer 2021c* – wyniki w podgrupach wyróżnionych względem obecności przeciążenia objętościowego;
- *Packer 2021d* – wyniki w podgrupach wyróżnionych względem stężenia wysoce czułej sercowej troponiny T (hsTnT);
- *Zannad 2021* – wyniki w podgrupach wyróżnionych względem obecności przewlekłej choroby nerek.

Szczegółową charakterystykę badania *EMPEROR-Reduced* w postaci tabelarycznej przedstawiono w załączniku.

5 EMPA+SoC vs placebo+SoC – badanie *EMPEROR-Reduced*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją spełniające kryteria włączenia. Zidentyfikowane badanie *EMPEROR-Reduced* było międzynarodową, wielośrodkową próbą kliniczną III fazy, randomizowaną, podwójnie zaślepioną, z grupą kontrolną w postaci placebo. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą, objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory stosujących optymalne leczenie standardowe.

Wyniki badania są opisane w głównej publikacji (*Packer 2020*) oraz szeregu innych publikacji z wynikami dodatkowych analiz (*Anker 2021, Butler 2021, Fereira 2021, Lam 2021, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021c, Packer 2021d, Zannad 2021*). Protokół badania jest dostępny w postaci skróconej jako publikacja (*Packer 2019*) oraz w pełnej wersji jako załącznik do głównej publikacji (*Packer 2020*). Badanie zarejestrowano w bazie ClinicalTrials.gov (NCT03057977).

Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do dwóch równoległych grup, w których w połączeniu z optymalnym leczeniem standardowym stosowano empagliflozynę doustnie w dawce 10 mg dziennie lub placebo. Badanie było prowadzone w schemacie *event-driven*, a leczenie pacjentów trwało do czasu zakończenia badania, który został zaplanowany na moment po wystąpieniu określonej wcześniej w protokole minimalnej liczby zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były całkowita liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz średnioroczna zmiana wartości eGFR. Szczegółowy opis wszystkich punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 5.4.

W badaniu *EMPEROR-Reduced* główną analizę wyników, analizy dodatkowe oraz analizy w podgrupach przeprowadzono w populacji ITT (*intention-to-treat analysis*), czyli według interwencji przypisanej w wyniku randomizacji. Analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji uczestników badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (*modified intention-to-treat analysis*).

Poniżej w tabeli przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące metodologii badania *EMPEROR-Reduced*.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania *EMPEROR-Reduced, EMPA+SoC vs placebo+SoC*.

Charakterystyka	Opis
Hipoteza badawcza	Trzy hipotezy typu <i>superiority</i> testowane hierarchicznie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca ▪ Całkowita liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca ▪ Średnioroczna zmiana wartości eGFR
Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	IIA / 5 (R2; B2; W1)
Okres obserwacji	Mediana 16 miesięcy
Ocena mocy badania	Założono, że wystąpienie 841 zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego pozwoli z 90% mocą wykryć 20% zmniejszenie ryzyka względnego w grupie stosującej empagliflozynę w porównaniu do grupy kontrolnej przy progu istotności 0,05 dla dwustronnego testu. Oszacowano, że taką liczbę zdarzeń zapewni uwzględnienie 2850 pacjentów przy 18 miesiącach rekrutacji i rocznej częstości występowania głównego punktu końcowego na poziomie 15%. Dopuszczono możliwość zwiększenia liczebności populacji do 4000 w przypadku wolniejszego niż założono występowania zdarzeń. Ostatecznie liczbę chorych poddanych randomizacji zwiększono do 3600.
Liczebność grup	1863 vs 1867
Typ analiz	<p><u>Analiza główna:</u> porównanie empagliflozyny z placebo w grupach zgodnych z randomizacją (ITT) dla I- i kluczowych II-rzędowych punktów końcowych</p> <p><u>Analizy dodatkowe:</u> analizy pozostałych punktów końcowych</p> <p><u>Analiza wrażliwości:</u> w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, uwzględniając zdarzenia, które wystąpiły do 30 dni po zakończeniu leczenia</p> <p><u>Analiza w subpopulacjach:</u> subpopulacje wyodrębnione ze względu na wiek, płeć, rasę, BMI, cukrzycę, eGFR, hospitalizację z powodu niewydolności serca w ciągu roku, przyczynę niewydolności serca, stopień NYHA, LVEF i NT-proBNP, stosowanie MRA, stosowanie ARNI</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u> w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (mITT)</p>
Liczba ośrodków	520 w 20 krajach, w tym 39 w Polsce
Sponsor	<i>Boehringer Ingelheim, Eli Lilly</i>

Na etapie screeningu oceniono 7220 pacjentów pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z badania. Najczęstszą przyczyną niezakwalifikowania u 3490 wykluczonych pacjentów było niespełnienie kryteriów dotyczących stężenia NT-proBNP we krwi (n = 2603, 74,6%). Ostatecznie 3730 osób spełniło kryteria włączenia. Uczestnicy następnie zostali poddani losowemu przydziałowi do grupy leczonej empagliflozyną (n = 1863) lub do grupy kontrolnej (n = 1867). Badanie ukończyło 98,9% pacjentów, a dla 99,4% pacjentów dostępny był wynik obserwacji przeżycia. Utrata uczestników z badania była porównywalna między obiema grupami. Odpowiednio 25,9% i 27,6% pacjentów przerwało przedwcześnie leczenie w grupie leczonej empagliflozyną i stosującej placebo, a najczęstszą przyczyną było wystąpienie zdarzeń

niepożądanych. Przepływ pacjentów w badaniu *EMPEROR-Reduced* został podsumowany w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przepływ pacjentów w badaniu *EMPEROR-Reduced*.

Populacja	EMPA+SoC	Placebo+SoC
Pacjenci poddani screeningowi, n		7220
Pacjenci poddani randomizacji, n (%)		3730
	1863 (100%)	1867 (100%)
Pacjenci z dostępnym wynikiem obserwacji przeżycia, n (%)	1852 (99,4%)	1857 (99,5%)
Pacjenci, którzy ukończyli badanie, n (%)	1841 (98,8%)	1847 (98,9%)
Pacjenci, którzy przedwcześnie przerwali leczenie, n (%)	303 (16,3%)	335 (17,9%)
Przyczyny przedwczesnego przerwania leczenia, n (%)		
Zdarzenie niepożądane niezakończone zgonem	158 (8,5%)	167 (8,9%)
Odmowa kontynuacji leczenia	92 (4,9%)	124 (6,6%)
Inne	53 (2,8%)	44 (2,4%)

Badanie *EMPEROR-Reduced* jako poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją zostało sklasyfikowane na poziomie IIA w klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Za prawidłowy sposób randomizacji i zaślepienia oraz opis wykluczenia pacjentów z badania jakość badania została oceniona w skali Jadad na 5 punktów, co oznacza, że jest to badanie najwyższej jakości według tej skali. Ocena w skali Jadad wraz z komentarzami została podsumowana w tabeli poniżej.

Tabela 7. Ocena jakości badania *EMPEROR-Reduced* w skali Jadad.

Charakterystyka	Komentarz	Ocena
Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1 Randomizacja komputerowa przy użyciu IRT Randomizacja blokowa o różnej liczebności bloków Stratyfikacja: region (Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Europa, Azja, inne), obecność cukrzyki, eGFR (<60, >60 ml/min/1,73 m ²)	2/2
Zaślepienie	Zaślepieniem objęto pacjentów, badaczy oraz pozostałe osoby zaangażowane w przeprowadzenie lub analizę wyników badania do chwili zamknięcia bazy danych. W zależności od randomizacji pacjenci otrzymywali tabletki z empagliflozyną lub imitujące je placebo.	2/2
Wykluczenia	Dostępne informacje dotyczące utraty pacjentów z badania	1/1

Bardziej szczegółową ocenę ryzyka błędu statystycznego przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration. Wyniki oceny dla wybranych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EMPEROR-Reduced*, *EMPA+SoC vs placebo+SoC*, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana wyjściowej punktacji KCCQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zdarzenia niepożądane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Proces randomizacji został przeprowadzony centralnie z wykorzystaniem systemu komputerowego i z zachowaniem utajnienia alokacji. Pacjentów przydzielano do poszczególnych grup w stosunku 1:1 wykorzystując randomizację blokową o zmiennej liczebności bloków. Wykorzystano stratyfikację względem regionu (Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Europa, Azja, inne), wyjściowej obecności cukrzycy oraz wydolności nerek w postaci wartości eGFR (<60, >60 ml/min/1,73 m²). Przedstawiona przez autorów tabela z wyjściowymi charakterystykami pacjentów obu grup potwierdza skuteczną randomizację uczestników badania w zakresie przedstawionych zmiennych. W efekcie ryzyko błędu systematycznego związanego z tą domeną oceniono jako niskie.

Niskie ryzyko błędu systematycznego stwierdzono także w przypadku odstępstw od zaplanowanych interwencji. Zarówno pacjenci, jak i osoby sprawujące opiekę medyczną nad nimi nie byli świadomi, jaką interwencję stosowano wobec pacjentów w trakcie badania. Ocenę punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT, natomiast ocenę dotyczącą bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia.

Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz dla zdarzeń niepożądanych były dostępne dla większości pacjentów. Z badania utracono 42 pacjentów (1,1% populacji ITT) (22 z grupy leczonej empagliflozyną i 20 z grupy placebo), spośród których u odpowiednio 11 i 10 nie był znany wynik obserwacji przeżycia. Wpływ wymienionych braków danych na końcowy wynik, przy odpowiednio 361 i 462 wystąpieniach pierwszorzędowego punktu końcowego w poszczególnych grupach i dostępności wyników dla >98% populacji, można uznać za znikomy.

W przypadku wpływu objawów choroby na jakość życia oceniono przy użyciu kwestionariusza KCCQ zarówno w grupie EMPA+SoC, jak i placebo+SoC część danych była niedostępna. Dostępność danych dla części KCCQ-CSS dotyczącej nasilenia objawów przewlekłej niewydolności serca zostały zaprezentowane

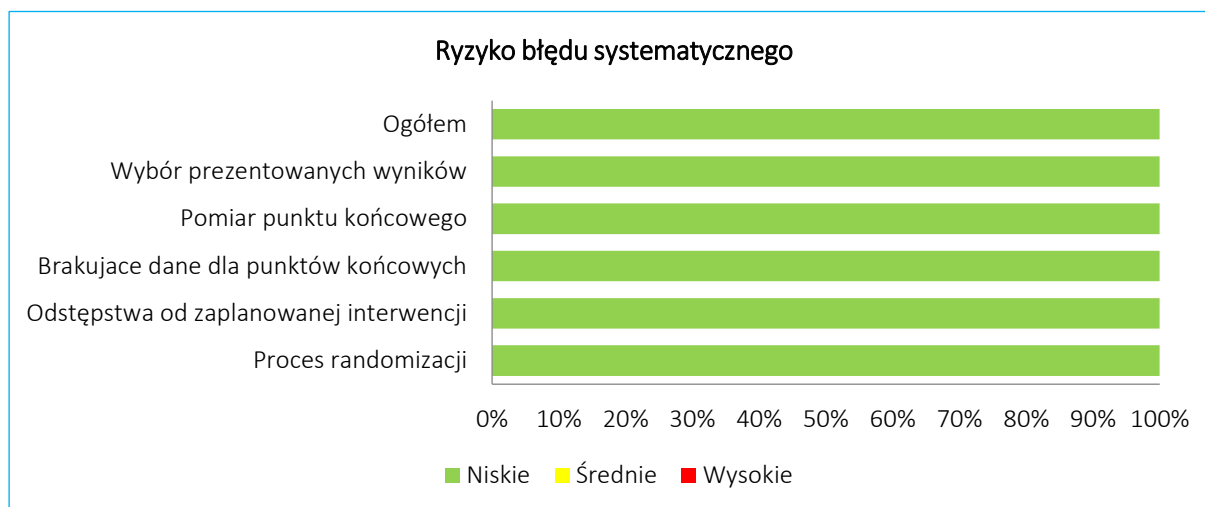
na wykresie, zgodnie z którym wyniki ocenione po 52. tygodniach udziału w badaniu były dostępne dla odpowiednio 1246 (66,9%) i 1226 (65,7%) pacjentów, a braki danych dotyczyły 102 (5,5%) i 101 (5,4%) pacjentów, którzy ukończyli badanie w odpowiednim czasie dla oceny KCCQ. Odsetek pacjentów, dla których był dostępny wynik, spośród tych, u których mógł być on oceniony (pomijając 154 i 170 zmarłych pacjentów, oraz 361 i 370 tych, którzy nie byli wystarczająco długo w badaniu, aby ocenić wynik w 52. tygodniu z powodu zakończenia badania) był wysoki i wynosił 92% w obu grupach. Kwestionariusz KCCQ był wypełniany dla wszystkich części jednocześnie i można założyć, że dostępność wyników innych części była podobna. Większość brakujących danych prawdopodobnie nie zależała od ich rzeczywistej wartości (zgonu i brak odpowiedniego czasu udziału w badaniu z powodu jego zakończenia). Brak danych w każdej kategorii był zrównoważony między obiema grupami. Podsumowując, ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych oceniono jako niskie.

Również jako niskie określono ryzyko związane z metodami pomiaru punktów końcowych. Ze względu na szczegółową definicję i obiektywny charakter pierwszorzędowego punktu końcowego oraz zdarzeń niepożądanych ich ocenę można uznać za odpowiednią. W przypadku oceny wpływu choroby na jakość życia zastosowano kwestionariusz zwalidowany w tej populacji chorych. Metoda pomiaru nie różniła się między grupami, a osoby je oceniające nie były świadome stosowanej u pacjentów interwencji.

W przypadku selekcji raportowanego wyniku ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie. Wyniki liczbowe poddane ocenie zostały wybrane i zaprezentowane zgodnie z wcześniej zaplanowanym sposobem w protokole, w tym w zaplanowanych wcześniej punktach czasowych.

Ogółem, badanie *EMPEROR-Reduced* charakteryzowało się bardzo dobrą jakością i niskim ryzykiem występowania błędu systematycznego. Wynik oceny podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *EMPEROR-Reduced; EMPA+SoC vs placebo+SoC*.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte w badaniu *EMPEROR-Reduced* zostały szczegółowo opisane w protokole badania i załączniku do publikacji z głównymi wynikami badania (*Packer 2020*).

Populacją objętą badaniem byli dorośli pacjenci z przewlekłą, objawową niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory stosujący stabilne optymalne leczenie standardowe zgodne z najnowszymi lokalnymi zaleceniami. W celu włączenia do badania pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń w przebiegu przewlekłej niewydolności serca do kryterium obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory serca $\leq 40\%$ dodano także konieczność stwierdzenia podwyższonego stężenia NT-proBNP o różnych punktach odcięcia w zależności od wartości LVEF i rozpoznania migotania przedsionków serca.

Kryteria wykluczenia obejmowały wybrane choroby układu sercowo-naczyniowego lub stosowane z ich powodu leczenie, nieleczone lub niewystarczająco kontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego oraz istotne choroby współistniejące. Autorzy uzasadnili zastosowane kryteria wykluczenia stwierdzeniem, że wymienione stany mogą wpływać na rokowanie pacjentów niezależnie od przewlekłej niewydolności serca, mogą zmieniać przebieg choroby podstawowej u badanej populacji oraz modyfikować tolerancję stosowanego leczenia w ramach badania. Dodatkowo wśród kryteriów wykluczenia

znajdowały się stany, które stwarzają ryzyko dla bezpieczeństwa pacjentów w czasie trwania badania, ograniczają ich pełne uczestnictwo w badaniu lub utrudniają możliwość interpretacji wyników badania.

Kryteria włączenia i wykluczenia oceniano u pacjentów podczas wizyty kwalifikacyjnej (1. wizyta) oraz wizyty randomizacyjnej (2. wizyta).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zostały zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do badania *EMPEROR-Reduced*.

Kryteria	Opis
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat[†] w dniu 1. wizyty^{††} ▪ Mężczyźni i kobiety; w przypadku kobiet w wieku rozrodczym gotowość i możliwość stosowania skutecznej antykoncepcji ▪ Przewlekła niewydolność serca zdiagnozowana ≥ 3 miesięcy przed 1. wizytą, w klasie II-IV NYHA w momencie oceny ▪ LVEF $\leq 40\%$ oceniona podczas 1. wizyty lub w ciągu 6 miesięcy przed nią ▪ Spełnienie jednego z następujących kryteriów podczas 1. wizyty: <ul style="list-style-type: none"> – Przy LVEF 36-40%: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 2500 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 5000 u pacjentów z AF – Przy LVEF 31-35%: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 1000 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 2000 pg/ml u pacjentów z AF – Przy LVEF $\leq 30\%$: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 600 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 1200 pg/ml u pacjentów z AF – Przy LVEF $\leq 40\%$ i hospitalizacji z powodu niewydolności serca w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 600 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 1200 pg/ml u pacjentów z AF ▪ Farmakoterapia przewlekłej niewydolności serca zgodna z najnowszymi lokalnymi zaleceniami, stabilna przez co najmniej 1 tydzień przed 1. wizytą i do czasu 2. wizyty, z wyjątkiem terapii diuretykami, która musi być stabilna przez co najmniej 1 tydzień przed 2. wizytą. ▪ W przypadku wszczepionego urządzenia ICD lub CRT konieczne stosowanie go zgodnie z najnowszymi lokalnymi zaleceniami ▪ BMI < 45 kg/m² podczas 1. wizyty ▪ Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroby układu sercowo-naczyniowego lub ich leczenie, które mogą modyfikować rokowanie pacjenta niezależnie od przewlekłej niewydolności serca: <ul style="list-style-type: none"> – Zawał mięśnia sercowego, CABG lub inna duża operacja kardiologiczna, udar mózgu lub TIA w ciągu 90 dni przed 1. wizytą – Stan po transplantacji serca lub obecność na liście oczekujących na transplantację serca; wszczepione LVAD – Kardiomiopatia wskutek chorób naciekowych, spichrzeniowych, dystrofii mięśniowych, odwracalnych przyczyn, przerostowa lub zaciskające zapalenie osierdzia – Kardiomiopatia indukowana chemioterapią lub okołoporodowa w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą – Ciężka wada zastawkowa serca, która w okresie badania mogłaby wymagać leczenia operacyjnego. – Zdekompensowana przewlekła niewydolność serca wymagająca dożylnego leczenia diuretykami, lekami inotropowo dodatnimi, rozszerzającymi naczynia lub

Kryteria	Opis
	<p>wszczepienia LVAD w ciągu tygodnia od wypisu ze szpitala do 1. wizyty do 2. wizyty</p> <p>– Wszczepienie ICD lub CRT w ciągu 3 miesięcy przez 1. wizytą lub zaplanowane w ciągu 3 miesięcy po 1. wizycie</p> <p>▪ Nielezione lub niewystarczająco kontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego, które mogą modyfikować przebieg przewlekłej niewydolności serca lub tolerancję stosowanych w badaniu interwencji:</p> <p>– Migotanie lub trzepotanie przedsionków serca ze spoczynkową częstością rytmu serca >110/min w EKG wykonanym podczas 1. wizyty</p> <p>– Nieleczona arytmia komorowa z omdleniem u pacjentów bez ICD w ciągu 3 miesięcy przed 1. wizytą</p> <p>– Objawowa bradykardia lub blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia bez rozrusznika serca po dostosowaniu terapii beta-blokerami</p> <p>– SBP \geq180 mmHg podczas 2. wizyty; aby pacjenci z SBP 151-179 mmHg byli włączeni do badania, musieli być podczas leczenia co najmniej 3 lekami.</p> <p>– Objawowe niedociśnienie tętnicze i/lub SBP <100 mmHg podczas 1. lub 2. Wizyty</p> <p>▪ Choroby współistniejące, które mogą modyfikować rokowanie niezależnie od przewlekłej niewydolności serca:</p> <p>– Przewlekła choroba płuc wymagająca domowej tlenoterapii, doustnej terapii glikokortykosteroidami lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub inna istotna przewlekła choroba płuc lub tętnicze nadciśnienie płucne</p> <p>– Ostre lub przewlekłe choroby wątroby zdefiniowane jako stężenia ALT, AST lub ALP we krwi trzykrotnie przekraczające górną granicę normy podczas 1. wizyty</p> <p>– Zaburzona czynność nerek zdefiniowana jako eGFR (obliczonego według wzoru CKD-EPI) <20 mL/min/1,73 m² lub dializoterapia podczas 1. wizyty</p> <p>– Stężenie hemoglobiny we krwi <9 g/dl podczas 1. wizyty</p> <p>– Duży zabieg operacyjny w ciągu 90 dni przed 1. wizytą lub zaplanowany duży zabieg operacyjny w okresie 90 dni po 1. wizycie</p> <p>– Zabieg operacyjny lub choroba układu pokarmowego, które mogłyby zmodyfikować wchłanianie leku</p> <p>– Obecność lub podejrzenie nowotworu złośliwego lub nowotwór złośliwy w ciągu 2 lat przed 1. wizytą, z wyłączeniem właściwie leczonego raka podstawonokomórkowego skóry, raka in situ szyjki macicy i raka prostaty niskiego ryzyka (stężenie PSA we krwi <10 ng/ml przed leczeniem, \leq6 punktów w skali Gleasona i stopień zaawansowania T1c lub T2a)</p> <p>– Obecność choroby innej niż niewydolność serca z przewidywanym przeżyciem <1 roku</p> <p>▪ Stany, które mogą wpływać na bezpieczeństwo pacjentów podczas udziału w badaniu, ograniczać udział w badaniu lub ograniczać możliwość interpretacji danych:</p> <p>– Stosowanie inhibitora SGLT2 lub skojarzenia inhibitorów SGLT-1 i SGLT2 w ciągu 12 tygodni przed 1. lub 2. wizytą</p> <p>– Zaprzestanie stosowania inhibitora SGLT2 lub skojarzenia inhibitorów SGLT-1 i SGLT2 w celu spełnienia kryteriów włączenia do badania</p> <p>– Alergia lub nadwrażliwość na jakikolwiek inhibitor SGLT2</p> <p>– Przebyta kwasica ketonowa</p> <p>– Konieczność lub chęć stosowania leków zakazanych protokołem badania lub innych leków, które mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta podczas prowadzenia badania</p> <p>– Obecny udział lub okres <30 dni od zakończenia udziału w innym badaniu eksperymentalnym urządzenia lub leku</p>

Kryteria	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> - Nadużywanie alkoholu, innych substancji psychoaktywnych lub jakiegokolwiek innego stanu, które mogłyby zakłócać udział w badaniu - Ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę w czasie trwania badania - Stan, który mógłby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w czasie trwania badania lub utrudniać przestrzeganie protokołu badania

† Japonia ≥ 20 lat

†† Podczas wizyty kwalifikacyjnej (1. wizyta) każdy pacjent był oceniany pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia, a podczas wizyty randomizacyjnej (2. wizyta) ponownie oceniano spełnienie kryteriów oraz dokonywano randomizacji.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania w zdecydowanej większości włączono pacjentów rasy białej (ok. 70%), płci męskiej (ok. 75%) w wieku średnio 67 lat. Najliczniej reprezentowanymi regionami świata była Europa (ok. 36%) oraz Ameryka Łacińska (ok. 34%). Zgodnie z założeniami badania byli to pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 40%, natomiast u ponad 70% pacjentów frakcja wyrzutowa wynosiła $\leq 30\%$, a wartość NT-proBNP przekraczała 1000 pg/ml u około 80% badanych. Objawy związane z chorobą podstawową zostały ocenione u większości na II w klasyfikacji NYHA (75%). Pacjenci stosowali farmakoterapię zgodną z aktualnymi zaleceniami, która obejmowała najczęściej beta-blokery (94,7%), diuretyki (87,1%), antagonisty receptora mineralokortykosteroidowego (71,3%), inhibitory konwertazy angiotensyny (45,7%) lub blokery receptora angiotensynowego (24,3%). Około 30% pacjentów w ciągu minionych 12 miesięcy przebyło hospitalizację z powodu niewydolności serca. U wielu pacjentów występowały choroby towarzyszące, spośród których najczęstszą było nadciśnienie tętnicze, a w dalszej kolejności cukrzyca i migotanie przedsionków. Około 50% pacjentów miało obniżony wskaźnik wydolności nerek eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m².

Szczegóły wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej grupy leczonej empagliflozyną i grupy kontrolnej zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu *EMPEROR-Reduced* z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną i grupę kontrolną.

Charakterystyka	EMPA+SoC N = 1863	Placebo+SoC N = 1867
Wiek, średnia (SD) [lata]	67,2 (10,8)	66,5 (11,2)
Płeć męska, n (%)	1426 (76,5%)	1411 (75,6%)
Rasa, n (%)	Biała	1304 (69,8%)
	Azjatycka	337 (18,1%)

Charakterystyka		EMPA+SoC N = 1863	Placebo+SoC N = 1867
	Czarna	123 (6,6%)	134 (7,2%)
	Inna lub brak danych	78 (4,2%)	94 (5,0%)
Region, n (%)	Europa	676 (36,3%)	677 (36,3%)
	Ameryka Łacińska	641 (34,4%)	645 (34,5%)
	Azja	248 (13,3%)	245 (13,1%)
	Ameryka Północna	212 (11,4%)	213 (11,4%)
	Inny	86 (4,6%)	87 (4,7%)
Klasyfikacja według NYHA, n (%)	II	1399 (75,1)	1401 (75,0)
	III	455 (24,4)	455 (24,4)
	IV	9 (0,5)	11 (0,6)
LVEF	Średnia (SD) [%]	27,7 (6,0)	27,2 (6,1)
	≤30%, n (%)	1337 (71,8)	1392 (74,6)
NT-proBNP	Mediana (IQR) [pg/ml]	1887 (1077; 3429)	1926 (1153; 3525)
	≥1000, n (%) [pg/ml]	1463/1863 (78,6)	1488/1866 (79,7)
Etiologia, n (%)	Niedokrwienna	983 (52,8)	946 (50,7)
	Inna	880 (47,2)	921 (49,3)
Farmakoterapia, n (%)	Beta-blokery	1765 (94,7)	1768 (94,7)
	Diuretyki*	1609/1860 (86,5)	1635/1864 (87,7)
	MRA	1306 (70,1)	1355 (72,6)
	ACEi*	867/1860 (46,6)	835/1864 (44,8)
	ARB*	451/1860 (24,2)	455/1864 (24,4)
	ARNI	340 (18,3)	387 (20,7)
	Glikozydy naparstnicy*	283/1860 (15,2)	311/1864 (16,7)
	Azotany*	240/1860 (12,9)	255/1864 (13,7)
	Iwabradyna*	134/1860 (7,2)	125/1864 (6,7)
	Hydralazyna*	61/1860 (3,3)	65/1864 (3,5)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ostatnich 12 miesiącach, n (%)		577 (31,0)	574 (30,7)
HR, średnia (SD) [bpm]		71,0 (11,7)	71,5 (11,8)
SBP, średnia (SD) [mmHg]		122,6 (15,9)	121,4 (15,4)
Choroby towarzyszące, n (%)	Nadciśnienie tętnicze	1349 (72,4)	1349 (72,3)
	Cukrzyca	927 (49,8)	929 (49,8)

Charakterystyka		EMPA+SoC N = 1863	Placebo+SoC N = 1867
	Migotanie przed- sionków	664 (35,6)	705 (37,8)
Urządzenia me- dyczne, n (%)	ICD	578 (31,0)	593 (31,8)
	CRT	220 (11,8)	222 (11,9)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		28,0 (5,5)	27,8 (5,3)
eGFR	Średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	61,8 (21,7)	62,2 (21,5)
	<60, n (%) [ml/min/1,73 m ²]	893/1863 (48,0)	906/1866 (48,6)

* obliczenia własne na podstawie danych z publikacji *Zannad 2021*.

Autorzy badania stwierdzili, że obie grupy były podobne pod względem ocenionych charakterystyk wyjściowych, co potwierdza skuteczność procesu randomizacji oraz zapewnia równowagę czynników rokowniczych.

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W ciągu od 4 do 28 dni po pierwszej wizycie pacjenci, którzy wstępnie kwalifikowali się do udziału w badaniu *EMPEROR-Reduced*, byli ponownie ocenieni pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia podczas drugiej wizyty, na której zostali poddani randomizacji do grupy leczonej empagliflozyną lub do grupy kontrolnej z placebo.

Preparaty dostarczane przez Boehringer Ingelheim, empagliflozyna w dawce 10 mg lub placebo ją imitujące były podawane doustnie w formie jednej tabletki dziennie. Dawka empagliflozyny stosowana w badaniu *EMPEROR-Reduced* została wybrana na podstawie wyników badania *EMPA-REG-OUTCOME*, które oceniało jej skuteczność i bezpieczeństwo pod kątem występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. We wspomnianym badaniu stosowano empagliflozynę w dawkach 10 mg lub 25 mg lub placebo. Dawka 10 mg okazała się porównywalnie skuteczna co 25 mg w zakresie redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca, a jednocześnie wiąże się z mniejszą ekspozycją na lek.

Poza stosowanymi interwencjami w ramach badania pacjenci otrzymywali optymalne leczenie standardowe przewlekłej niewydolności serca zgodne z najnowszymi lokalnymi zaleceniami, włączając w to m. in. beta-blokery, diuretyki, antagonisty receptora mineralokortykosteroidowego, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensynowego, inhibitory neprylizyny i iwabradynę. Zgodnie z

wyjściową charakterystyką wymienione leki stosowały następujące odsetki pacjentów: 94,8%, 87,1%, 71,3%, 45,7%, 24,3%, 19,4% i 7,0%. Ponadto 16,0%, 13,3% i 3,3% pacjentów przyjmowało odpowiednio glikozydy naparstnicy, azotany i hydralazynę. Wymienione odsetki pacjentów poddanych farmakoterapii różnymi grupami były zrównoważone między grupą interwencyjną i kontrolną, a szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 5.2.2. W badaniu mogli brać udział także pacjenci z wszczepialnymi urządzeniami medycznymi, m. in. ICD i CRT. Po procesie randomizacji kontynuacja lub modyfikacja podstawowego leczenia niewydolności serca, jak i pozostałych chorób leżała w gestii lekarza prowadzącego, który podejmował je w zgodzie z najnowszymi zaleceniami i dostosowywał w zależności od potrzeb pacjenta.

Następnie co 2-3 miesiące podczas wizyt kontrolnych u pacjentów oceniano wystąpienie punktów końcowych, określone protokołem parametry oraz zdarzenia niepożądane. Dodatkowo pomiędzy wizytami kontrolnymi podczas rozmów telefonicznych oceniano wystąpienie punktów końcowych i zdarzeń niepożądanych. Badanie było prowadzone w schemacie *event-driven*, a leczenie pacjentów trwało do momentu wystąpienia określonej wcześniej liczby zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego. 30 dni po zakończonym leczeniu zaplanowana była wizyta kontrolna. Ostatecznie mediana czasu obserwacji wynosiła 16 miesięcy.

W tabeli poniżej przedstawiono przebieg badania *EMPEROR-Reduced*.

Tabela 11. Przebieg badania *EMPEROR-Reduced*.

Faza badania	Czas trwania	Interwencja	
		EMPA+SoC	Placebo+SoC
Wizyta kwalifikacyjna	-		
Faza wstępna	4-28 dni pomiędzy wizytą kwalifikacyjną a randomizacją	Optymalne leczenie standardowe	
Wizyta randomizacyjna	-		
Faza leczenia	Zróżnicowany – do zakończenia badania†	Empagliflozyna 10 mg (1 tabletka dziennie)	Placebo imitujące empagliflozynę (1 tabletka dziennie)
Faza obserwacji po zakończeniu leczenia	30 dni po zakończeniu leczenia	Optymalne leczenie standardowe	

† badanie było prowadzone w schemacie *event-driven* – leczenie trwało do chwili zakończenia całego badania, czyli po wystąpieniu określonej wcześniej liczby zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego.

5.4 Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności terapii dodanej empagliflozyną przeprowadzono na podstawie klinicznie istotnych punktów końcowych ocenionych w jednym badaniu z randomizacją – *EMPEROR-Reduced*.

Pierwszorzędowym wynikiem badania *EMPEROR-Reduced* był złożony punkt końcowy: hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CV), analizowany jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia. W badaniu oceniono ponadto śmiertelność całkowitą (czas do zgonu bez względu na przyczynę), hospitalizacje (w tym: hospitalizacje bez względu na przyczynę, z przyczyn CV i z powodu HF) i wizyty związane z HF, inne zdarzenia sercowo-naczyniowe (poza HF), pogorszenie czynności nerek (analizowane poprzez złożony punkt końcowy uwzględniający rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego oraz poprzez zmiany wartości eGFR) oraz wyniki zorientowane na pacjenta (PROs: jakość życia i objawy choroby).

Zdarzenia kliniczne (w tym zgony i zdarzenia niezakończone zgonem) oceniane w badaniu *EMPEROR-Reduced* były kwalifikowane jako takie przez zaślepioną komisję (ang. *clinical events committee*), w oparciu o predefiniowane kryteria. Definicje wszystkich sercowo-naczyniowych punktów końcowych stanowiły modyfikacje standaryzowanych definicji proponowanych we wstępnych rekomendacjach dla CDISC (*Clinical Data Interchange Standards Consortium*) z dnia 20 sierpnia 2014 r. (*Hicks 2014*).

Wszystkie punkty końcowe raportowane w publikacjach z badania *EMPEROR-Reduced* (z uwzględnieniem nieekstrahowanych do analizy wyników surogatowych) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Punkty końcowe raportowane w publikacjach z badania *EMPEROR-Reduced*.

Punkty końcowe raportowane w publikacjach z badania <i>EMPEROR-Reduced</i>	
Punkty końcowe uwzględnione w AKL	
Pierwszorzędowe punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CV) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kwalifikowanego (ang. <i>adjudicated</i>) zgonu z przyczyny CV lub kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF 	
Drugorzędowe punkty końcowe, uwzględnione w hierarchii testów statystycznych	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF ▪ Zmiana szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR) 	
Inne predefiniowane punkty końcowe, nie uwzględnione w hierarchii testów statystycznych	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pogorszenie czynności nerek – złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako czas do pierwszego wystąpienia (1) przewlekłej dializoterapii; (2) przeszczepu nerki; (3) trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 40\%$; lub (4) trwały spadek eGFR do wartości < 15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub do < 10 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m²; dializoterapię uważa się za „przewlekłą” przy częstotliwości dializ ≥ 2 	

Punkty końcowe raportowane w publikacjach z badania *EMPEROR-Reduced*

tygodniowo przez ≥ 90 dni; szacowana redukcja w GFR jest uważana za trwałą na podstawie ≥ 2 kolejnych pomiarów przeprowadzonych w okresie obserwacji w laboratorium centralnym, w odstępie ≥ 30 dni

- Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF
- Czas do zgonu z przyczyny CV
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę
- Czas do zgonu bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)
- Zmiana w kwestionariuszu KCCQ w wyniku klinicznym (KCCQ-CSS; objawy HF i ograniczenia funkcjonowania fizycznego) względem wartości wyjściowej w 52. tygodniu
- Czas do wystąpienia cukrzycy (zdefiniowanej jako stężenie HbA1c $\geq 6,5\%$ lub zgodnie z diagnozą badacza) u pacjentów z rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego (brak cukrzycy w wywiadzie, brak wcześniejszego wystąpienia stężenia HbA1c $\geq 6,5\%$ oraz stężenia HbA1c przed rozpoczęciem leczenia w badaniu $\geq 5,7\%$ i $< 6,5\%$)

Inne punkty końcowe raportowane w zidentyfikowanych publikacjach, uwzględnione w AKL

- Zgon z przyczyny CV lub hospitalizacja z powodu HF lub pogorszenie HF leczone ambulatoryjnie[^]
- Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja bez względu na przyczynę
- Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z przyczyny CV
- Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z powodu HF
- Czas do pierwszej hospitalizacji bez względu na przyczynę
- Całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+"
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji z przyczyny CV
- Czas do pierwszej, zarejestrowanej przez badacza hospitalizacji z powodu HF
- Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+" lub interwencji mechanicznej lub chirurgicznej
- Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+" lub interwencji mechanicznej
- Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF wymagającej leczenia na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej opieki medycznej
- Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF, wymagających opieki na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej opieki medycznej
- Czas trwania hospitalizacji związanej z HF
- Czas do pierwszej wizyty na izbie przyjęć lub SOR z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) wizyt na izbie przyjęć lub SOR z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego (i.v.)
- Czas do pierwszej wizyty w ramach badania, w trakcie której zgłoszono intensyfikację leczenia diuretykami[^]
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) wizyt w ramach badania, w trakcie których zgłoszono okresową intensyfikację leczenia diuretykami[^]
- Czas do zgonu bez względu na przyczynę, hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na izbie przyjęć lub SOR z powodu HF wymagającej leczenia i.v.
- Czas do zgonu bez względu na przyczynę, hospitalizacji z powodu HF, wizyty na izbie przyjęć lub SOR wymagającej leczenia i.v. lub do intensyfikacji leczenia diuretykami[^]
- Czas do zgonu bez względu na przyczynę, hospitalizacji z powodu HF, wizyty na izbie przyjęć lub SOR wymagającej leczenia i.v., intensyfikacji leczenia diuretykami lub do pogorszenia objawów HF w klasie NYHA[^]
- Zmiana w klasie NYHA
- Kwalifikowane zdarzenia CV inne niż HF:
 - Zawał serca
 - Udar
 - Przemijający napad niedokrwienny
- Jakość życia i objawy choroby:

Punkty końcowe raportowane w publikacjach z badania *EMPEROR-Reduced*

- Istotna klinicznie poprawa w KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS w 3, 8 i 12 mies.
- Istotne klinicznie pogorszenie w KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS w 3, 8 i 12 mies.
- Zmiana w KCCQ-CSS względem wartości wyjściowej w 3 i 8 mies.
- Zmiana w KCCQ-TSS względem wartości wyjściowej w 3, 8 i 12 mies.
- Zmiana w KCCQ-OSS względem wartości wyjściowej w 3, 8 i 12 mies.
- Zmiany w subdomenach KCCQ względem wartości wyjściowej w 3, 8 i 12 mies.

Inne punkty końcowe raportowane w zidentyfikowanych publikacjach, nieuwzględnione w AKL*

- Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych i innych pomiarów względem wartości wyjściowej:
 - HbA1c u chorych z cukrzycą
 - Hematokryt
 - NT-proBNP
 - Masa ciała
 - Skurczowe ciśnienie krwi
 - Kwas moczowy

* z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia zdefiniowanych dla punktów końcowych w ramach PICOS;

^ punkt końcowy zdefiniowany *post-hoc*

Wyniki ekstrahowane do analizy własnej pochodzą z publikacji: *Packer 2020* (główna publikacja z badania: wpływ ocenianego leczenia na zdarzenia sercowo-naczyniowe i czynność nerek; analiza podgrup dla I-rzędowego punktu końcowego), *Packer 2021a* (wpływ na hospitalizacje i wizyty związane z HF; analiza podgrup dla całkowitej liczby hospitalizacji związanych z HF), *Butler 2021* (wpływ na PROs), *Lam 2021* (analiza I-rzędowego punktu końcowego po uwzględnieniu zdarzeń pogorszenia HF leczonych ambulatoryjnie, poszerzenie analizy wyniku I-rzędowego w podgrupach wg regionu i rasy/pochodzenia etnicznego) oraz *Packer 2021b* (analizy podgrup według wyjściowego stosowania leków z grupy ARNi). Wnioski z pozostałych publikacji, prezentujących poszerzone (o inne punkty końcowe) lub dodatkowe analizy podgrup, tj. względem obecności cukrzycy (*Anker 2021*), wyjściowego stosowania leków z grupy MRA (*Ferreira 2021*), obecności przeciążenia objętościowego (*Packer 2021c*), stężenia hsTnT (*Packer 2021d*) i przewlekłej choroby nerek (*Zannad 2021*) zestawiono tabelarycznie w rozdziale umieszczonym w załączniku do niniejszej analizy (13.2). Analizy w tych określonych podgrupach generalnie wykazały spójny efekt terapeutyczny empagliflozyny.

Wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$; ocena na podstawie 95% CI) zaznaczano w tabelach czcionką **bold**.

5.4.1 Hospitalizacja z powodu HF (HHF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD) – pierwszorzędowy punkt końcowy (HHF/CVD)

Ocena wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej była głównym celem badania *EMPEROR-Reduced* (pierwszorzędowy punkt końcowy). Wyniki oceny I-rzędowego, złożonego punktu końcowego oraz jego składowych (na podst. danych przedstawionych w publikacji *Packer 2020*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (*Packer 2020*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 1863)		placebo+SoC (N = 1867)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Złożony punkt końcowy					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny CV	361 (19,4%)	15,8	462 (24,7%)	21	0,75 (0,65; 0,86) p < 0,001; NNT = 19 (95% CI: 13; 37)
Składowe złożonego punktu końcowego					
Hospitalizacja z powodu HF	246 (13,2%)	10,7	342 (18,3%)	15,5	0,69 (0,59; 0,81)
Zgon z przyczyny CV	187 (10,0%)	7,6	202 (10,8%)	8,1	0,92 (0,75; 1,12)

W badaniu *EMPEROR-Reduced*, w okresie obserwacji o medianie 16 miesięcy, leczenie empagliflozyną dodane do SoC związane było z istotnym statystycznie ($p < 0,001$) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego tego badania, tj. hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, o 25% względem placebo dodanego do SoC; 19,4% vs 24,7%; HR = 0,75 (95% CI: 0,65; 0,86). Wartość NNT wskazuje, że zastosowanie empagliflozyny zamiast placebo u 19 pacjentów (95% CI: 13; 37) w okresie przeciętnie 16 miesięcy pozwala na uniknięcie jednego dodatkowego przypadku hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny CV.

Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do obu składowych opisanego, złożonego I-rzędowego punktu końcowego – zmniejszenie częstości w grupie EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC obserwowano zarówno w zakresie hospitalizacji z powodu HF, jak i zgonów z przyczyny CV. Niemniej korzystny wpływ leczenia empagliflozyną był silniej zaznaczony w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu HF – redukcja ryzyka o 31% względem placebo+SoC; 13,2% vs 18,3%; HR = 0,69

(95% CI: 0,59; 0,81). Redukcja ryzyka zgonu z przyczyny CV (o 8%) w grupie EMPA+SoC vs placebo+SoC nie była statystycznie istotna; 10,0% vs 10,8%; HR = 0,92 (95% CI: 0,75; 1,12), niemniej wystąpiło mniej zdarzeń tego typu niż hospitalizacji.

5.4.1.1 HHF/CVD – analiza w podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (I-rzędowego punktu końcowego badania *EMPEROR-Reduced*) w podgrupach predefiniowanych w protokole badania. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie *EMPEROR-Reduced* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania i brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 14. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2020).

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)
Ogółem	361/1863 (19,4%)	462/1867 (24,7%)	0,75 (0,65; 0,86)
Obecność cukrzycy wyjściowo			
Tak	200/927 (21,6%)	265/929 (28,5%)	0,72 (0,60; 0,87)
Nie	161/936 (17,2%)	197/938 (21,0%)	0,78 (0,64; 0,97)
Wiek			
< 65 r.ż.	128/675 (19,0%)	193/740 (26,1%)	0,71 (0,57; 0,89)
≥ 65 r.ż.	233/1188 (19,6%)	269/1127 (23,9%)	0,78 (0,66; 0,93)
Płeć			
Mężczyźni	294/1426 (20,6%)	353/1411 (25,0%)	0,80 (0,68; 0,93)
Kobiety	67/437 (15,3%)	109/456 (23,9%)	0,59 (0,44; 0,80)
Rasa			
Biała	264/1325 (19,9%)	289/1304 (22,2%)	0,88 (0,75; 1,04)
Czarna	24/123 (19,5%)	48/134 (35,8%)	0,46 (0,28; 0,75)
Azjatycka	62/337 (18,4%)	99/335 (29,6%)	0,57 (0,41; 0,78)
Inna	5/51 (9,8%)	14/63 (22,2%)	0,41 (0,15; 1,14)
Wyjściowe BMI			
< 30	226/1263 (17,9%)	322/1300 (24,8%)	0,70 (0,59; 0,83)
≥ 30	135/600 (22,5%)	140/567 (24,7%)	0,85 (0,67; 1,08)

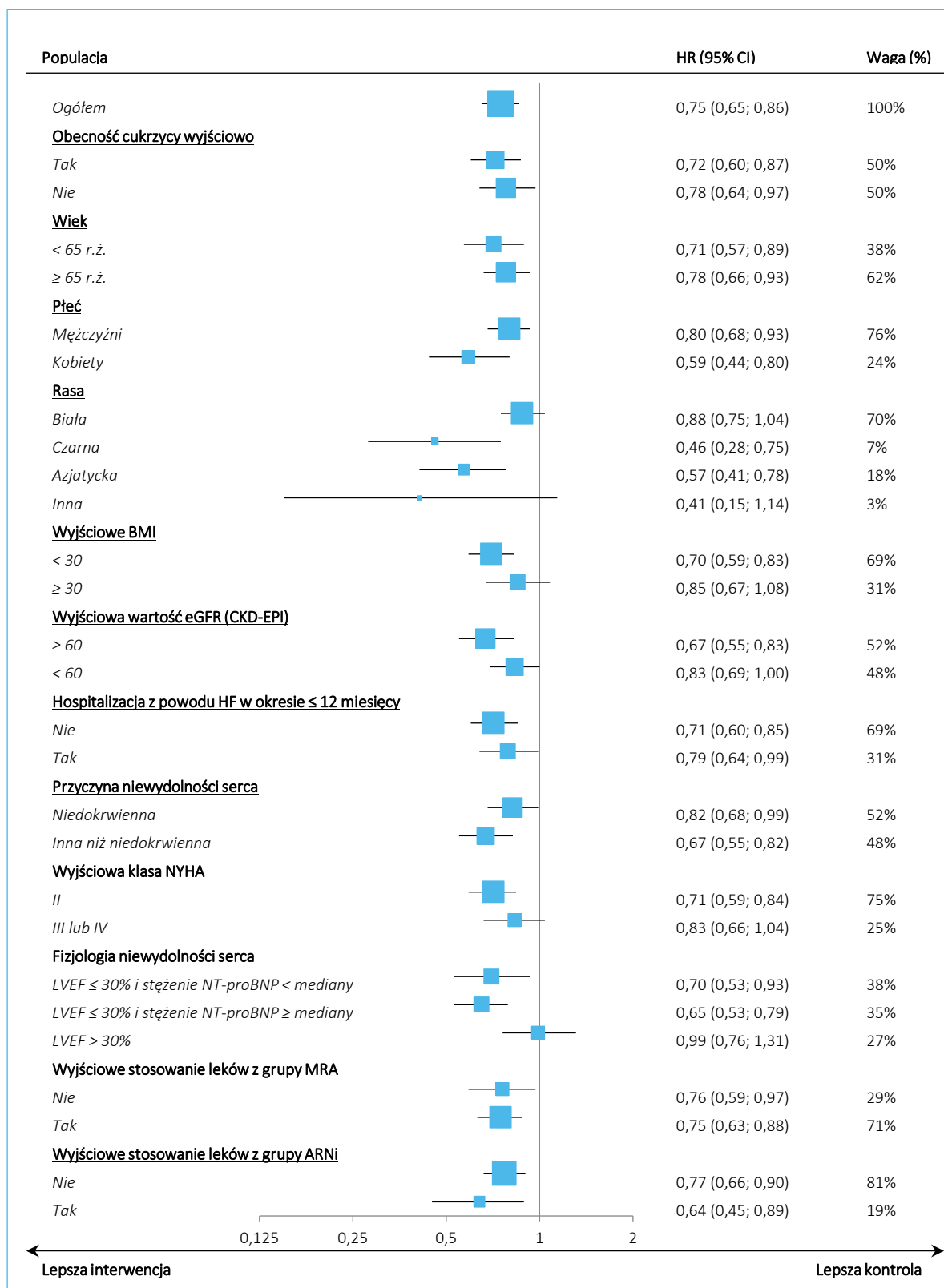
Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)
Wyściowa wartość eGFR (CKD-EPI)			
≥ 60	159/969 (16,4%)	224/960 (23,3%)	0,67 (0,55; 0,83)
< 60	202/893 (22,6%)	237/906 (26,2%)	0,83 (0,69; 1,00)
Hospitalizacja z powodu HF w okresie ≤ 12 miesięcy			
Nie	208/1286 (16,2%)	285/1293 (22,0%)	0,71 (0,60; 0,85)
Tak	153/577 (26,5%)	177/574 (30,8%)	0,79 (0,64; 0,99)
Przyczyna niewydolności serca			
Niedokrwienna	207/983 (21,1%)	236/946 (24,9%)	0,82 (0,68; 0,99)
Inna niż niedokrwienna	154/880 (17,5%)	226/921 (24,5%)	0,67 (0,55; 0,82)
Wyściowa klasa NYHA			
II	220/1399 (15,7%)	299/1401 (21,3%)	0,71 (0,59; 0,84)
III lub IV	141/464 (30,4%)	163/466 (35,0%)	0,83 (0,66; 1,04)
Fizjologia niewydolności serca			
LVEF ≤ 30% i stężenie NT-proBNP < mediany	80/699 (11,4%)	115/724 (15,9%)	0,70 (0,53; 0,93)
LVEF ≤ 30% i stężenie NT-proBNP ≥ mediany	169/631 (26,8%)	249/661 (37,7%)	0,65 (0,53; 0,79)
LVEF > 30%	108/526 (20,5%)	97/475 (20,4%)	0,99 (0,76; 1,31)
Wyściowe stosowanie leków z grupy MRA			
Nie	118/557 (21,2%)	132/512 (25,8%)	0,76 (0,59; 0,97)
Tak	243/1306 (18,6%)	330/1355 (24,4%)	0,75 (0,63; 0,88)
Wyściowe stosowanie leków z grupy ARNi			
Nie	310/1523 (20,4%)	369/1480 (24,9%)	0,77 (0,66; 0,90), p = 0,0008
Tak	51/340 (15,0%)	93/387 (24,0%)	0,64 (0,45; 0,89), p = 0,0094

Korzystny efekt dodania empagliflozyny do SoC, w postaci redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny CV był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z, jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, bez względu na wiek, BMI, klasę NYHA i etiologię HF (niedokrwienną lub inną). Zastosowanie empagliflozyny prowadziło do redukcji ryzyka I-rzędowego punktu końcowego zarówno u chorych, u których stosowano jednocześnie leki z grupy ARNi (HR = 0,64 [95% CI: 0,45; 0,89]), jak również u pacjentów niestosujących ARNi w ramach SoC (HR = 0,77 [95% CI: 0,66; 0,90]). W najnowszych wytycznych ESC z 2021 inhibitory neprylizyny są wskazane jako alternatywa dla ACE-I (lub ARB w sytuacji, gdy pacjent nie może otrzymywać ACE-I), można też rozważyć zastosowanie ARNi jako leczenie początkowe zamiast ACE-I (ESC 2021). W polskich warunkach nie są

objęte refundacją, co może ograniczać dostęp do tego leczenia, niemniej dostępne dane wskazują na skuteczność empagliflozyny bez względu na stosowanie ARNI w ramach SoC.

Wyniki analizy w predefiniowanych podgrupach zaprezentowano również na wykresie.

Wykres 3. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2020).



W dodatkowej analizie podgrup według tercylu wyjściowego wyniku w kwestionariuszu kardiomiopatii Kansas City (KCCQ – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) wykazano ponadto, że leczenie empagliflozyną związane było z redukcją ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny CV niezależnie od wyjściowej jakości życia i nasilenia objawów u pacjenta (*Butler 2021*).

5.4.1.2 HHF/CVD – poszerzona analiza w podgrupach względem regionu geograficznego i rasy/pochodzenia etnicznego

Dodatkowo w badaniu *EMPEROR-Reduced* eksploracyjnej analizie poddano wpływ regionu oraz rasy/pochodzenia etnicznego na skuteczność leczenia empagliflozyną (publikacja *Lam 2021*). Analizie poddano między innymi wpływ poszerzenia definicji złożonego punktu końcowego, tj. wystąpienia hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny CV o zaostrzenia HF leczone ambulatoryjnie.

W wyniku przeprowadzonych analiz wykazano, że częstość zdarzeń (na 100 pacjento-lat terapii) w grupach placebo była zróżnicowana pomiędzy regionami, jak i grupami różniącymi się rasą/pochodzeniem etnicznym, a stwierdzone różnice wynikały przede wszystkim z różnic w częstości hospitalizacji z powodu HF. Stosunek całkowitych liczb hospitalizacji z powodu HF do liczby zgonów z przyczyny CV był zróżnicowany w zakresie od 5,4 w Azji do 2,1 w Europie oraz od 34,4 u pacjentów rasy czarnej do 18,7 wśród białych. W podgrupach chorych z najwyższą liczbą hospitalizacji z powodu HF do zgonów CV stwierdzano jednocześnie największy efekt EMPA. Uwzględnienie w definicji I-rzędowego punktu końcowego dodatkowo zdarzeń zaostrzenia HF leczonych ambulatoryjnie spowodowało zwiększenie liczby ocenianych zdarzeń u pacjentów europejskich w porównaniu do chorych uczestniczących w badaniu w pozostałych regionach geograficznych, zwiększyło częstość zdarzeń w grupach placebo u chorych w Europie vs w pozostałych regionach oraz zwiększyło korzystny efekt EMPA w postaci redukcji ryzyka analizowanych niekorzystnych zdarzeń chorobowych z pierwotnie wykazanych 6% do 26%.

W tabeli poniżej zebrano dane liczbowe i wyniki porównania grup EMPA+SoC vs placebo+SoC w subpopulacjach wyróżnionych według regionu oraz rasy/pochodzenia etnicznego w zakresie skuteczności w redukcji ryzyka I-rzędowego punktu końcowego wg pierwotnie przyjętej definicji, jak i po uwzględnieniu przypadków zaostrzenia HF leczonych ambulatoryjnie. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie *EMPEROR-Reduced* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania i brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 15. Pierwszorzędowy punkt końcowy bez i z uwzględnieniem pogorszenia HF leczonego ambulatoryjnie – analiza w podgrupach wg regionu i pochodzenia etnicznego; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Lam 2021).

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)
I-rzędowy punkt końcowy: zgon z przyczyny CV lub hospitalizacja z powodu HF			
Ogółem	361/1863 (19,4%)	462/1867 (24,7%)	0,75 (0,65; 0,86)
Analiza wg regionu geograficznego			
Ameryka Płn.	48/212 (22,6%)	64/213 (30,0%)	0,69 (0,48; 1,01)
Ameryka Łac.	115/641 (17,9%)	151/645 (23,4%)	0,73 (0,58; 0,94)
Europa	140/676 (20,7%)	149/677 (22,0%)	0,94 (0,74; 1,18)
Azja	49/248 (19,8%)	80/245 (32,7%)	0,55 (0,38; 0,78)
Inne	9/86 (10,5%)	18/87 (20,7%)	0,50 (0,22; 1,11)
Analiza wg rasy/pochodzenia etnicznego			
Biała	264/1325 (19,9%)	289/1304 (22,2%)	0,88 (0,75; 1,04)
Czarna/Afroamerykanie	24/123 (19,5%)	48/134 (35,8%)	0,46 (0,28; 0,75)
Azjatycka	62/337 (18,4%)	99/335 (29,6%)	0,57 (0,41; 0,78)
Inne, w tym mieszana	5/51 (9,8%)	14/63 (22,2%)	0,41 (0,15; 1,14)
I-rzędowy punkt końcowy po poszerzeniu definicji: zgon z przyczyny CV lub hospitalizacja z powodu HF lub zaostření HF leczone ambulatoryjnie			
Ogółem	514/1863 (27,6%)	688/1867 (36,9%)	0,69 (0,61; 0,77)
Analiza wg regionu geograficznego			
Ameryka Płn.	73/212 (34,4%)	91/213 (42,7%)	0,73 (0,54; 1,00)
Ameryka Łac.	167/641 (26,1%)	204/645 (31,6%)	0,78 (0,63; 0,96)
Europa	189/676 (28,0%)	242/677 (35,7%)	0,74 (0,62; 0,90)
Azja	73/248 (29,4%)	126/245 (51,4%)	0,47 (0,35; 0,63)
Inne	12/86 (14%)	25/87 (28,7%)	0,45 (0,23; 0,90)
Analiza wg rasy/pochodzenia etnicznego			
Biała	371/1325 (28%)	431/1304 (33,1%)	0,81 (0,71; 0,93)
Czarna/Afroamerykanie	35/123 (28,5%)	63/134 (47,0%)	0,49 (0,32; 0,74)
Azjatycka	89/337 (26,4%)	153/335 (45,7%)	0,48 (0,37; 0,63)
Inne, w tym mieszana	11/51 (21,6%)	19/63 (30,2%)	0,69 (0,33; 1,46)

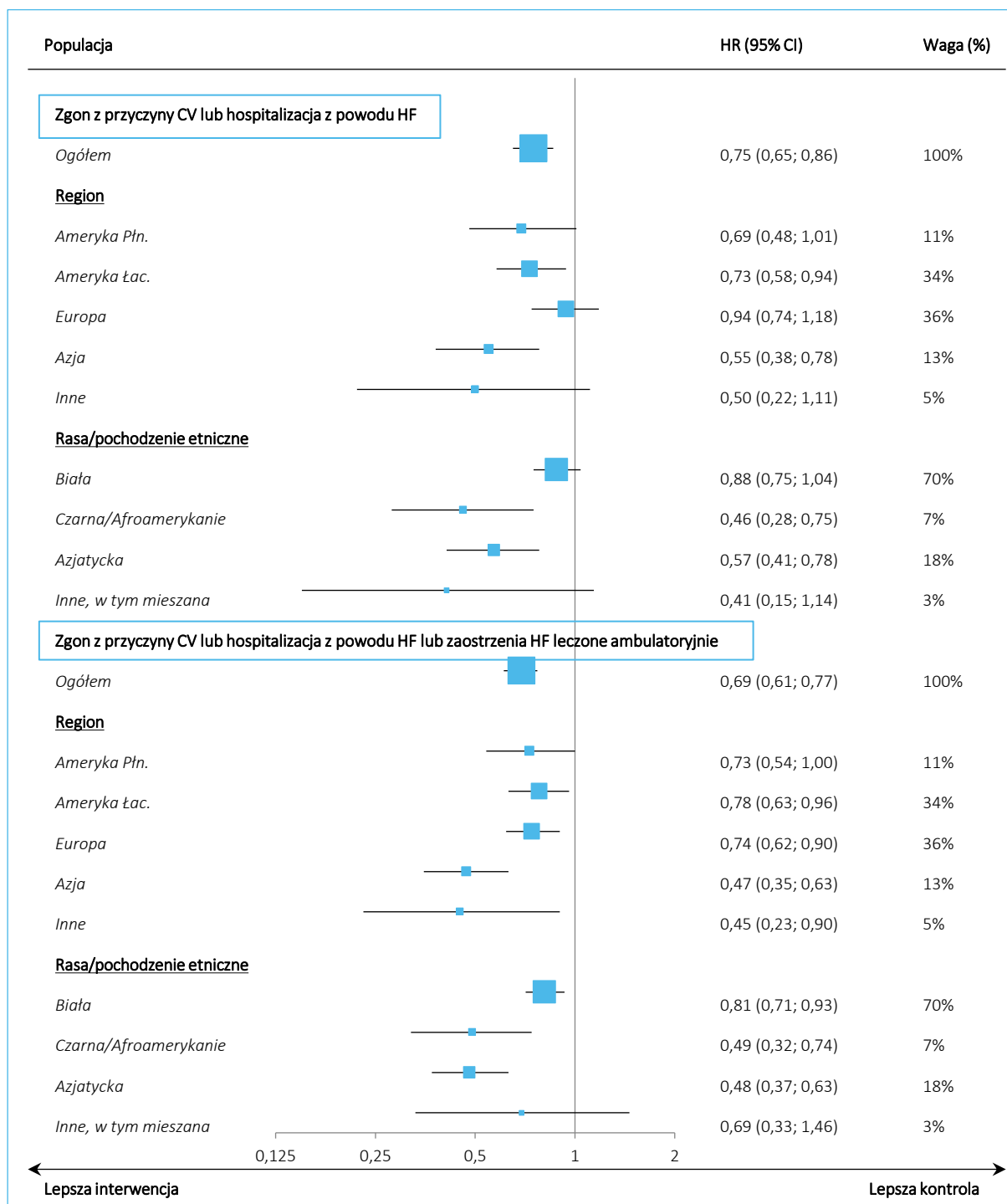
W podgrupie chorych z HFrEF leczonych w Europie dodanie empagliflozyny do SoC związane było z redukcją ryzyka zgonu z przyczyny CV lub pogorszenia HF leczonego szpitalnie o 6%; HR = 0,94 (95% CI: 0,74; 1,18). Po uwzględnieniu specyfiki praktyki klinicznej w Europie (tj. częstszego leczenia zaostření HF w trybie ambulatoryjnym) dodanie empagliflozyny do SoC związane było z redukcją ryzyka zgonu

z przyczyny CV lub zaostrzenia HF, leczonego szpitalnie lub ambulatoryjnie, o 26%; HR = 0,74 (95% CI: 0,62; 0,90). Po uwzględnieniu zdarzeń zaostrzenia HF leczonych ambulatoryjnie efekt empagliflozyny w podgrupie pacjentów europejskich osiągnął także istotność statystyczną.

W podgrupie chorych z HFrEF rasy białej dodanie empagliflozyny do SoC związane było z redukcją ryzyka zgonu z przyczyny CV lub zaostrzenia HF leczonego szpitalnie o 12%; HR = 0,88 (95% CI: 0,75; 1,04). Po modyfikacji wyjściowej definicji analizowanego złożonego punktu końcowego, dodanie empagliflozyny do SoC związane było z redukcją ryzyka zgonu z przyczyny CV lub zaostrzenia HF, leczonego szpitalnie lub ambulatoryjnie, o 19%; HR = 0,81 (95% CI: 0,71; 0,93). Po uwzględnieniu zdarzeń zaostrzenia HF leczonych ambulatoryjnie efekt empagliflozyny w podgrupie pacjentów europejskich osiągnął także istotność statystyczną.

Wyniki omówionej wyżej, poszerzonej analizy skuteczności empagliflozyny w subpopulacjach wyróżnionych względem regionu i rasy/pochodzenia etnicznego zilustrowano również na wykresie.

Wykres 4. Pierwszorzędowy punkt końcowy bez i z uwzględnieniem pogorszenia HF leczonego ambulatoryjnie – analiza w podgrupach wg regionu i pochodzenia etnicznego; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Lam 2021).



5.4.1.3 CVD – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na ryzyko zgonu z przyczyny CV (składowa I-rzędowego punktu końcowego) w podgrupach pacjentów stosujących i niestosujących w ramach SoC leki z grupy inhibitorów neprylizyny (ARNi).

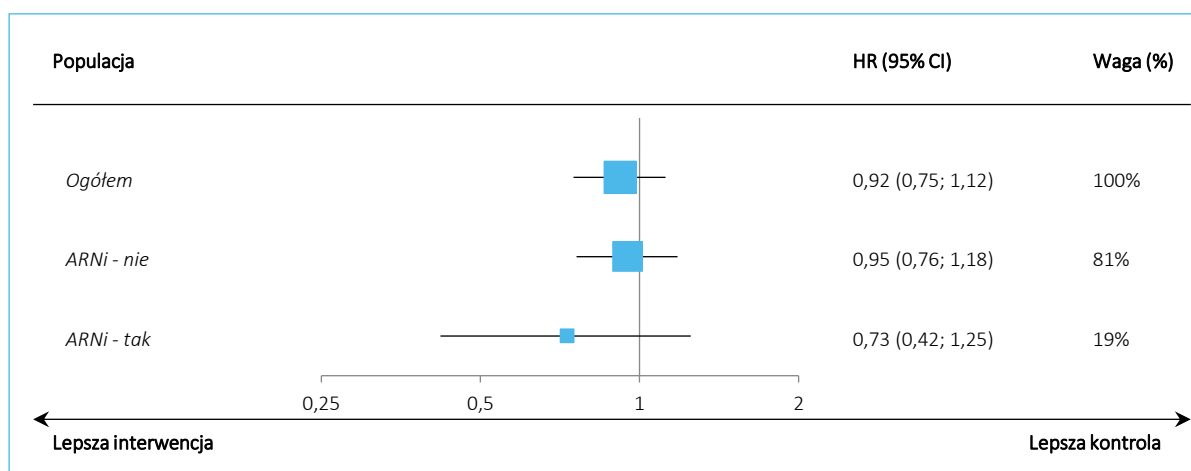
Tabela 16. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021b).

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%)	placebo+SoC, n/N (%)	HR (95% CI)
Ogółem (Packer 2020)	187 (10,0%)	202 (10,8%)	0,92 (0,75; 1,12)
Pacjenci niestosujący ARNi	166/1523 (10,9%)	167/1480 (11,3%)	0,95 (0,76; 1,18) p = 0,63
Pacjenci stosujący ARNi	21/340 (6,2%)	35/387 (9,0%)	0,73 (0,42; 1,25) p = 0,25

Ogółem, wyniki analizy ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w podgrupach wyróżnionych pod względem stosowania lub nie ARNi były zbliżone do wyników w całej analizowanej populacji. W podgrupie pacjentów niestosujących takiego leczenia hazard względny wystąpienia opisywanego zdarzenia w grupie interwencji w porównaniu z kontrolą wynosił 0,95 (95% CI: 0,76; 1,18), natomiast w podgrupie pacjentów stosujących to leczenie – 0,73 (95% CI: 0,42; 1,25). Liczbowo efekt wśród chorych niestosujących ARNi był zbliżony do efektu w całej populacji, natomiast w podgrupie chorych stosujących takie leczenie – nieco niższy, ale w obu przypadkach, podobnie jak w analizie w całej populacji, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Wyniki analizy w predefiniowanych podgrupach zaprezentowano również na wykresie poniżej.

Wykres 5. Zgon z przyczyny CV, analiza w podgrupach wyróżnionych względem stosowania ARNi, EMPA+SoC vs placebo+SoC.



5.4.2 Dodatkowe złożone punkty końcowe oceniane w badaniu

5.4.2.1 Hospitalizacja lub zgon (bez względu na przyczynę)

W badaniu *EMPEROR-Reduced* ocenie poddano także inne (poza wynikiem I-rzędowym) złożone punkty końcowe uwzględniające wystąpienie zdarzenia hospitalizacji lub zgonu, analizowane jako czas do wystąpienia pierwszego ze zdefiniowanych zdarzeń: zgon lub hospitalizacja (bez względu na przyczynę), zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (publikacja *Packer 2021a*). Dane liczbowe i wyniki analiz porównawczych dotyczące wymienionych punktów końcowych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zgon lub hospitalizacja – drugorzędowe punkty końcowe; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (*Packer 2021a*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 1863)		placebo+SoC (N = 1867)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja bez względu na przyczynę	743 (39,9%)	38,4	860 (46,1%)	47,3	0,81 (0,74; 0,90), p < 0,0001
Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z przyczyny CV	556 (29,8%)	26,1	674 (36,1%)	33,4	0,78 (0,70; 0,87), p < 0,0001
Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z powodu HF	407 (21,8%)	17,8	512 (27,4%)	23,3	0,76 (0,67; 0,87), p < 0,0001

W okresie obserwacji o medianie 16 miesięcy, leczenie empagliflozyną dodane do SoC związane było z istotnym statystycznie ($p < 0,0001$) zmniejszeniem ryzyka: zgonu lub hospitalizacji, bez względu na

przyczynę – o 19% (HR = 0,81 [95% CI: 0,74; 0,90]); zgonu bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z przyczyny CV – o 22% (HR = 0,78 [95% CI: 0,70; 0,87]); jak również zgonu bez względu na przyczynę lub hospitalizacji z powodu HF – o 24% (HR = 0,76 [95% CI: 0,67; 0,87]).

5.4.2.2 Zgon lub hospitalizacja lub wizyta +/- inne zdarzenie związane z pogorszeniem HF

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny wpływu terapii dodanej empagliflozyną na wystąpienie złożonych punktów końcowych uwzględniających różnorodne zdarzenia związane z pogorszeniem HF, które zostały poddane ocenie w badaniu *EMPEROR-Reduced*.

Tabela 18. Zgon lub hospitalizacja lub wizyta +/- inne zdarzenie związane z pogorszeniem HF; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021a).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 1863)			placebo+SoC (N = 1867)			HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
Czas do zgonu bez względu na przyczynę, hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na izbie przyjęć lub SOR z powodu HF wymagającej leczenia i.v.	415 (22,3%)	–	18,2	519 (27,8%)	–	23,7	0,76 (0,67; 0,87), p < 0,0001
Czas do zgonu bez względu na przyczynę, hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na izbie przyjęć lub SOR z powodu HF wymagającej leczenia i.v. w okresie 12 dni od momentu randomizacji	bd.	–	bd.	bd.	–	bd.	0,42 (0,19; 0,92), p = 0,029
Czas do zgonu bez względu na przyczynę, hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na izbie przyjęć lub SOR z powodu HF wymagającej leczenia i.v. w okresie 34 dni od momentu randomizacji	bd.	–	bd.	bd.	–	bd.	0,67 (0,44; 1,00), p = 0,048
Czas do zgonu bez względu na przyczynę, hospitalizacji z powodu HF, wizyty na izbie przyjęć lub SOR wymagającej leczenia i.v. lub do intensyfikacji leczenia diuretykami [^]	555 (29,8%)	–	25,9	727 (38,9%)	–	36,7	0,70 (0,63; 0,78), p < 0,0001
Czas do zgonu bez względu na przyczynę, hospitalizacji z powodu HF, wizyty na izbie przyjęć lub SOR wymagającej leczenia i.v., intensyfikacji leczenia diuretykami [^] lub do pogorszenia objawów HF w klasie NYHA	609 (32,7%)	–	33,8	802 (43%)	–	48,1	0,70 (0,63; 0,78), p < 0,0001

[^] wszystkie punkty końcowe obejmujące zdarzenie intensyfikacji leczenia diuretykami zostały zdefiniowane *post-hoc*;

W okresie obserwacji o medianie 16 miesięcy w grupie EMPA+SoC stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu bez względu na przyczynę, hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na izbie przyjęć lub SOR z powodu HF wymagającej leczenia dożylnego – o 24% w porównaniu do ryzyka w grupie

placebo+SoC (HR = 0,76 [95% CI: 0,67; 0,87]). Przewaga leczenia empagliflozyną+SoC nad placebo+SoC w postaci redukcji ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego była istotna statystycznie już po 12 i 34 dniach od randomizacji.

Istotną statystycznie redukcję ryzyka niekorzystnego wyniku klinicznego dzięki zastosowaniu EMPA jako terapii dodanej do SoC wykazano także w przypadku złożonych punktów końcowych zdefiniowanych *post-hoc* jako „zgon bez względu na przyczynę, hospitalizacja z powodu HF, wizyta na izbie przyjęć lub SOR wymagająca leczenia i.v. lub intensyfikacji leczenia diuretykami” oraz „zgon bez względu na przyczynę, hospitalizacja z powodu HF, wizyta na izbie przyjęć lub SOR wymagająca leczenia i.v., intensyfikacji leczenia diuretykami lub pogorszenia w klasie NYHA”; w obu przypadkach redukcja ryzyka o 30% względem grupy kontrolnej (HR = 0,70 [95% CI: 0,63; 0,78]).

5.4.2.3 Zgon bez względu na przyczynę, hospitalizacja z powodu HF lub wizyta na izbie przyjęć lub SOR z powodu HF – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na ryzyko złożonego punktu końcowego, zdefiniowanego jako czas do zgonu bez względu na przyczynę, hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na izbie przyjęć lub SOR z powodu HF. Wyniki dla tak zdefiniowanego punktu końcowego przedstawiono jedynie w podgrupach pacjentów stosujących i niestosujących w ramach SoC leki z grupy inhibitorów neprylizyny (ARNi).

Tabela 19. Zgon bez względu na przyczynę, hospitalizacja z powodu HF lub wizyta na izbie przyjęć lub SOR z powodu HF – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021b).

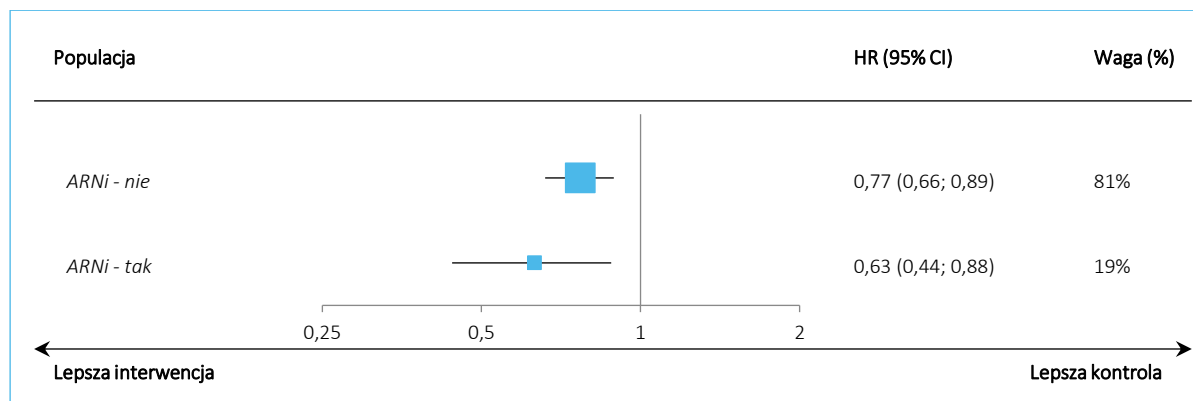
Populacja	EMPA+SoC, n/N (%)	placebo+SoC, n/N (%)	HR (95% CI)
Pacjenci niestosujący ARNi	318/1523 (20,4%)	379/1480 (25,6%)	0,77 (0,66; 0,89) p = 0,0006
Pacjenci stosujący ARNi	51/340 (15,0%)	94/387 (24,3%)	0,63 (0,44; 0,88) p = 0,007

Opisywany punkt końcowy rozpatrywano jedynie w analizie podgrup wyróżnionych ze względu na stosowanie ARNi, więc jego wyników nie można było odnieść do wyników analizy w całej populacji. Zarówno w podgrupie chorych niestosujących ARNi, jak i wśród chorych którzy takie leczenie stosowali, obserwowano istotne statystycznie wyniki, wskazujące na zmniejszenie ryzyka wystąpienia opisywanego punktu

końcowego po zastosowaniu empagliflozyny: HR = 0,77 (95% CI: 0,66; 0,89), $p = 0,0006$ w podgrupie niestosującej ARNi oraz 0,63 (95% CI: 0,44; 0,88), $p = 0,007$ w podgrupie pacjentów stosujących ARNi.

Wyniki analizy w opisywanych podgrupach zaprezentowano również na wykresie poniżej.

Wykres 6. Zgon bez względu na przyczynę, hospitalizacja z powodu HF lub wizyta na izbie przyjęć lub SOR z powodu HF, analiza w podgrupach wyróżnionych względem stosowania ARNi, EMPA+SoC vs placebo+SoC.



5.4.3 Szczegółowa ocena hospitalizacji

W ramach badania *EMPEROR-Reduced* przeprowadzono szczegółową ocenę wpływu dodania empagliflozyny do SoC na ryzyko hospitalizacji (pierwszej), jak i na całkowite ryzyko hospitalizacji (z uwzględnieniem pierwszej i kolejnych hospitalizacji). Analizie poddano zdarzenia hospitalizacji bez względu na przyczynę, jak również hospitalizacje z przyczyny sercowo-naczyniowej i z powodu niewydolności serca; a także kategorie hospitalizacji zawężone do przypadków zróżnicowanych względem stopnia intensywności zastosowanego leczenia (leczenie na oddziale kardiologicznym lub intensywnej opieki medycznej, interwencja mechaniczna lub chirurgiczna, podanie dożylnie leków wazopresyjnych lub leków działających inotropowo dodatnio). Ocenie poddano także ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca z wykorzystaniem liczb zdarzeń zarejestrowanych przez badacza (we wszystkich innych punktach końcowych uwzględniających hospitalizację z powodu HF brano pod uwagę wyłącznie hospitalizacje „kwalifikowane”, tj. spełniające ścisłe kryteria określone w protokole badania dla tego punktu końcowego). Wpływ empagliflozyny na hospitalizacje oceniano poprzez analizę czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia (hospitalizacji) danej kategorii, jak i poprzez porównanie całkowitych liczb hospitalizacji, z uwzględnieniem kolejnych tego typu zdarzeń u danego pacjenta. Wyniki oceny poszczególnych punktów końcowych dotyczących hospitalizacji podsumowano w rozdziałach poniżej.

5.4.3.1 Hospitalizacje z powodu HF

5.4.3.1.1 Czas do pierwszej hospitalizacji

W tabeli poniżej zebrano wyniki oceny poszczególnych punktów końcowych związanych z oceną hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF).

Tabela 20. Hospitalizacja; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021a).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 1863)		placebo+SoC (N = 1867)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF	246 (13,2%)	10,7	342 (18,3%)	15,5	0,69 (0,59; 0,81), p < 0,0001
Czas do pierwszej, zarejestrowanej przez badacza [†] hospitalizacji z powodu HF	317 (17%)	14,2	429 (23%)	20,1	0,71 (0,61; 0,82), p < 0,0001
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+" lub interwencji mechanicznej lub chirurgicznej	91 (4,9%)	3,8	120 (6,4%)	5,0	0,75 (0,57; 0,98), p = 0,03
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF wymagającej leczenia na oddz. kardiologicznym lub oddz. intensywnej opieki medycznej (OIOM)	89 (4,8%)	3,7	139 (7,3%)	5,7	0,65 (0,50; 0,85), p = 0,002

[†] We wszystkich innych punktach końcowych uwzględniających zdarzenie hospitalizacji z powodu HF brano pod uwagę wyłącznie hospitalizacje "kwalifikowane". Warunkiem zakwalifikowania zdarzenia jako hospitalizacji HF (ang. adjudicated heart failure hospitalization) było wystąpienie u pacjenta istotnego pogorszenia stanu klinicznego i intensyfikacji leczenia niewydolności serca, a także co najmniej 12-godzinny pobyt w szpitalu, a w przypadku niestosowania leczenia dożylnego – co najmniej 24-godzinny.

Wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego HF w badaniu *EMPEROR-Reduced* wskazują na statystycznie istotny, korzystny wpływ ocenianej terapii, w postaci redukcji ryzyka hospitalizacji w każdej ze zdefiniowanych kategorii tego zdarzenia. W okresie obserwacji o medianie 16 miesięcy w grupie EMPA+SoC stwierdzono istotne, w porównaniu do ryzyka w grupie placebo+SoC, zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca – z uwzględnieniem wyłącznie hospitalizacji kwalifikowanych – o 31% (HR = 0,69 [95% CI: 0,59; 0,81]), jak i wszystkich zarejestrowanych przez badacza – o 29% (HR = 0,71 [95% CI: 0,61; 0,82]). Obserwowano również zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania dożylnego leczenia lub zastosowania interwencji mechanicznej lub chirurgicznej, HR – 0,75 (95% CI: 0,57; 0,98), p = 0,03, oraz hospitalizacji z powodu HF wymagającej leczenia na specjalistycznym oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej opieki medycznej (ang. *cardiac care unit or intensive car unit*), HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,85), p = 0,002.

5.4.3.1.1.1 Analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na ryzyko hospitalizacji z powodu HF (ogółem oraz z podkategoriami względem stosowania terapii o określonej intensywności) w podgrupach pacjentów stosujących i niestosujących w ramach SoC leki z grupy inhibitorów neprylizyny (ARNi).

Tabela 21. Hospitalizacja z powodu HF – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021b).

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%)	placebo+SoC, n/N (%)	HR (95% CI)
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF			
Ogółem	246/1863 (13,2%)	342/1867 (18,3%)	0,69 (0,59; 0,81), p < 0,0001
Pacjenci niestosujący ARNi	206/1523 (13,5%)	266/1480 (18,0%)	0,71 (0,59; 0,85), p = 0,0002
Pacjenci stosujący ARNi	40/340 (11,8%)	76/387 (19,6%)	0,61 (0,42; 0,90), p = 0,013
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania i.v. wazopresorów lub leków inotropowych "+" lub interwencji mechanicznej lub chirurgicznej			
Ogółem [^]	91/1863 (4,9%)	120/1867 (6,4%)	0,75 (0,57; 0,98), p = 0,03
Pacjenci niestosujący ARNi	118/1523 (7,7%)	132/1480 (8,9%)	0,84 (0,66; 1,08), p = 0,18
Pacjenci stosujący ARNi	16/340 (4,7%)	42/387 (10,9%)	0,45 (0,25; 0,80), p = 0,007
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF wymagającej leczenia na oddz. kardiologicznym lub OIOM			
Ogółem	89/1863 (4,8%)	139/1867 (7,3%)	0,65 (0,50; 0,85), p = 0,002
Pacjenci niestosujący ARNi	72/1523 (4,7%)	105/1480 (7,1%)	0,66 (0,49; 0,89), p = 0,006
Pacjenci stosujący ARNi	17/340 (5,0%)	31/387 (8,0%)	0,64 (0,36; 1,17), p = 0,15

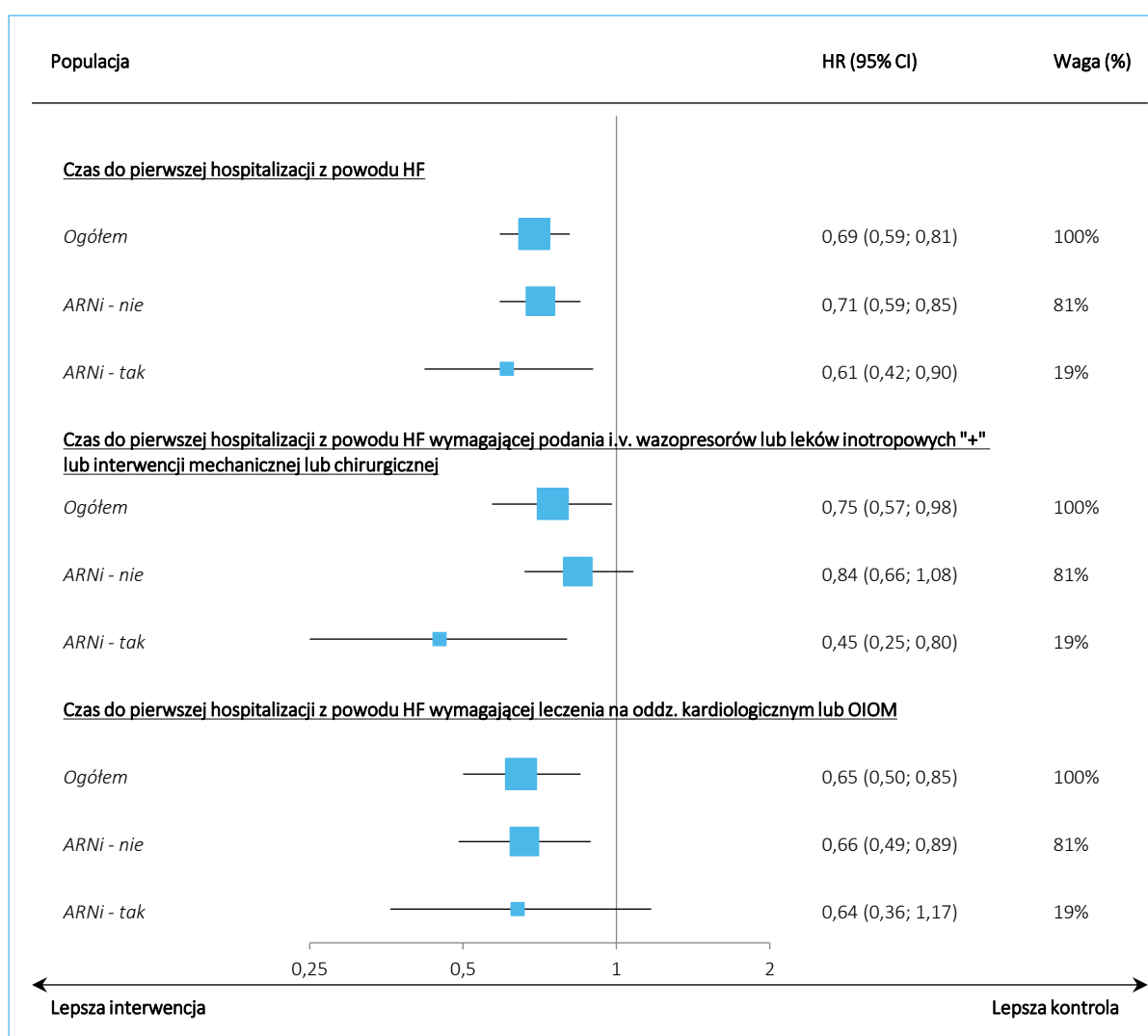
[^] Przedstawione liczby osób ze zdarzeniem w podgrupach wyróżnionych względem ARNi podane w publikacji *Packer 2021b* nie sumują się do ogólnej liczby zdarzeń opisywanego punktu końcowego przedstawionych w publikacji *Packer 2020* – z uwagi na fakt, że dane dla pozostałych punktów są zgodne pomiędzy tymi dwiema publikacjami istnieje ryzyko błędu, nie jest jednak jasne na czym błąd polega i które wartości są poprawne.

Zastosowanie empagliflozyny prowadziło do redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF zarówno u chorych, u których stosowano jednocześnie leki z grupy ARNi (HR = 0,61 [95% CI: 0,42; 0,90]), jak również u pacjentów niestosujących ARNi w ramach SoC (HR = 0,71 [95% CI: 0,59; 0,85]). Efekt EMPA w podgrupie stosujących i niestosujących ARNi był bardzo zbliżony także w odniesieniu do redukcji ryzyka

hospitalizacji z powodu HF wymagającej leczenia na oddz. kardiologicznym lub OIOM. W przypadku hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania i.v. wazopresorów lub leków inotropowych "+" lub interwencji mechanicznej lub chirurgicznej dodanie EMPA również związane było z redukcją ryzyka względem placebo w obu analizowanych podgrupach, jakkolwiek wśród pacjentów leczonych ARNi efekt ocenianego leku był silniejszy (p dla interakcji leczenia z podgrupą = 0,049).

Wyniki analizy w predefiniowanych podgrupach zaprezentowano również na wykresie.

Wykres 7. Hospitalizacja z powodu HF – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021b).



5.4.3.1.2 Całkowita (pierwsza i kolejne) liczba hospitalizacji

Informacje odnośnie ryzyka wystąpienia ogólnie (pierwsza i kolejne) hospitalizacji z powodu HF podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Hospitalizacja; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021a).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 1863)	placebo+SoC (N = 1867)	HR (95% CI)
	n zdarzeń	n zdarzeń	
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) hospitalizacji z powodu HF [‡] [§]	388	553	0,70 (0,58; 0,85), p = 0,0003
Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+" lub interwencji mechanicznej	116	186	0,64 (0,47; 0,87), p = 0,005
Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF, wymagających opieki na oddz. kardiologicznym lub oddz. intensywnej opieki medycznej	118	171	0,67 (0,50; 0,90), p = 0,008

‡ w grupach EMPA+SoC vs placebo+SoC, w okresie obserwacji w badaniu liczby pacjentów hospitalizowanych 1, 2 i ≥ 3 -krotnie z powodu HF wyniosły, odpowiednio, 160 vs 231, 50 vs 61 oraz 36 vs 50;

§ liczba hospitalizacji wymagających zastosowania: wyłącznie doustnych diuretyków; wyłącznie diuretyków i.v.; wazodilatatorów i.v.; wazopresorów i.v. i leków inotropowych „+”; interwencji mechanicznej lub chirurgicznej była, w przypadku każdej z kategorii, niższa w grupie EMPA+SoC vs placebo+SoC, odpowiednio 15 vs 27; 204 vs 266; 36 vs 54; 92 vs 152 oraz 24 vs 34,

Spójne z omówionymi wyżej wynikami analiz czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia, bardzo zbliżone wyniki potwierdzające korzystny efekt empagliflozyny na ryzyko hospitalizacji w wyróżnionych kategoriach uzyskano także w analizach uwzględniających całkowite liczby hospitalizacji: HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85) dla ogólnie hospitalizacji z powodu HF, oraz HR = 0,64 (95% CI: 0,47; 0,87), p = 0,005 w przypadku hospitalizacji z powodu HF wymagających podania dożylnych leków lub interwencji mechanicznej oraz HR = 0,67 (95% CI: 0,50; 0,90), p = 0,008 dla hospitalizacji z powodu HF wymagających opieki na oddziale kardiologicznym (ang. *cardiac care unit*) lub oddziale intensywnej opieki medycznej (ang. *intensive care unit*).

5.4.3.1.2.1 Analiza w podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na całkowitą liczbę (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji z powodu niewydolności serca w podgrupach predefiniowanych w protokole badania.

Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie *EMPEROR-Reduced* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania i brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 23. Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021a).

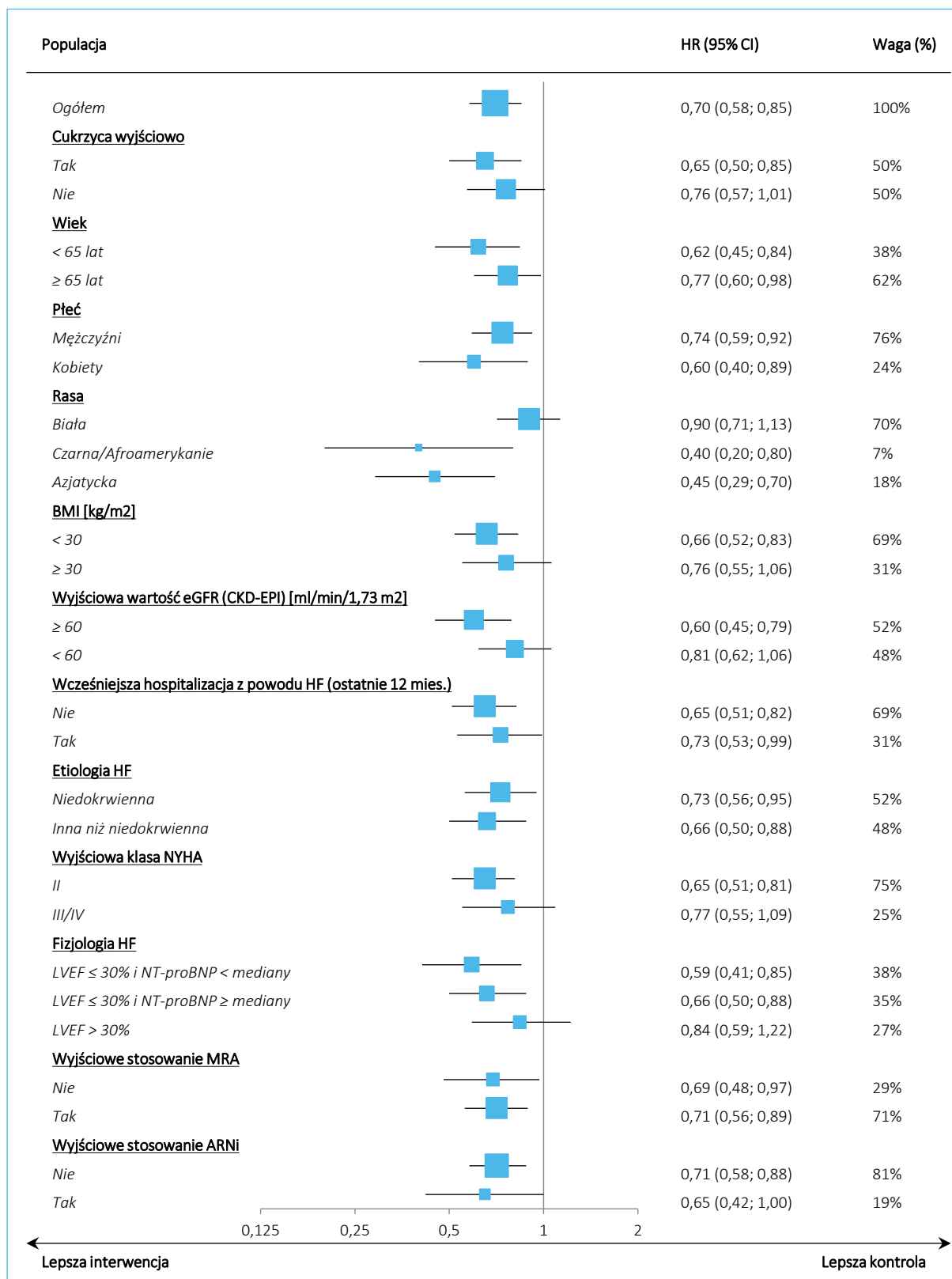
Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)
Ogółem	388/1863 (20,8%)	553/1867 (29,6%)	0,70 (0,58; 0,85)
Cukrzyca wyjściowo			
Tak	221/927 (23,8%)	337/929 (36,3%)	0,65 (0,50; 0,85)
Nie	167/936 (17,8%)	216/938 (23,0%)	0,76 (0,57; 1,01)
Wiek			
< 65 lat	137/675 (20,3%)	251/740 (33,9%)	0,62 (0,45; 0,84)
≥ 65 lat	251/1188 (21,1%)	302/1127 (26,8%)	0,77 (0,60; 0,98)
Płeć			
Mężczyźni	299/1426 (21%)	433/1411 (30,7%)	0,74 (0,59; 0,92)
Kobiety	89/437 (20,4%)	120/456 (26,3%)	0,60 (0,40; 0,89)
Rasa			
Biała	287/1325 (21,7%)	297/1304 (22,8%)	0,90 (0,71; 1,13)
Czarna	23/123 (18,7%)	65/134 (48,5%)	0,40 (0,20; 0,80)
Azjatycka	70/337 (20,8%)	160/335 (47,8%)	0,45 (0,29; 0,70)
Inna	1/51 (2,0%)	15/63 (23,8%)	nie oszacowano
Wyjściowe BMI [kg/m²]			
< 30	232/1263 (18,4%)	371/1300 (28,5%)	0,66 (0,52; 0,83)
≥ 30	156/600 (26%)	182/567 (32,1%)	0,76 (0,55; 1,06)
Wyjściowa wartość eGFR (CKD-EPI) [ml/min/1,73 m²]			
≥ 60	157/969 (16,2%)	267/960 (27,8%)	0,60 (0,45; 0,79)
< 60	231/893 (25,9%)	286/906 (31,6%)	0,81 (0,62; 1,06)
Wcześniejsza hospitalizacja z powodu HF (ostatnie 12 mies.)			
Nie	198/1286 (15,4%)	309/1293 (23,9%)	0,65 (0,51; 0,82)
Tak	190/577 (32,9%)	244/574 (42,5%)	0,73 (0,53; 0,99)
Etiologia niewydolności serca			
Niedokrwienna	221/983 (22,5%)	281/946 (29,7%)	0,73 (0,56; 0,95)
Inna niż niedokrwienna	167/880 (19%)	272/921 (29,5%)	0,66 (0,50; 0,88)
Wyjściowa klasa NYHA			
II	226/1399 (16,2%)	353/1401 (25,2%)	0,65 (0,51; 0,81)
III lub IV	162/464 (34,9%)	200/466 (42,9%)	0,77 (0,55; 1,09)
Fizjologia niewydolności serca			
LVEF ≤ 30% i stężenie NT-proBNP < mediany	69/699 (9,9%)	122/724 (16,9%)	0,59 (0,41; 0,85)

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)
LVEF ≤ 30% i stężenie NT-proBNP ≥ mediany	206/631 (32,6%)	309/661 (46,7%)	0,66 (0,50; 0,88)
LVEF > 30%	112/526 (21,3%)	118/475 (24,8%)	0,84 (0,59; 1,22)
Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA			
Nie	126/557 (22,6%)	165/512 (32,2%)	0,69 (0,48; 0,97)
Tak	262/1306 (20,1%)	388/1355 (28,6%)	0,71 (0,56; 0,89)
Wyjściowe stosowanie leków z grupy ARNi			
Nie	318/1523 (20,9%)	432/1480 (29,2%)	0,71 (0,58; 0,88), p = 0,002
Tak	70/340 (20,6%)	121/387 (31,3%)	0,65 (0,42; 1,00), p = 0,052

Korzystny efekt dodania empagliflozyny do SoC, w postaci redukcji ryzyka pierwszej, jak i kolejnych hospitalizacji związanych z niewydolnością serca był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z, jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, bez względu na wiek, BMI, klasę NYHA i etiologię HF (niedokrwienną lub inną). Korzystny wpływ EMPA na redukcję całkowitej liczby hospitalizacji widoczny był zarówno wśród chorych leczonych ARNi (HR = 0,65 [95% CI: 0,42; 1,00]), jak i wśród pacjentów nieleczonych ARNi (HR = 0,71 [95% CI: 0,58; 0,88]). Autorzy badania zwrócili uwagę na nominalnie istotną statystycznie ($p < 0,05$) interakcję pomiędzy zastosowaną interwencją leczniczą a rasą (wpływ EMPA wydaje się silniejszy u chorych rasy czarnej lub azjatyckiej niż u pacjentów rasy białej), niemniej także wśród białych pacjentów oceniana terapia redukowała ryzyko analizowanego zdarzenia – o 10% względem grupy kontrolnej.

Wyniki analizy w predefiniowanych podgrupach zaprezentowano również na wykresie.

Wykres 8. Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021a).



W dodatkowej analizie podgrup według tercylu wyjściowego wyniku w kwestionariuszu kardiomiopatii Kansas City (KCCQ – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) wykazano ponadto, że leczenie empagliflozyną związane było z redukcją całkowitej liczby hospitalizacji z powodu HF niezależnie od wyjściowej jakości życia i nasilenia objawów u pacjenta (*Butler 2021*).

5.4.3.1.3 Czas trwania hospitalizacji związanej z HF

Zgodnie z informacjami dostępnymi w publikacji *Packer 2021a* czas trwania hospitalizacji związanej z niewydolnością serca był zbliżony w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC. Mediana (IQR) czasu trwania hospitalizacji z powodu HF wyniosła 8,0 dni (IQR: 5; 15) wśród pacjentów leczonych empagliflozyną i 9,0 dni (IQR: 6; 15) wśród chorych przyjmujących placebo.

5.4.3.2 Hospitalizacje z powodu CV

Informacje odnośnie czasu do wystąpienia pierwszej hospitalizacji z powodu CV, a także odnośnie liczby hospitalizacji z powodu CV podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Hospitalizacja; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (*Packer 2021a*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 1863)			placebo+SoC (N = 1867)			HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
Czas do pierwszej hospitalizacji z przyczyny CV	452 (24,3%)	–	21,2	570 (30,5%)	–	28,3	0,75 (0,67; 0,85), p < 0,0001
Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji z przyczyny CV	–	819	–	–	999	–	0,78 (0,67; 0,91), p = 0,001

W obu analizach (czas do pierwszej hospitalizacji z powodu CV oraz ryzyko wystąpienia pierwszej i kolejnych takich hospitalizacji) stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu CV po wprowadzeniu do standardowego leczenia empagliflozyny: HR = 0,75 (95% CI: 0,67; 0,85), p < 0,0001 dla oceny ryzyka wystąpienia pierwszej hospitalizacji z powodu CV, oraz HR = 0,78 (95% CI: 0,67; 0,91), p = 0,001 dla ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu CV ogółem (pierwsza i kolejne hospitalizacje).

5.4.3.3 Hospitalizacje bez względu na przyczynę

Dane liczbowe i wyniki przeprowadzonych porównań międzygrupowych w zakresie oceny punktów końcowych związanych z hospitalizacjami bez względu na przyczynę zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Hospitalizacja; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021a).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 1863)			placebo+SoC (N = 1867)			HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	n zdarzeń/100 p-y	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	n zdarzeń/100 p-y	
Czas do pierwszej hospitalizacji bez względu na przyczynę	688 (36,9%)	–	35,6	796 (42,6%)	–	43,8	0,82 (0,74; 0,90), p < 0,0001
Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę	–	1364	–	–	1570	–	0,85 (0,75; 0,95), p = 0,007
Całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+"	–	155	–	–	239	–	0,67 (0,50; 0,88), p = 0,005

Dodanie empagliflozyny do SoC skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka pierwszej hospitalizacji (bez względu na przyczynę): HR = 0,82 (95% CI: 0,74; 0,90), p < 0,0001, a także pierwszej i kolejnych hospitalizacji: HR = 0,85 (95% CI: 0,75; 0,95), p = 0,007. Istotnemu zmniejszeniu w grupie EMPA+SoC w porównaniu z grupą placebo+SoC uległa także całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+" (HR = 0,67 [95% CI: 0,50; 0,88], p=0,005).

5.4.4 Zgon bez względu na przyczynę

Wyniki oceny śmiertelności całkowitej, w której uwzględniono wszystkie zgony, jakie wystąpiły w populacji pacjentów włączonych do badania *EMPEROR-Reduced*, bez względu na przyczynę i ostatecznie otrzymane leczenie, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zgon, bez względu na przyczynę; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2020).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 1863)		placebo+SoC (N = 1867)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	
Zgon bez względu na przyczynę	249 (13,4%)	10,1	266 (14,2%)	10,7	0,92 (0,77; 1,10)

W okresie obserwacji o medianie 16 miesięcy zgony występowały rzadziej wśród pacjentów leczonych EMPA+SoC niż w grupie kontrolnej; 13,4% vs 14,2%. Obserwowana redukcja ryzyka zgonu w grupie leczonej empagliflozyną, o 8% względem grupy, w której podawano placebo, nie osiągnęła jednak istotności statystycznej; HR = 0,92 (95% CI: 0,77; 1,10).

5.4.4.1 Analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na ryzyko zgonu w podgrupach pacjentów stosujących i niestosujących w ramach SoC leki z grupy inhibitorów neprylizyny (ARNi).

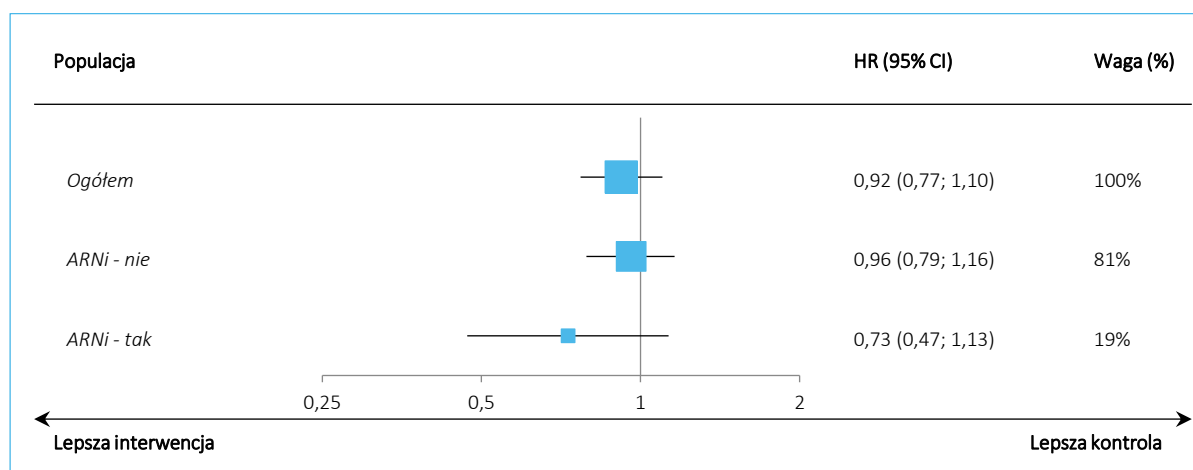
Tabela 27. Zgon bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021b).

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%)	placebo+SoC, n/N (%)	HR (95% CI)
Ogółem	249 (13,4%)	266 (14,2%)	0,92 (0,77; 1,10)
Pacjenci niestosujący ARNi	217/1523 (14,2%)	213/1480 (14,4%)	0,96 (0,79; 1,16) p = 0,68
Pacjenci stosujący ARNi	32/340 (9,4%)	53/387 (13,7%)	0,73 (0,47; 1,13) p = 0,15

Wyniki oceny w podgrupach pacjentów wyróżnionych względem stosowania ARNi były spójne z wynikiem oceny w populacji ogólnej – zarówno wśród chorych niestosujących ARNi, jak i chorych otrzymujących takie leczenie, ryzyko zgonu bez względu na przyczynę nie różniło się istotnie pomiędzy ocenianymi grupami: HR = 0,96 (95% CI: 0,79; 1,16), p = 0,68 oraz HR = 0,73 (95% CI: 0,47; 1,13), p = 0,15.

Wyniki analizy w predefiniowanych podgrupach zaprezentowano również na wykresie.

Wykres 9. Zgon bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021b).



5.4.5 Wizyta na izbie przyjęć lub SOR

W badaniu *EMPEROR-Reduced* oceniono wpływ terapii dodanej empagliflozyną na konieczność nagłej wizyty na szpitalnej izbie przyjęć lub szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) (z ang. *emergency or urgent care visit*) z powodu pogorszenia niewydolności serca, wymagającego leczenia dożylnego. Analizie poddano wpływ leczenia EMPA na ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia (czas do wystąpienia zdarzenia) oraz całkowitą liczbę wizyt (z uwzględnieniem pierwszej i kolejnych). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wizyta na izbie przyjęć lub SOR; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021a).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 1863)			placebo+SoC (N = 1867)			HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
Czas do pierwszej wizyty na izbie przyjęć lub SOR z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia i.v. [†]	126 (6,8%)	–	5,3	185 (9,9%)	–	7,9	0,66 (0,53; 0,83), p 0,0004
Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) wizyt na izbie przyjęć lub SOR z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia i.v.	–	184	–	–	261	–	0,63 (0,49; 0,81), p = 0,0004

[†] liczba pacjentów wymagających wizyty 1-krotnie, 2-krotnie i ≥ 3 -krotnie w grupach EMPA+SoC vs placebo+SoC wyniosła, odpowiednio: 87 vs 141, 27 vs 22 i 12 vs 22.

W okresie obserwacji o medianie 16 miesięcy w grupie EMPA+SoC stwierdzono istotne, w porównaniu do ryzyka w grupie placebo+SoC, zmniejszenie ryzyka konieczności wizyty na izbie przyjęć lub SOR z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego – o 34% (HR = 0,66 [95% CI: 0,53; 0,83]) oraz ryzyka wystąpienia pierwszej lub kolejnych takich wizyt – o 37% (HR = 0,63 [95% CI: 0,49; 0,81]).

5.4.6 Intensyfikacja leczenia diuretykami

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodanej terapii empagliflozyną na konieczność intensyfikacji leczenia diuretykami. Analizowano ryzyko wystąpienia pierwszego tego typu zdarzenia, jak i całkowitą liczbę zdarzeń. Wszystkie punkty końcowe obejmujące zdarzenie intensyfikacji leczenia diuretykami zostały zdefiniowane *post-hoc*.

Tabela 29. Intensyfikacja leczenia diuretykami; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021a).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 1863)			placebo+SoC (N = 1867)			HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
Czas do pierwszej wizyty w ramach badania, w trakcie której zgłoszono intensyfikację leczenia diuretykami [†] [^]	297 (15,9%)	–	13,2	414 (22,2%)	–	19,4	0,67 (0,58; 0,78), p < 0,0001
Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) wizyt w ramach badania, w trakcie których zgłoszono intensyfikację leczenia diuretykami [†] ^{^^}	–	380	–	–	564	–	0,67 (0,57; 0,78), p < 0,0001

† punkt końcowy zdefiniowany *post-hoc*;

[^] redukcję dawki diuretyków w stosunku do poprzedniej wizyty w ramach badania odnotowano w przypadku 281 (15,1%) pacjentów w grupie EMPA+SoC i 246 (13,2%) pacjentów w grupie placebo+SoC;

^{^^} całkowita liczba wizyt, podczas których zgłaszano zmniejszenie dawki diuretyków w stosunku do poprzedniej wizyty, wyniosła w grupach EMPA+SoC vs placebo+SoC, odpowiednio, 334 vs 293.

W okresie obserwacji o medianie 16 miesięcy wykazano, że dodanie EMPA do SoC związane jest z istotnym zmniejszeniem, w porównaniu do placebo + SoC, ryzyka konieczności intensyfikacji leczenia diuretykami, zarówno w odniesieniu do ryzyka wystąpienia pierwszego takiego zdarzenia – o 33% (HR = 0,67 [95% CI: 0,58; 0,78]), jak i w odniesieniu do całkowitej liczby zdarzeń – również o 33% (HR = 0,67 [95% CI: 0,57; 0,78]).

5.4.7 Zmiana klasy NYHA

Autorzy publikacji *Packer 2021a* oszacowali ilorazy szans (OR) poprawy i pogorszenia objawów niewydolności serca prowadzących do zmiany klasy wg NYHA w okresie pierwszych 52 tygodni leczenia. Wyniki przedstawiono wyłącznie w postaci graficznej, nie podano liczb pacjentów, u których doszło do poprawy i pogorszenia w klasie NYHA ani wyliczonych wartości OR.

Z danych przedstawionych na wykresie (*Figure 4* w publikacji źródłowej, s. 8) wynika, że w każdym z analizowanych punktów czasowych, tj. po 4., 12., 232. i 52. tygodniach leczenia, szansa uzyskania poprawy w klasie NYHA u chorych w grupie EMPA+SoC była statystycznie istotnie wyższa, niż u pacjentów w grupie placebo+SoC; wartości p opisanych różnic pomiędzy porównywanymi grupami wynosiły, odpowiednio, 0,004; 0,004; 0,003 i 0,005. Z kolei szansa pogorszenia w klasie NYHA u chorych w grupie EMPA+SoC była statystycznie istotnie niższa, niż u pacjentów w grupie placebo+SoC; wartości p opisanych różnic wynosiły, odpowiednio, 0,03; 0,003; 0,04 i 0,049. Ogółem, pacjenci otrzymujący emagliflozynę mieli od 20% do 40% większą szansę uzyskania poprawy w klasie NYHA, oraz 20% do 40% mniejszą szansę pogorszenia wyniku oceny klasy NYHA.

5.4.7.1 Analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na szansę zmiany klasy NYHA po 52 tygodniach leczenia, w podgrupach pacjentów stosujących i niestosujących w ramach SoC leki z grupy inhibitorów neprylizyny (ARNi).

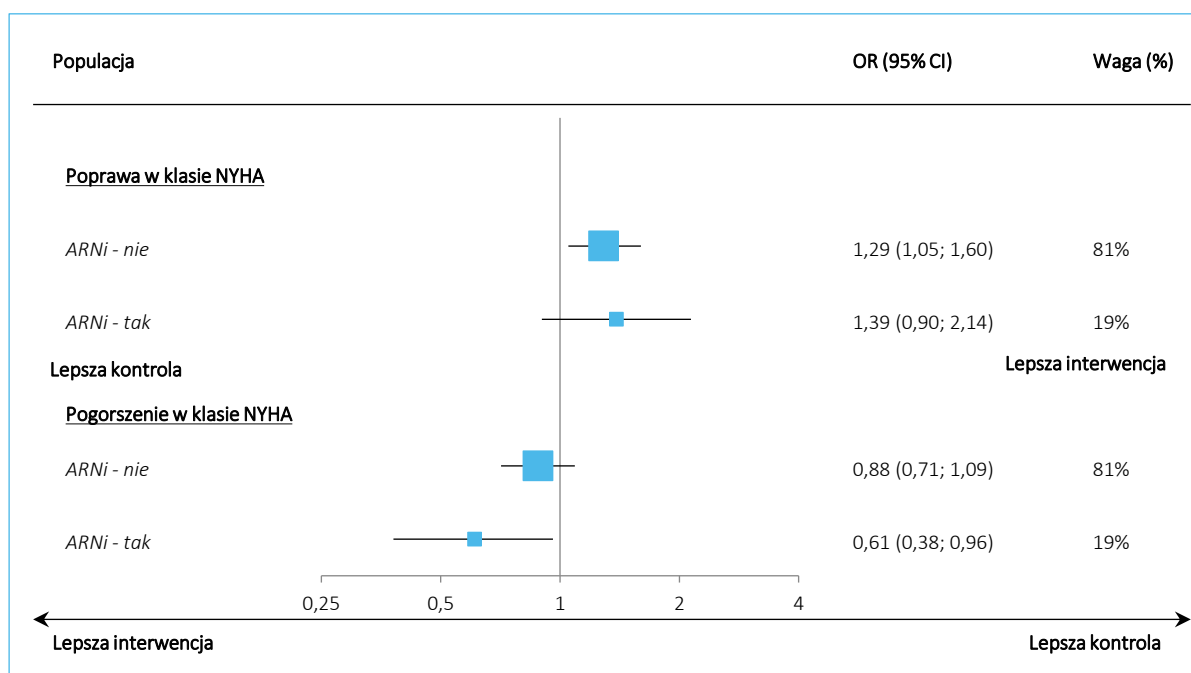
Tabela 30. Zmiana klasy NYHA po 52 tygodniach – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021b).

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%)	placebo+SoC, n/N (%)	OR (95% CI)
Szansa uzyskania poprawy wyniku oceny klasy NYHA			
Pacjenci niestosujący ARNi	b,d./1523	b,d./1480	1,29 (1,05; 1,60), p = 0,02
Pacjenci stosujący ARNi	b,d./340	b,d./387	1,39 (0,90; 2,14), p = 0,14
Szansa wystąpienia pogorszenia wyniku oceny klasy NYHA			
Pacjenci niestosujący ARNi	b,d./1523	b,d./1480	0,88 (0,71; 1,09), p = 0,24
Pacjenci stosujący ARNi	b,d./340	b,d./387	0,61 (0,38; 0,96), p = 0,03

Pacjenci niestosujący ARNi mieli większą szansę uzyskania poprawy klasy NYHA po zastosowaniu empagliflozyny wraz ze standardową terapią, w porównaniu do samej standardowej terapii, OR = 1,29 (95% CI: 1,05; 1,60), p = 0,02, jednocześnie szansa pogorszenia klasy NYHA była w tym porównaniu nieistotna: OR = 0,88 (95% CI: 0,71; 1,09), p = 0,24. Z kolei, pacjenci stosujący ARNi nie mieli istotnie zwiększonej szansy poprawy wyniku oceny klasy NYHA po zastosowaniu empagliflozyny, OR = 1,39 (95% CI: 0,90; 2,14), p = 0,14, przy czym odnotowano istotnie niższą szansę wystąpienia pogorszenia klasy NYHA po zastosowaniu empagliflozyny: OR = 0,61 (95% CI: 0,38; 0,96), p = 0,03.

Wyniki analizy w predefiniowanych podgrupach zaprezentowano również na wykresie.

Wykres 10. Zmiana klasy NYHA po 52 tygodniach – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021b).



5.4.8 Zdarzenia sercowo-naczyniowe inne niż HF

W publikacji *Packer 2021a* raportowano również liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe inne niż niewydolność serca – kwalifikowane, czyli spełniające ściśle kryteria określone w protokole badania. Dla wymienionych zdarzeń w publikacji nie były dostępne wartości parametru HR. Dostępne dane liczbowe i oszacowane parametry RR i RD (obliczenia własne) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zdarzenia sercowo-naczyniowe inne niż HF; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021a).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 1863)	placebo+SoC (N = 1867)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zawał serca	19 (1,0%)	20 (1,1%)	0,95 (0,51; 1,78) p = 0,8774	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8774
Udar	40 (2,1%)	35 (1,9%)	1,15 (0,73; 1,79) p = 0,5538	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5534
Przemijający napad niedokrwienności	7 (0,4%)	7 (0,4%)	1,00 (0,35; 2,85) p = 0,9968	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9968

* obliczenia własne, na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

Kwalifikowane zdarzenia sercowo-naczyniowe inne niż niewydolność serca wystąpiły u niewielkich odsetków chorych, z częstością porównywalną w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC, odpowiednio: zawał

serca u 1,0% vs 1,1% pacjentów, udar – 2,1% vs 1,9% pacjentów i przejściowy napad niedokrwienności – u 0,4% vs 0,4% chorych. Różnice pomiędzy porównywanymi grupami nie były istotne statystycznie.

5.4.9 Pogorszenie czynności nerek

W badaniu *EMPEROR-Reduced* ocenie poddano skuteczność terapii dodanej empagliflozyną na ryzyko pogorszenia czynności nerek zdefiniowanego jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 40\%$ lub do < 15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub do < 10 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m² (*composite renal outcome*).

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. W dostępnych źródłach zidentyfikowano wyłącznie wyniki oceny złożonego punktu końcowego, wyniki w zakresie jego składowych nie były natomiast dostępne.

Tabela 32. Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2020).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 1863)		placebo+SoC (N = 1867)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń /100 p-y	n (%)	n zdarzeń /100 p-y	
Złożony punkt końcowy					
Pogorszenie czynności nerek:					
rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 40\%$ lub do < 15 ml/min/1,73 m ² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ²					
	30 (1,6)	1,6	58 (3,1)	3,1	0,50 (0,32; 0,77)
lub do < 10 ml/min/1,73 m ² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²					

† u chorych z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²;

‡ u chorych z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

W badaniu *EMPEROR-Reduced*, w okresie obserwacji o medianie 16 miesięcy, leczenie empagliflozyną dodane do SoC związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia pogorszenia czynności nerek, zdefiniowanego jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o 50% względem placebo dodanego do SoC; 1,6% vs 3,1%; HR = 0,50 (95% CI: 0,32; 0,77).

5.4.9.1 Analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na ryzyko pogorszenia nerek (złożony punkt końcowy) w podgrupach pacjentów stosujących i niestosujących w ramach SoC leki z grupy inhibitorów neprylizyny (ARNi).

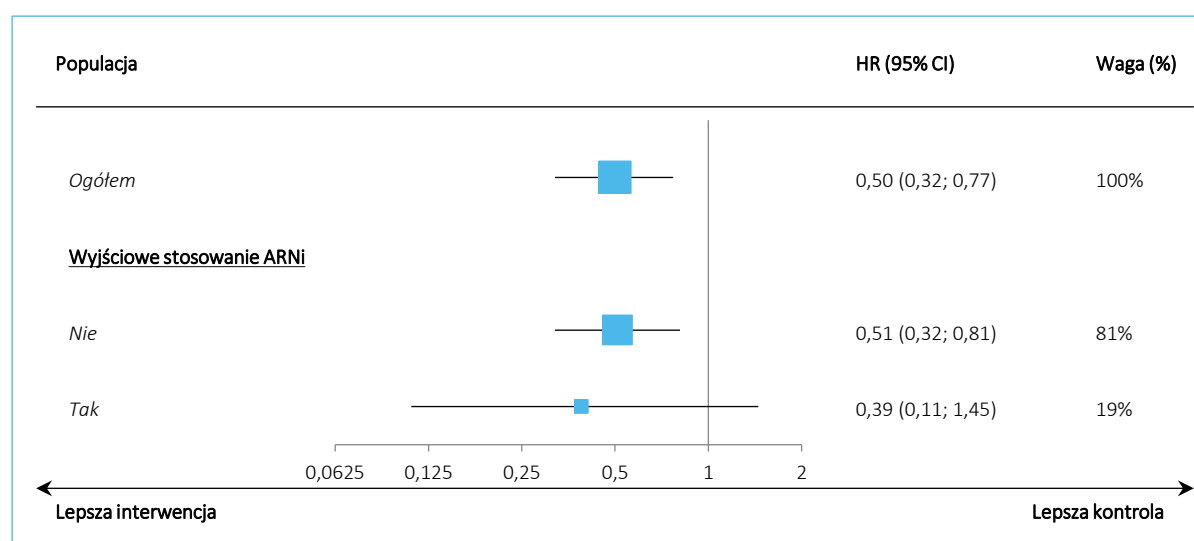
Tabela 33. Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021b).

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%)	placebo+SoC, n/N (%)	HR (95% CI)
Pacjenci niestosujący ARNi	27/1523 (1,8%)	49/1480 (3,3%)	0,51 (0,32; 0,81), p = 0,005
Pacjenci stosujący ARNi	3/340 (0,9%)	9/387 (2,3%)	0,39 (0,11; 1,45), p = 0,16

Zastosowanie empagliflozyny prowadziło do redukcji ryzyka pogorszenia czynności nerek zarówno u chorych, u których stosowano jednocześnie leki z grupy ARNi (HR = 0,51 [95% CI: 0,32; 0,81]), jak również u pacjentów niestosujących ARNi w ramach SoC (HR = 0,39 [95% CI: 0,11; 1,45]).

Wyniki analizy w predefiniowanych podgrupach zaprezentowano również na wykresie.

Wykres 11. Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021b).



5.4.1 Zmiana wartości eGFR

Ocenie w badaniu *EMPEROR-Reduced* poddano ponadto wskaźnik postępu nefropatii (tempo zmian) w postaci średniorocznej zmiany szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR) w grupach leczonych empagliflozyną i placebo (+SoC). Średnie roczne zmiany eGFR oszacowane dla porównywanych ramion badania oraz różnicę średnich zmian, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Średnioroczna zmiana wartości eGFR; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2020).

Punkt końcowy	Średnia zmiana (SD)		MD (95% CI)
	EMPA+SoC (N = 1863)	placebo+SoC (N = 1867)	
Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m ² /rok]	-0,55 (9,93*)	-2,28 (9,94*)	1,73 (95% CI: 1,10; 2,37)†, p < 0,001

* obliczenia własne na podstawie danych zawartych w publikacjach;

† wartość skorygowana (ang. *adjusted*): dynamikę (ang. *slope*) zmian wartości eGFR analizowano na podstawie danych uzyskanych w okresie leczenia, w modelu efektów losowych uwzględniającym jako współzmiennne wiek, wyjściową wartość eGFR, płeć, region, wyjściową wielkość LVEF, wyjściową obecność cukrzycy oraz interakcję eGFR z czasem i leczenia z czasem.

W okresie obserwacji o medianie 16 miesięcy obserwowano zmniejszenie średnich wartości eGFR w obu grupach badania. Oszacowany roczny spadek eGFR był istotnie statystycznie wolniejszy w grupie leczonej EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC, odpowiednio o 0,55 ml/min/1,73 m² vs 2,28 ml/min/1,73 m². Różnica na korzyść empagliflozyny, świadcząca na spowolnieniu nefropatii, była istotna statystycznie; MD = 1,73 (95% CI: 1,10; 2,37) ml/min/1,73 m², p < 0,001.

5.4.1.1 Analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na zmianę wartości eGFR w podgrupach pacjentów stosujących i niestosujących w ramach SoC leki z grupy inhibitorów neprylizyny (ARNi).

Tabela 35. Średnioroczna zmiana wartości eGFR – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021b).

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI) [ml/min/1,73 m ² /rok]
	N	Średnia zmiana (SD) [ml/min/1,73 m ² /rok]	N	Średnia zmiana (SD) [ml/min/1,73 m ² /rok]	
Ogółem	1863	-0,55 (9,93*)	1867	-2,28 (9,94*)	1,73 (1,10; 2,37)**†, p < 0,001
Pacjenci niestosujący ARNi	1523	-0,6 (7,8*)	1480	-2,3 (11,5*)	1,71 (1,02; 2,40)**†, p < 0,0001

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI) [ml/min/1,73 m ² /rok]
	N	Średnia zmiana (SD) [ml/min/1,73 m ² /rok]	N	Średnia zmiana (SD) [ml/min/1,73 m ² /rok]	
Pacjenci stosujący ARNi	340	-0,2 (11,1*)	387	-2,2 (9,8*)	1,92 (0,35; 3,49)* †, p = 0,016

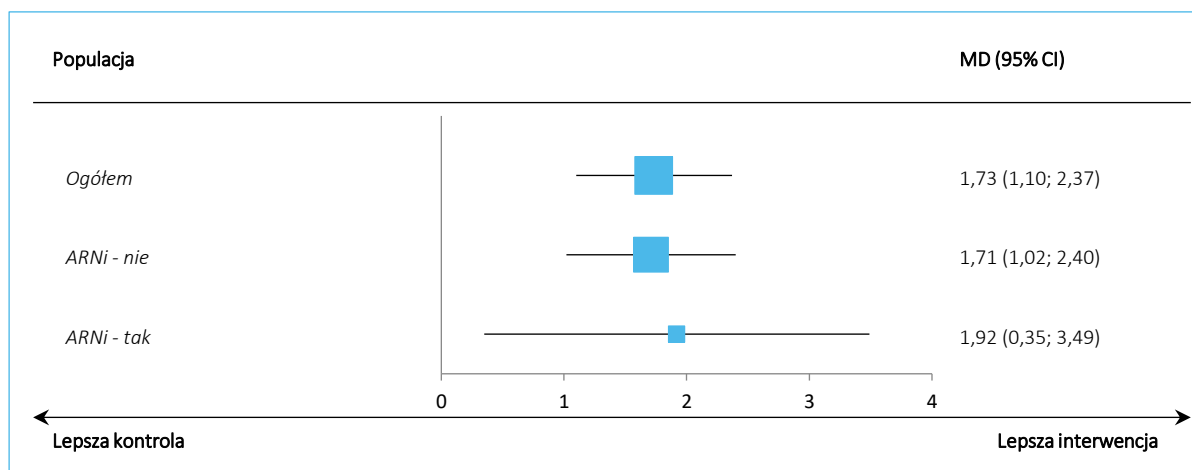
* obliczenia własne, na podstawie danych zawartych w publikacjach;

† przedziały ufności obliczono z wartości SE przedstawionej w publikacji, odpowiednio 0,35 oraz 0,80 dla wyniku w populacji pacjentów niestosujących ARNi, oraz w populacji stosujących takie leczenie.

Dodanie empagliflozyny do SoC skutkowało spowolnieniem spadku wartości eGFR względem placebo zarówno w podgrupie chorych leczonych ARNi (MD = 1,71 [95% CI: 0,85; 2,57] ml/min/1,73²/rok), jak i w podgrupie pacjentów nieprzyjmujących ARNi (MD = 1,92 [95% CI: 0,36; 3,48] ml/min/1,73²/rok).

Wyniki analizy zmian wartości eGFR w podgrupach względem stosowania ARNi w ramach SoC przedstawiono również na wykresie.

Wykres 12. Średnioroczna zmiana wartości eGFR – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021b).



Dodatkowo w analizie podgrup według tercyli wyjściowego wyniku w KCCQ wykazano, że leczenie empagliflozyną związane było ze spowolnieniem spadku wartości eGFR niezależnie od wyjściowej jakości życia i nasilenia objawów u pacjenta (Butler 2021).

5.4.1 Nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym

Ocenę wpływu leczenia empagliflozyną na wystąpienie przypadków nowego rozpoznania cukrzycy oceniono wśród pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. W interpretacji istotności statystycznej wyniku należy mieć na uwadze obniżoną moc wykrycia różnicy pomiędzy porównywanymi grupami, z uwagi na znacząco zmniejszoną

liczebność próby w stosunku do całej populacji badania (N = 1268 na 3730; 34% populacji badania *EMPEROR-Reduced*).

Tabela 36. Nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2020).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 632 [†])		placebo+SoC (N = 636 [†])		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Nowe rozpoznanie cukrzycy u pacjenta ze stanem przedcukrzycowym	71 (11,2%)	9,3	80 (12,6%)	10,6	0,86 (0,62; 1,19)

[†] analiza przeprowadzona w podgrupie chorych z wyjściową diagnozą stanu przedcukrzycowego.

W subpopulacji pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego nowe przypadki cukrzycy występowały rzadziej w grupie chorych leczonych EMPA+SoC, w porównaniu do grupy kontrolnej (11,2% vs 12,6%). Obserwowana różnica nie była jednak statystycznie istotna; HR = 0,86 (95% CI: 0,62; 1,19).

5.4.2 Jakość życia i objawy choroby

W ocenie wpływu leczenia empagliflozyną na jakość życia pacjentów i objawy niewydolności serca wykorzystano kwestionariusz kardiomiopatii Kansas City (KCCQ – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*).

Analizowano trzy następujące wskaźniki wyliczane na podstawie odpowiedzi udzielanych przez pacjentów w kwestionariuszu: wynik kliniczny (ang. *Clinical Summary Score*; KCCQ-CSS), całkowity wynik w skalach objawów (ang. *Total Symptom Score*; KCCQ-TSS) oraz wynik całkowity (ang. *Overall Summary Score*; KCCQ-OSS). Na wskaźnik KCCQ-CSS składają się wyniki w skalach dotyczących ograniczeń funkcjonowania fizycznego, KCCQ-TSS służy ocenie częstości i nasilenia objawów, a KCCQ-OSS obejmuje CSS, TSS, jakość życia i funkcjonowanie społeczne. Wyniki oceny są wyrażane w zakresie od 0 do 100 punktów, gdzie wyższa liczba punktów oznacza lepszy stan zdrowia (Butler 2021).

Ocenię w badaniu poddano prawdopodobieństwo wystąpienia zmiany istotnej klinicznie (MCID = 5 pkt, a także 2-krotności i 3-krotności MCID), tj. poprawy lub pogorszenia w zakresie wymienionych wskaźników, po 3, 8 i 12 miesiącach leczenia (*responder analysis*, publikacja Butler 2021) oraz średnią zmianę w okresie 3, 8 i 12 mies. (52 tygodni) od rozpoczęcia leczenia (publikacje Butler 2021 i Packer 2020).

5.4.2.1 Istotna klinicznie poprawa wyniku w KCCQ

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania częstości uzyskiwania przez pacjentów klinicznie istotnej poprawy w zakresie jakości życia i/lub złagodzenia objawów choroby w porównywanych grupach badania *EMPEROR-Reduced*, w zakresie trzech wskaźników KCCQ. W źródłowej publikacji dostępne były wyniki w postaci ilorazu szans (OR) wystąpienia poprawy określonej wielkości z 95% CI. Nie podano liczb ani odsetków pacjentów, u których wystąpiła poprawa zdefiniowanej wielkości, w związku z czym obliczenie parametrów bezwzględnych efektywności interwencji nie było możliwe.

Tabela 37. Jakość życia i objawy choroby – istotna klinicznie poprawa wyniku w KCCQ w okresie obserwacji 3, 8 i 12 miesięcy; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Butler 2021).

Wielkość poprawy	EMPA+SoC vs placebo+SoC; OR (95% CI) [^]		
	3 mies. [†]	8 mies. ^{††}	12 mies. ^{†††}
KCCQ-CSS			
≥ 5 pkt [MCID]	1,20 (1,05; 1,37)	1,20 (1,04; 1,37)	1,22 (1,05; 1,41)
≥ 10 pkt [2×MCID]	1,26 (1,10; 1,44)	1,21 (1,06; 1,38)	1,22 (1,06; 1,40)
≥ 15 pkt [3×MCID]	1,29 (1,12; 1,48)	1,20 (1,05; 1,38)	1,17 (1,01; 1,35)
KCCQ-TSS			
≥ 5 pkt [MCID]	1,31 (1,14; 1,49)	1,16 (1,01; 1,34)	1,17 (1,01; 1,36)
≥ 10 pkt [2×MCID]	1,28 (1,12; 1,46)	1,20 (1,05; 1,37)	1,17 (1,01; 1,35)
≥ 15 pkt [3×MCID]	1,24 (1,08; 1,42)	1,16 (1,01; 1,33)	1,17 (1,02; 1,35)
KCCQ-OSS			
≥ 5 pkt [MCID]	1,21 (1,06; 1,39)	1,30 (1,13; 1,49)	1,16 (1,01; 1,35)
≥ 10 pkt [2×MCID]	1,25 (1,09; 1,43)	1,18 (1,03; 1,35)	1,09 (0,95; 1,26)
≥ 15 pkt [3×MCID]	1,26 (1,10; 1,45)	1,20 (1,04; 1,37)	1,18 (1,02; 1,37)

[^] wartości OR z 95% CI obliczono przy użyciu modelu regresji logistycznej, uwzględniającego wyjściowe wyniki w KCCQ, wiek, eGFR, region, wyjściową obecność cukrzycy, płeć i wielkość LVEF; pacjentom, którzy zmarli przed 3, 8 lub 12 miesiącem przypisywano brak poprawy w KCCQ;

[†] w grupie EMPA+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1761 (brakujące dane: N = 76); w grupie placebo+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1737 (brakujące dane: N = 91), informacje podano wyłącznie dla KCCQ-CSS;

^{††} w grupie EMPA+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1626 (brakujące dane: N = 103); w grupie placebo+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1575 (brakujące dane: N = 133), informacje podano wyłącznie dla KCCQ-CSS;

^{†††} w grupie EMPA+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1246 (brakujące dane: N = 102); w grupie placebo+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1226 (brakujące dane: N = 101), informacje podano wyłącznie dla KCCQ-CSS.

We wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 3, 8 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, leczenie empagliflozyną było związane z większą szansą wystąpienia klinicznie istotnej (≥ 5 pkt) poprawy jakości życia i/lub złagodzenia objawów choroby ocenionych w skali KCCQ, we wszystkich analizowanych wskaźnikach. W najdłuższym, 12-miesięcznym okresie obserwacji szansa wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wyniku KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS była wyższa u pacjentów w grupie EMPA+SoC o,

odpowiednio, 22% (OR = 1,22 [95% CI: 1,05; 1,41]), 17% (OR = 1,17 [95% CI: 1,01; 1,36]) i 16% (OR = 1,16 [95% CI: 1,01; 1,35] w porównaniu z pacjentami w grupie placebo+SoC. Wszystkie wyniki były istotne statystycznie.

Pozostałe przedstawione wyniki wskazują ponadto, że dodanie empagliflozyny do SoC zwiększa także szanse uzyskania poprawy wskaźników KCCQ o ≥ 10 i ≥ 15 punktów, czyli o dwukrotność i 3-krotność wartości stanowiącej minimalną różnicę istotną klinicznie, czyli poprawy wysoce istotnej klinicznie. W najdłuższym, 12-miesięcznym okresie obserwacji szansa uzyskania poprawy o wielkości dwukrotności MCID w KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS była wyższa u pacjentów w grupie EMPA+SoC o, odpowiednio, 22%, 17% i 9% (wynik NS) względem placebo+SoC; a szansa uzyskania poprawy o wielkości trzykrotności MCID – o 17%, 18% i 18%. Wszystkie wartości OR (także w ocenie po 3 i 8 mies. leczenia), z wyjątkiem poprawy KCCQ-OSS o ≥ 10 pkt po 12 miesiącach, były istotne statystycznie.

5.4.2.2 Istotne klinicznie pogorszenie wyniku w KCCQ

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania częstości doświadczania przez pacjentów klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia i/lub nasilenia objawów choroby w porównywanych grupach badania *EMPEROR-Reduced*, w zakresie trzech wskaźników KCCQ. W źródłowej publikacji dostępne były wyniki w postaci ilorazu szans (OR) wystąpienia poprawy określonej wielkości z 95% CI. Nie podano liczb ani odsetków pacjentów, u których wystąpiła poprawa zdefiniowanej wielkości, w związku z czym obliczenie parametrów bezwzględnych efektywności interwencji nie było możliwe.

Tabela 38. Jakość życia i objawy choroby – istotne klinicznie pogorszenie wyniku w KCCQ w okresie obserwacji 3, 8 i 12 miesięcy; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Butler 2021).

Wielkość pogorszenia	EMPA+SoC vs placebo+SoC; OR (95% CI) [^]		
	3 mies. [†]	8 mies. ^{††}	12 mies. ^{†††}
KCCQ-CSS			
≥ 5 pkt [MCID]	0,75 (0,64; 0,87)	0,85 (0,73; 0,99)	0,84 (0,72; 0,98)
KCCQ-TSS			
≥ 5 pkt [MCID]	0,69 (0,59; 0,81)	0,81 (0,70; 0,95)	0,87 (0,75; 1,02)
KCCQ-OSS			
≥ 5 pkt [MCID]	0,78 (0,67; 0,92)	0,82 (0,70; 0,95)	0,84 (0,72; 0,98)

[^] wartości OR z 95% CI obliczono przy użyciu modelu regresji logistycznej, uwzględniającego wyjściowe wyniki w KCCQ, wiek, eGFR, region, wyjściową obecność cukrzycy, płeć i wielkość LVEF; pacjentom, którzy zmarli przed 3, 8 lub 12 miesiącem przypisywano pogorszenie w KCCQ;

[†] W grupie EMPA+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1761 (brakujące dane: N = 76); w grupie placebo+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1737 (brakujące dane: N = 91), informacje podano wyłącznie dla KCCQ-CSS;

†† W grupie EMPA+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1626 (brakujące dane: N = 103); w grupie placebo+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1575 (brakujące dane: N = 133), informacje podano wyłącznie dla KCCQ-CSS;

††† W grupie EMPA+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1246 (brakujące dane: N = 102); w grupie placebo+SoC wyniki oceny były dostępne dla N = 1226 (brakujące dane: N = 101), informacje podano wyłącznie dla KCCQ-CSS.

We wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 3, 8 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, leczenie empagliflozyną było związane z istotnie niższą szansą wystąpienia klinicznie istotnego (≥ 5 pkt) pogorszenia jakości życia i/lub nasilenia objawów choroby ocenionych w skali KCCQ, we wszystkich analizowanych wskaźnikach. W najdłuższym, 12-miesięcznym okresie obserwacji szansa wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia wyniku KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS była niższa u pacjentów w grupie EMPA+SoC o, odpowiednio, 16% (OR = 0,84 [95% CI: 0,72; 0,98]), 13% (OR = 0,87 [95% CI: 0,75; 1,02]) i 16% (OR = 0,84 [95% CI: 0,72; 0,98]) niż w grupie kontrolnej. Wszystkie wartości OR (także w ocenie po 3 i 8 mies. leczenia), z wyjątkiem wyniku dla KCCQ-TSS w 12 mies., były istotne statystycznie.

5.4.2.3 Średnia zmiana wyniku w KCCQ

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki porównania grup badania *EMPEROR-Reduced* pod względem wartości średniej zmiany jakości życia i nasilenia objawów choroby w kwestionariuszu KCCQ. W źródłowej publikacji dostępne były wyniki w postaci różnicy średnich zmian pomiędzy porównywanymi grupami (w przypadku większości porównań nie podano średnich zmian ani wartości końcowych dla grup).

Tabela 39. Jakość życia i objawy choroby – średnia zmiana wyniku w KCCQ w okresie obserwacji 3, 8 i 12 miesięcy [pkt]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2020, Butler 2021).

Punkt końcowy	EMPA+SoC vs placebo+SoC; MD (95% CI) ^A		
	3 mies. (N = 1755 vs 1732)	8 mies. (N = 1618 vs 1568)	12 mies. (N = 1239 vs 1218)
Wskaźniki KCCQ			
KCCQ-CSS	1,94 (0,96; 2,93), p = 0,0001	1,35 (0,28; 2,42), p = 0,0132	1,61 (0,39; 2,84) [†] , p = 0,0099
KCCQ-TSS	2,52 (1,46; 3,59), p < 0,0001	1,64 (0,48; 2,79), p = 0,0054	1,69 (0,40; 2,98), p = 0,0104
KCCQ-OSS	1,77 (0,81; 2,73), p = 0,0003	1,30 (0,22; 2,38), p = 0,0186	1,52 (0,29; 2,74), p = 0,0151
Subdomeny KCCQ			
Częstość występowania objawów	2,76 (1,60; 3,92)	1,58 (0,34; 2,82)	1,84 (0,43; 3,26)
Obciążenie objawami	2,26 (1,15; 3,37)	1,67 (0,47; 2,87)	1,49 (0,17; 2,81)
Ograniczenia funkcjonowania fizycznego	1,38 (0,19; 2,57)	1,11 (-0,17; 2,39)	1,41 (-0,08; 2,90)
Jakość życia	1,88 (0,69; 3,08)	1,43 (0,11; 2,75)	1,19 (-0,27; 2,64)
Ograniczenia funkcjonowania społecznego	1,10 (-0,33; 2,53)	0,94 (-0,66; 2,53)	1,33 (-0,47; 3,13)

[^] Różnice międzygrupowe obliczono metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares mean differences*), z korektą uwzględniającą wyjściowy wynik w KCCQ, wiek, eGFR, region, obecność cukrzycy, płeć i wielkość LVEF;

[†] średnia zmiana (SD) w porównywanych grupach: 5,8 (17,3*) vs 4,1 (17,3*), gdzie podano wartość MD = 1,7 (95% CI: 0,5; 3,0) [źródło: Packer 2020], analogiczne dane liczbowe dla pozostałych punktów końcowych ujętych w tabeli nie były dostępne.

We wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 3, 8 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wszystkich trzech analizowanych wskaźników (CSS, TSS i OSS), niż pacjenci otrzymujący placebo. W najdłuższym dostępnym, 12-miesięcznym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła, odpowiednio, 1,61 (95% CI: 0,39; 2,84); 1,69 (95% CI: 0,40; 2,98) i 1,52 (95% CI: 0,29; 2,74) punktu na korzyść EMPA. Wszystkie różnice, po 3, 8 i 12 mies. od rozpoczęcia leczenia, były istotne statystycznie.

Analiza wpływu dodania EMPA do SoC w zakresie poszczególnych subdomen kwestionariusza KCCQ wykazała na istotną statystycznie, utrzymującą się w kolejnych punktach czasowych obserwacji (3, 8 i 12 mies. od rozpoczęcia leczenia) poprawę względem placebo+SoC w postaci redukcji częstości występowania objawów (poprawa w skali częstości występowania objawów o średnio 1,84 punktu [95% CI: 0,43; 3,26]) oraz zmniejszenia objawami choroby (poprawa w skali obciążenia objawami choroby o średnio 1,49 punktu [95% CI: 0,17; 2,81]). W pozostałych domenach KCCQ (ograniczenia funkcjonowania fizycznego, jakości życia i ograniczeń funkcjonowania społecznego) średnie różnice zmian również wskazywały (liczbowo) na wyższą jakość życia i/lub mniejsze nasilenie objawów choroby wśród pacjentów leczonych empagliflozyną, niż w grupie kontrolnej. Niemniej różnice pomiędzy grupami nie osiągały istotności statystycznej (ograniczenia funkcjonowania społecznego) lub były statystycznie istotne wyłącznie w krótszych okresach obserwacji (ograniczenia funkcjonowania fizycznego, jakość życia).

5.4.2.4 Analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi w ramach SoC

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na zmianę KCCQ-CSS (po 52 tygodniach leczenia) w podgrupach pacjentów stosujących i niestosujących w ramach SoC leki z grupy inhibitorów neprylizyny (ARNi).

Tabela 40. KCCQ-CSS po 52 tygodniach – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021b).

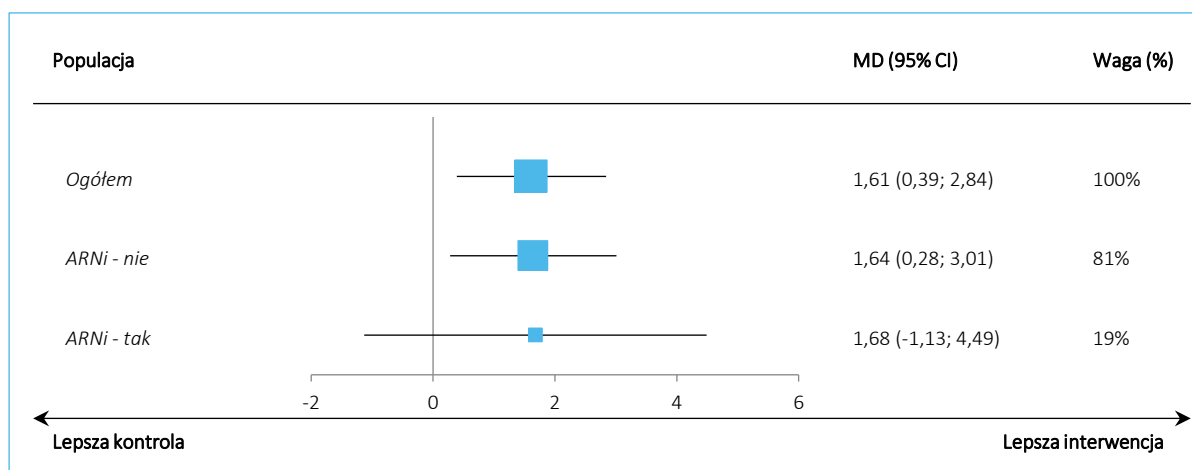
Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI)
	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	
Pacjenci niestosujący ARNi	1523	b.d.	1480	b.d.	1,64 (0,28; 3,01); p = 0,018

Populacja	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI)
	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	
Pacjenci stosujący ARNi	340	b.d.	387	b.d.	1,68 (-1,13; 4,49); p = 0,24

W podgrupie pacjentów niestosujących ARNi odnotowano istotną poprawę wyniku KCCQ-CSS po zastosowaniu empagliflozyny, MD = 1,64 (95% CI: 0,28; 3,01), p = 0,018. Wynik w podgrupie chorych stosujących takie leczenie był podobny, ale nie osiągnął znamienności statystycznej: MD = 1,68 (95% CI: -1,13; 4,49), p = 0,24.

Wyniki analizy zmian wyniku KCCQ-CSS w podgrupach względem stosowania ARNi w ramach SoC przedstawiono również na wykresie poniżej.

Wykres 13. KCCQ-CSS po 52 tygodniach – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Reduced* (Packer 2021b).



5.5 Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa w badaniu *EMPEROR-Reduced* została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia. Zarówno w grupie leczonej empagliflozyną, jak i w grupie kontrolnej było to 1863 pacjentów.

Informacje na temat wystąpienia zdarzeń niepożądanych były zbierane podczas każdego kontaktu z pacjentem określonym w protokole badania: wizyty kwalifikacyjnej, wizyty randomizacyjnej, każdej osobistej wizyty pacjenta oraz każdej rozmowy telefonicznej. Uwzględnione zdarzenia niepożądane obejmowały okres leczenia oraz czas do 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Dane na temat występowania zdarzeń niepożądanych pochodzą z głównej publikacji wraz z załącznikiem (*Packer 2020*).

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane, z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną oraz grupę kontrolną przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo na podstawie dostępnych wartości obliczono względne i bezwzględne parametry ryzyka klinicznego związane ze stosowaniem empagliflozyny w skojarzeniu optymalnym leczeniem standardowym przewlekłej niewydolności serca.

W tabeli zaprezentowano wyniki dla zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, a także częstość występowania poszczególnych punktów końcowych wybranych przez autorów i zaprezentowanych w publikacjach.

Tabela 41. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; badanie *EMPEROR-Reduced*.

Punkt końcowy	EMPA+SoC, n/N (%)	Placebo+SoC, n/N (%)	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
Zdarzenie niepożądane (ogółem)	1420/1863 (76,2%)	1463/1863 (78,5%)	0,97 (0,94; 1,00) p = 0,0924	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0921
Ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)	772/1863 (41,4%)	896/1863 (48,1%)	0,86 (0,80; 0,93) p < 0,0001	-0,07 (-0,10; -0,03) NNT = 16 (11; 29) p < 0,0001
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia†	322/1863 (17,3%)	328/1863 (17,6%)	0,98 (0,85; 1,13) p = 0,7956	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7956
Najważniejsze zdarzenia niepożądane wybrane przez autorów				
Hipotensja	176/1863 (9,4%)	163/1863 (8,7%)	1,08 (0,88; 1,32) p = 0,4591	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4589

Punkt końcowy	EMPA+SoC, n/N (%)	Placebo+SoC, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Objawowa hipotensja	106/1863 (5,7%)	103/1863 (5,5%)	1,03 (0,79; 1,34) p = 0,8309	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,8309
Zmniejszenie objętości płynów	197/1863 (10,6%)	184/1863 (9,9%)	1,07 (0,89; 1,30) p = 0,4822	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4821
Kwasica ketonowa	0/1863 (0,0%)	0/1863 (0,0%)	-	-
Epizod hipoglikemii ^{††}	27/1863 (1,4%)	28/1863 (1,5%)	0,96 (0,57; 1,63) p = 0,8919	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8919
Epizod hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 ^{††}	20/927 (2,2%)	22/926 (2,4%)	0,91 (0,50; 1,65) p = 0,7523	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7522
Epizod hipoglikemii u pacjentów bez cukrzycy typu 2 ^{††}	7/936 (0,7%)	6/937 (0,6%)	1,17 (0,39; 3,46) p = 0,7795	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7793
Zakażenie dróg moczowych	91/1863 (4,9%)	83/1863 (4,5%)	1,10 (0,82; 1,47) p = 0,5347	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5345
Powikłane zakażenie dróg moczowych	19/1863 (1,0%)	15/1863 (0,8%)	1,27 (0,65; 2,49) p = 0,4918	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4907
Zakażenie narządów płciowych	31/1863 (1,7%)	12/1863 (0,6%)	2,58 (1,33; 5,01) p = 0,0050	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 99 (59; 299) p = 0,0035
Powikłane zakażenie narządów płciowych	6/1863 (0,3%)	5/1863 (0,3%)	1,20 (0,37; 3,93) p = 0,7630	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7627
Złamanie kości	45/1863 (2,4%)	42/1863 (2,3%)	1,07 (0,71; 1,62) p = 0,7449	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7448
Zdarzenia prowadzące do amputacji kończyny dolnej [‡]	13/1863 (0,7%)	10/1863 (0,5%)	1,30 (0,57; 2,96) p = 0,5315	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5303
Ostre uszkodzenie nerek	175/1863 (9,4%)	192/1863 (10,3%)	0,91 (0,75; 1,11) p = 0,3502	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3499
Hiperkaliemia	109/1863 (5,9%)	127/1863 (6,8%)	0,86 (0,67; 1,10) p = 0,2266	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2259
Hipokaliemia	35/1863 (1,9%)	29/1863 (1,6%)	1,21 (0,74; 1,97) p = 0,4500	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4493

[†] dane z publikacji *Anker 2021*;

^{††} Stężenie glukozy we krwi <70 mg/dl lub hipoglikemia wymagająca pomocy;

[‡] Dane dotyczące zdarzeń prowadzących do amputacji kończyny dolnej były rejestrowane do końca trwania badania.

Co najmniej jedno dowolne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 76,2% pacjentów stosujących empagliflozynę oraz 78,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Względne ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego wynosiło 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00), jednak nie było istotne statystycznie (p = 0,0924).

Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych również była niższa w grupie leczonej empagliflozyną niż w grupie stosującej placebo (41,4% vs 48,1%), względne ryzyko wynosiło 0,86 (95% CI: 0,80; 0,93), a wynik ten był istotny statystycznie (p <0,0001). Wartość NNT równa 16 wskazuje, że w czasie terapii

empagliflozyną trwającej około 16 miesięcy w grupie 16 pacjentów można uniknąć 1 dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

W przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia częstość występowania w grupie interwencyjnej i grupie kontrolnej była porównywalna (17,3 vs 17,6%), a ryzyko względne wyniosło 0,98 (95% CI: 0,85; 1,13). Wynik nie był istotny statystycznie ($p = 0,7956$).

W analizie poszczególnych zdarzeń niepożądanych jedynie dla zakażeń narządów płciowych ogółem stwierdzono istotną statystycznie różnicę przy częstości występowania w grupie leczonej empagliflozyną na poziomie 1,7% i 0,6% w grupie stosującej placebo. Ryzyko względne dla tego punktu końcowego wyniosło 2,58 (95% CI: 1,33; 5,01), $p = 0,0050$; NNH = 99 (95% CI: 59; 299). W przypadku powikłanych zakażeń narządów płciowych, a także zakażeń układu moczowego ogółem i powikłanych zakażeń układu moczowego różnice nie były znamienne statystycznie.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla pozostałych punktów końcowych – hipotensji, objawowej hipotensji, zmniejszenia objętości płynów, kwasicy ketonowej, epizodów hipoglikemii ogółem, jak i w podgrupach pacjentów wyjściowo z lub bez cukrzycy typu 2, złamania kości zdarzeń prowadzących do amputacji kończyny dolnej, ostrego uszkodzenia nerek, hiperkaliemii i hipokaliemii - wykazały, że ich częstość między obiema grupami była porównywalna.

Występowanie zdarzeń niepożądanych przeanalizowano także w populacji wydzielonej ze względu na wyjściowe stosowanie antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego (*Ferreira 2021*) lub inhibitorów neprylizyny (*Packer 2021b*), obciążenie objętościowe (*Packer 2021c*), a także wyjściową obecność cukrzycy (*Anker 2021*) lub przewlekłej choroby nerek (*Zannad 2021*). Terapia empagliflozyną w wymienionych podgrupach nie wiązała się z odmiennym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do głównej analizy.

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Jardiance z dnia 23 lipca 2021 r. (*ChPL Jardiance 2021*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Cukrzyca typu 2:

Łącznie 15582 pacjentów z cukrzycą typu 2 wzięło udział w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny, z czego 10004 pacjentów otrzymywało empagliflozynę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika, pioglitazonem, inhibitorami DPP-4 lub insuliną.

W 6 badaniach przeprowadzonych z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni wzięło udział 3534 pacjentów, z których 1183 otrzymywało placebo, a 2351 - 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 sulfonilomocznika lub insuliną.

Niewydolność serca:

Do badania *EMPEROR-Reduced* włączono 3730 pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową, którzy otrzymywali leczenie 10 mg empagliflozyny lub placebo. U około połowy pacjentów występowała cukrzyca typu 2. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było zmniejszenie objętości płynów (10 mg empagliflozyny: 10,6%; placebo: 9,9%). Ciężką hipoglikemię (zdarzenia wymagające interwencji) obserwowano wyłącznie u pacjentów z cukrzycą.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny był zasadniczo spójny w badanych wskazaniach. W badaniu niewydolności serca *EMPEROR-Reduced* nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych.

Wykaz działań niepożądanych w postaci tabeli

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 42. Tabelayczna lista zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, ChPL Jardiance 2021.

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MeDRA	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania na pacjenta
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych, zakażenie dróg moczowych (w tym odmieniczkowe zapalenie nerek i posocznica moczopochodna)	Często
	Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) [^]	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną)	Bardzo często
	Pragnienie	Często
	Cukrzycowa kwasica ketonowa	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd (uogólniony), wysypka	Często
	Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zmniejszenie objętości płynów	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększone oddawanie moczu	Często
	Dyzuria	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia lipidów w surowicy	Często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej, zwiększenie hematokrytu	Niezbyt często

[^] W badaniu niewydolności serca *EMPEROR-Reduced* obserwowano jeden przypadek ($< 0,1\%$) martwiczego zapalenia powięzi krocza (zgorzeli Fourniera) u pacjenta z niewydolnością serca i cukrzycą leczonego empagliflozyną.

Opis wybranych działań niepożądanych:

Hipoglikemia:

Częstość występowania hipoglikemii zależała od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach i była podobna jak po zastosowaniu placebo u pacjentów stosujących empagliflozynę w monoterapii, jako leczenie skojarzone z metforminą, jako leczenie skojarzone z pioglitazolem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, jako leczenie skojarzone z linagliptyną i metforminą, jako leczenie dodane do terapii standardowej 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 sulfonilomocznika (10 mg empagliflozyny: 16,1%; 25 mg empagliflozyny: 11,5%; placebo: 8,4%), jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 19,5%; 25 mg empagliflozyny: 28,4%; placebo: 20,6% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg i 25 mg empagliflozyny: 36,1%; placebo: 35,3% w ciągu 78 tygodni badania) i jako leczenie skojarzone z insuliną MDI w skojarzeniu z metforminą lub bez niej (empagliflozyna 10 mg: 39,8%, empagliflozyna 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% podczas pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; empagliflozyna 10 mg: 51,1%, empagliflozyna 25 mg: 57,7%, placebo: 58% w ciągu 52 tygodni badania).

W badaniu niewydolności serca *EMPEROR-Reduced* obserwowano podobną częstość występowania hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub insuliną (10 mg empagliflozyny: 4,2%; placebo: 4,6%).

Ciężka hipoglikemia (zdarzenia wymagające 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 sulfonilomocznika, w leczeniu skojarzonym z pioglitazolem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, w leczeniu skojarzonym z linagliptyną i metforminą, jako leczenie dodane do terapii standardowej 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 insuliną podstawową 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) i jako leczenie skojarzone z insuliną MDI w skojarzeniu z metforminą lub bez niej (empagliflozyna 10 mg: 0,5%, empagliflozyna 25 mg: 0,5%, placebo: 0,5% podczas pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; empagliflozyna 10 mg: 1,6%, empagliflozyna 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% w ciągu 52 tygodni badania).

W badaniu dotyczącym niewydolności serca *EMPEROR-Reduced* ciężką hipoglikemię obserwowano tylko u jednego pacjenta z cukrzycą podczas stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub insuliną (10 mg empagliflozyny: 1,2%, placebo: 1,5%).

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: 4,0%; 25 mg empagliflozyny: 3,9%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,0%). 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.

W badaniu dotyczącym niewydolności serca *EMPEROR-Reduced* częstość występowania tego typu zakażeń była większa u pacjentów z cukrzycą (10 mg empagliflozyny: 1,9%; placebo: 0,4%) niż u pacjentów bez cukrzycy (10 mg empagliflozyny: 1,4%; placebo: 0,9%) w trakcie leczenia empagliflozyną w porównaniu z placebo.

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: 3,5%; 25 mg empagliflozyny: 3,3%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,4%). Zwiększone oddawanie moczu miało przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Obserwowana częstość oddawania moczu w nocy była podobna dla empagliflozyny i dla placebo (< 1%).

W badaniu niewydolności serca *EMPEROR-Reduced* zwiększone oddawanie moczu obserwowano z podobną częstością występowania u pacjentów leczonych empagliflozyną i placebo (10 mg empagliflozyny: 0,7%, placebo 0,4%).

Zakażenie dróg moczowych:

Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empagliflozyny i placebo (7,0% i 7,2%), i wyższa u pacjentów otrzymujących 10 mg empagliflozyny (8,8%). 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: 0,6%; 25 mg empagliflozyny: 0,4%) 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: 4,3%) 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 0,5%; zmniejszenie szybkości filtracji kłębuszkowej; empagliflozyna 10 mg 0,1%, empagliflozyna 25 mg 0%, 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.

Konsekwentnie w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* u pacjentów leczonych empagliflozyną obserwowano występujący początkowo spadek eGFR (średnia: 3 ml/min/1,73 m²). Następnie wartość eGFR utrzymywała się w czasie trwania leczenia. Średnia wartość eGFR powracała do wartości początkowej po zakończeniu leczenia, co sugeruje, że w patogenezie tych zmian czynnościowych nerek mogą odgrywać rolę ostre zmiany hemodynamiczne.

Zwiększenie stężenia lipidów w surowicy:

Średnie zwiększenie procentowe od punktu początkowego dla 10 mg i 25 mg empagliflozyny w porównaniu z placebo wynosiło odpowiednio dla cholesterolu całkowitego 4,9% i 5,7% w porównaniu z 3,5%; dla cholesterolu HDL 3,3% i 3,6% w porównaniu z 0,4 %; dla cholesterolu LDL 9,5% i 10,0% w porównaniu z 7,5%; dla trójglicerydów 9,2% i 9,9% w porównaniu z 10,5%.

Zwiększenie wartości hematokrytu:

Średnia zmiana wartości hematokrytu od punktu początkowego wynosiła odpowiednio 3,4% i 3,6% dla 10 mg i 25 mg empagliflozyny w porównaniu z 0,1% dla placebo. W badaniu *EMPA-REG Outcome* wartości hematokrytu powróciły do wartości wyjściowych po 30-dniowym okresie kontroli po zakończeniu leczenia.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych chorych z objawową niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2021).

Na stronie internetowej *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku Jardiance (które może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) jest hipoglikemia (niskie stężenie poziomu cukru we krwi), gdy lek jest przyjmowany z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną oraz zmniejszona ilość płynów w organizmie, gdy preparat stosowany jest w leczeniu niewydolności serca (EMA 2021).

W bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) na stronie internetowej EMA nie odnaleziono żadnych nowych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji – odnalezione sygnały bezpieczeństwa z rekomendacją komisji do aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego zostały opublikowane przed datą aktualizacji najnowszej wersji tego dokumentu (*ChPL Jardiance 2021*), który został wykorzystany w niniejszym raporcie – 23 lipca 2021 r. (PRAC 2021).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono dodatkowe informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Jardiance. W badaniu po wprowadzeniu produktu do obrotu (z ang. *postmarket*) przeprowadzonym w październiku – grudniu 2016 roku wskazano, że odnotowano takie zdarzenia niepożądane jak: ostre uszkodzenie nerek oraz zapalenie trzustki (FDA

2021). Jednocześnie w komunikatach dotyczących bezpieczeństwa leku (z ang. *Drug Safety Communications*) znajdują się ostrzeżenia FDA w zakresie pojawiania się rzadkich przypadków ciężkich (z ang. *serious*) zakażeń narządów płciowych podczas leczenia cukrzycy inhibitorami SGLT2, w tym lekiem Jardiance (FDA 2021a). Dodatkowo w dokumencie „*Highlights Of Prescribing Information*” z 2014 roku w rozdziale „*Adverse Reactions*”, dotyczącym leku Jardiance wskazano, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych ($\geq 5\%$ pacjentów) należą zakażenia dróg moczowych oraz infekcje grzybicze narządów płciowych u kobiet (FDA 2021b). Należy jednak podkreślić, że informacje te zostały opublikowane przed datą udostępnienia najnowszego ChPL.

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 czerwca 2021 r.) dla produktu Jardiance odnotowano łącznie 15633 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 8706 (55,7%) przypadków ciężkich (z ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 361 (2,3%) zgonów. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 5103; 32,6%), badania diagnostyczne (n = 3392; 21,7%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 3325; 21,3%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 2561; 16,4%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 2326; 14,9%) (FDA 2021c).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 10837 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi po podaniu leku Jardiance (dane do 11.09.2021 r.). Do najczęstszych (przedstawiono 5 najczęstszych kategorii) należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 3535; 32,6%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 2990; 27,6%), badania diagnostyczne (n = 1488; 13,7%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 1466; 13,5%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1406, 13,0%) (*EudraVigilance 2021*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 20300 chorych stosujących empagliflozynę. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 4924; 24,2%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 4457; 22,0%), badania diagnostyczne (n = 3588; 17,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 2926; 14,4%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 2825, 13,9%) (*VigiAccess 2021*).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16 września 2021 roku.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających empagliflozynę (Jardiance) w populacji dorosłych chorych z objawową niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową w dniu 16 września 2021 roku przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań wpisano kwerendę (empagliflozin OR Jardiance) AND (heart failure OR heart failure with reduced ejection fraction OR HFrEF). W bazie *clinicaltrials.gov* uzyskano 56 trafień, natomiast w bazie *clinicaltrialsregister.eu* uzyskano 8 trafień.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników, które dotyczyły osób dorosłych tj. powyżej 18 roku życia z przewlekłą niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) (HFrEF). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy (w tym również te określane w bazie *clinicaltrials.gov* jako wczesne badania I fazy) oraz wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie włączono 4 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria, które zostały opisane w niniejszej analizie (w tym 1 badanie, które było zduplikowane w obu porównywanych bazach). Podsumowanie odnalezionych rekordów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Badania w toku oceniające preparat Jardiance.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT03030222	Empagliflozin Evaluation by Measuring Impact on Hemodynamics in Patients With Heart Failure	Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne IV fazy, z równoległą grupą kontrolną Cel: Głównym celem badania jest ocena wpływu empagliflozyny, w porównaniu z placebo, na parametry hemodynamiczne (ciśnienie rozkurczowe w tętnicy płucnej) u pacjentów z niewydolnością serca (zmniejszona lub zachowana frakcja wyrzutowa, etiologia niedokrwienna lub inna, u których zostało wszczepione urządzenie CardioMEMs z powodów klinicznych niezwiązanych z badaniem	Rozpoczęcie: 5 lipiec 2017 Zakończenie: 30 kwiecień 2021 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 10 marca 2020) Liczba uczestników: 60 Sponsor: Saint Luke's Health System Badanie aktywne, aktualnie brak rekrutacji pacjentów
NCT03128528	Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel-group, Prospective	Metodyka: jednoośrodkowe, randomizowane (2:1), podwójnie zaślepienie, prospektywne	Rozpoczęcie: 1 lipiec 2017 Zakończenie: 30 kwiecień 2020 (zakończenie zbierania

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	Clinical Study to Analyse the Effect of Empagliflozin on Reduction of Tissue Sodium Content in Patients With Chronic Heart Failure	badanie kliniczne II fazy, z równoległą grupą kontrolną Cel: Głównym celem badania jest analiza zmian zawartości sodu całkowitego i tkankowego po podaniu empagliflozyny u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, w porównaniu do placebo	danych dla głównego punktu końcowego 31 styczeń 2020) Liczba uczestników: 84 Sponsor: University of Erlangen-Nürnberg Medical School Badanie zakończono, nie opublikowano wyników
NCT03485092 [^] (EudraCT: 2016-003719-37)	Studies of Empagliflozin and Its Cardiovascular, Renal and Metabolic Effects in Patients With Diabetes Mellitus (or Pre-diabetes) and Heart Failure (SUGAR-DM-HF)	Metodyka: jednoosrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne IV fazy, z równoległą grupą kontrolną Cel: Głównym celem badania jest ocena wpływu stosowania empagliflozyny w dawce 10 mg na parametry: hemodynamiczne serca i pracy nerek w porównaniu do placebo przez 36 tygodni u pacjentów z niewydolnością serca i cukrzycą typu 2 lub stanem przedcukrzycowym - co prowadzi do poprawy parametrów klinicznych budowy i funkcji serca oraz przepływu krwi przez nerki	Rozpoczęcie: 16 marca 2018 Zakończenie: 28 marca 2020 Liczba uczestników: 105 Sponsor: NHS Greater Glasgow and Clyde Badanie zakończono, nie opublikowano wyników
EudraCT 2017-004149-26	Effect of Metformin and Empagliflozin in insulin resistant patients with heart failure with reduced ejection fraction	Metodyka: wieloosrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie kliniczne II fazy, z równoległą grupą kontrolną Cel: Głównym celem badania jest ocena poprawy kurczliwości mięśnia sercowego i wydolności funkcjonalnej u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową serca (EF, z ang. <i>ejection fraction</i>) – HFrEF i HFmrEF i insulinoopornością metformina vs empagliflozyna vs placebo	Rozpoczęcie: 21 marca 2018 Zakończenie: brak danych Liczba uczestników: 88 Sponsor: Charité Universitätsmedizin Berlin Badanie aktywne - trwające

[^] w rejestrach badań klinicznych przedstawiona pozycja widnieje jako badanie zakończone bez opublikowanych wyników, jednak w ramach przeglądu zidentyfikowano publikację opisującą wyniki tego badania – Lee 2021, która została przedstawiona w rozdziale poświęconym wynikom dodatkowych dowodów naukowych.

9 Wyniki

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych ukierunkowanych na ocenę empagliflozyny w poszukiwanej populacji chorych (HFREF), ale włączono do opisu 7 przeglądów systematycznych prowadzących szerszą ocenę (ogólnie inhibitorów SGLT2, lub ocenę ukierunkowaną na szerszą populację chorych z HF pod warunkiem wyróżnienia podgrupy HFREF), których kryteria selekcji badań pozwalały na uwzględnienie prób oceniających empagliflozynę w HFREF. Opracowania te potwierdziły czułość zastosowanej strategii, gdyż nie uwzględniono w nich badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego opracowania, a nie zostałyby do niego włączone.

EMPA+SoC vs placebo+SoC – badanie *EMPEROR-Reduced*

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną placebo – *EMPEROR-Reduced* – którego celem była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa empagliflozyny (10 mg dziennie) w porównaniu do placebo w populacji dorosłych chorych z przewlekłą, objawową (II-IV NYHA) niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $\leq 40\%$) stosujących indywidualnie dobrane optymalne leczenie standardowe zgodne z najnowszymi lokalnymi zaleceniami, obejmujące m. in. beta-blokery, diuretyki, antagonisty receptora mineralokortykosteroidowego, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensynowego, inhibitory neprylizyny i iwabradynę.

W badaniu wzięło udział 3730 pacjentów. Byli to w większości mężczyźni (ok. 75%) rasy białej (ok. 70%) w wieku średnio 67 lat. Najliczniej reprezentowanym regionem świata była Europa (ok. 36%). Objawy przewlekłej niewydolności serca najczęściej były określone na II w skali NYHA (75%). U około 70% pacjentów frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła $\leq 30\%$, a wartość NT-proBNP przekraczała 1000 pg/ml u około 80% chorych. Pacjenci byli obciążeni licznymi chorobami współistniejącymi, w tym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, migotaniem przedsionków serca czy przewlekłą chorobą nerek.

Badanie było prowadzone w schemacie *event-driven*, a leczenie trwało do momentu zakończenia badania, które zostało zaplanowane na moment po wystąpieniu określonej wcześniej w protokole liczby zdarzeń umożliwiającej wiarygodną analizę statystyczną. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16 miesięcy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W dalszej kolejności oceniano różne rodzaje

hospitalizacji, śmiertelności, pogorszenie czynności nerek, parametry laboratoryjne, jakość życia oraz bezpieczeństwo. Dodatkowo wyniki przeanalizowano w szeregu predefiniowanych podgrup.

Badanie *EMPEROR-Reduced* charakteryzowało się wysoką jakością i w związku z tym zostało ocenione na 5/5 punktów w skali Jadad, a ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie w narzędziu *Cochrane Collaboration*.

Skuteczność kliniczna

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego – **czasu do wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej** – wykazała istotną statystycznie korzyść w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do grupy placebo. Liczba zarejestrowanych zdarzeń wynosiła odpowiednio 361 (19,4%) i 462 (24,7%), 15,8 vs 21,0 zdarzeń/100 pacjento-lat, a hazard względny był równy 0,75 (95% CI: 0,65; 0,86), $p < 0,001$. Większość wyników w licznych wyróżnionych podgrupach była spójna z główną analizą. W przypadku ważnych z punktu widzenia polskiej populacji podgrup pacjentów rasy białej i regionu europejskiego wyniki również wykazały redukcję, ale nieistotną statystycznie – odpowiednio HR = 0,88 (95% CI: 0,75; 1,04) oraz HR = 0,94 (95% CI: 0,74; 1,18). Według autorów przyczyną tego mogła być tendencja do częstszego leczenia zaostrzeń HF u tych pacjentów w warunkach ambulatoryjnych niż w innych podgrupach. Dodatkowa analiza *post-hoc* punktu końcowego złożonego obejmującego czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zaostrzenia niewydolności serca leczonej ambulatoryjnie przyniosła wyniki istotne statystycznie: HR = 0,81 (95% CI: 0,71; 0,93) – u osób rasy białej oraz HR = 0,74 (95% CI: 0,62; 0,90) w regionie europejskim.

W ramach przeprowadzonej analizy składowych złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego istotność statystyczną osiągnięto w przypadku **hospitalizacji z powodu niewydolności serca**: 246 (13,2%) vs 342 (18,3%), 10,7 vs 15,5 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,69 (95% CI: 0,59; 0,81) w odróżnieniu od **zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych**: 187 (10,0%) vs 202 (10,8%), 7,6 vs 8,1 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,92 (95% CI: 0,75; 1,12) – niemniej w tej analizie wystąpiło o 199 mniej zdarzeń niż w przypadku oceny hospitalizacji.

W grupie empagliflozyny wystąpiło znamienne mniej **hospitalizacji (pierwszych i kolejnych) z powodu niewydolności serca**: 388 vs 553, HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85), $p < 0,001$. Podobne wyniki odnotowano w różnie definiowanych kategoriach hospitalizacji. Podobnie, ryzyko **nagłej wizyty na szpitalnej izbie przyjęć lub szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR)** (z ang. *emergency or urgent care visit*) z powodu

pogorszenia niewydolności serca, wymagającego leczenia dożylnego było znamienne niższe w grupie empagliflozyny: 126 (6,8%) vs 185 (9,9%), 5,3 vs 7,9 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,66 (0,53; 0,83), $p = 0,0004$. Ryzyko takich zdarzeń (pierwszych i kolejnych) było także istotnie niższe w grupie empagliflozyny: 184 vs 261, HR = 0,63 (0,49; 0,81), $p = 0,0004$. Spójne i statystycznie znamienne wyniki odnotowano również analizując ryzyko konieczności intensyfikacji leczenia diuretykami oraz dodatkowe złożone punkty końcowe obejmujące różnie definiowane zdarzenia zgonów, hospitalizacji oraz zaostrzeń HF.

Ocenie poddano także ryzyko **pogorszenia czynności nerek** zdefiniowane jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, które uległo istotnemu zmniejszeniu o 50% w grupie leczonej empagliflozyną: 1,6% vs 3,1%; HR = 0,50 (95% CI: 0,32; 0,77). Także znamienne różnica **średniorocznego spadku eGFR** świadczyła o spowolnieniu postępu nefropatii przy zastosowaniu empagliflozyny: -0,55 vs -2,28 ml/min/1,73 m², MD = 1,73 ml/min/1,73 m² (95% CI: 1,10; 2,37), $p < 0,001$.

Ocenę jakości życia i nasilenia objawów choroby wykonano przy użyciu kwestionariusza KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*). Różnica **średniej zmiany wyniku klinicznego KCCQ-CSS** (ang. *Clinical Summary Score*), oceniającego ograniczenia funkcjonowania fizycznego, **po 52 tygodniach** wskazywała na istotnie większą korzyść osiągniętą w grupie pacjentów stosujących empagliflozynę: MD = 1,61 (95% CI: 0,39; 2,84); $p = 0,0099$ (*Butler 2021*); podobnie było w przypadku skali **KCCQ-TSS** (ang. *Total Symptom Score*; KCCQ-TSS), oceniającą częstość i nasilenie objawów: MD = 1,69 (95% CI: 0,40; 2,98), $p = 0,0104$ oraz w wyniku całkowitym **KCCQ-OSS** (ang. *Overall Summary Score*), uwzględniającym CSS, TSS, jakość życia i funkcjonowanie społeczne: MD = 1,52 (95% CI: 0,29; 2,74), $p = 0,0151$.

Szansa wystąpienia **istotnej klinicznie poprawy** wyniku w KCCQ-CSS (≥ 5 pkt) po 12 miesiącach była znamienne, o 22% większa u pacjentów w grupie EMPA+SoC (OR = 1,22 [95% CI: 1,05; 1,41]), podobnie było w przypadku KCCQ-TSS (OR = 1,17 [95% CI: 1,01; 1,36]) oraz KCCQ-OSS (OR = 1,16 [95% CI: 1,01; 1,35]).

Bezpieczeństwo

Badanie *EMPEROR-Reduced* wykazało, że stosowanie empagliflozyny w porównaniu do placebo nie wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (76,2% vs 78,5%, RR = 0,97 [95% CI: 0,94; 1,00]) ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (17,3% vs 17,6%, RR = 0,98 [95% CI: 0,85; 1,13]). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie rzadziej

w grupie interwencji (41,4% vs 48,1%, RR = 0,86 [95% CI: 0,80; 0,93], $p < 0,0001$, NNT = 16 [95% CI: 11; 29], $p < 0,0001$).

W grupie leczonej empagliflozyną częściej obserwowano występowanie zakażenia narządów płciowych (1,7% vs 0,6%), RR = 2,58 (95% CI: 1,33; 5,01), $p = 0,005$, NNH = 99 (95% CI: 59; 299), $p = 0,0035$, natomiast częstości powikłanych zakażeń narządów płciowych były podobne (0,3% vs 0,3%), RR = 1,20 (95% CI: 0,37; 3,93).

Na podstawie dostępnych danych nie stwierdzono istotnych różnic między grupą interwencyjną i kontrolną w częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych wymienionych poniżej:

- hipotensja (9,4% vs 8,7%), RR = 1,08 (95% CI: 0,88; 1,32);
- objawowa hipotensja (5,7% vs 5,5%), RR = 1,03 (95% CI: 0,79; 1,34);
- zmniejszenie objętości płynów (10,6% vs 9,9%), RR = 1,07 (95% CI: 0,89; 1,30);
- kwasica ketonowa (brak zarejestrowanych przypadków);
- hipoglikemia (1,4% vs 1,5%), RR = 0,96 (95% CI: 0,57; 1,63);
- hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2 (2,2% vs 2,4%), RR = 0,91 (95% CI: 0,50; 1,65);
- hipoglikemia u pacjentów bez cukrzycy typu 2 (0,7% vs 0,6%), RR = 1,17 (95% CI: 0,39; 3,46);
- zakażenie dróg moczowych (4,9% vs 4,5%), RR = 1,10 (95% CI: 0,82; 1,37);
- powikłane zakażenie dróg moczowych (1,0% vs 0,8%), RR = 1,27 (95% CI: 0,65; 2,49);
- złamanie kości (2,4% vs 2,3%), RR = 1,07 (95% CI: 0,71; 1,62);
- amputacja kończyny dolnej (0,7% vs 0,5%), RR = 1,30 (95% CI: 0,57; 2,96);
- ostre uszkodzenie nerek (9,4% vs 10,3%), RR = 0,91 (95% CI: 0,75; 1,11);
- hiperkaliemia (5,9% vs 6,8%), RR = 0,86 (95% CI: 0,67; 1,10);
- hipokaliemia (1,9% vs 1,6%), RR = 1,21 (95% CI: 0,74; 1,97).

Analiza przeprowadzona w populacji podzielonej ze względu na wyjściowe stosowanie antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego lub inhibitorów neprylizyny, wyjściowe obciążenie objętościowe, wyjściową obecność cukrzycy lub przewlekłej choroby nerek była zgodna z ogólnym profilem bezpieczeństwa.

10 Dyskusja

Niewydolność serca to stan, w którym na skutek zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej, czyli rzutu, serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju, bądź gdy właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższonemu ciśnieniu napełniania, co może powodować objawy kliniczne, w tym ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne gromadzenie sodu i wody w organizmie. Przyczyną przewlekłej niewydolności serca są choroby serca, które zaburzają napełnianie lub wyrzut krwi z komory/komór, w tym choroba niedokrwienna serca, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze bądź kardiomiopatie. Rozwój przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową uwarunkowany jest rozwojem mechanizmów kompensacyjnych, które w sytuacjach nieprawidłowego napełniania i upośledzonej kurczliwości mięśnia sercowego, prowadzących do obniżenia ciśnienia tętniczego, mają za zadanie utrzymać pojemność minutową oraz ciśnienie perfuzyjne. Wyróżnia się wśród nich mechanizmy hemodynamiczne oraz neurohormonalne – w tych drugich przeważają czynniki naczyniokurczące i powodujące zatrzymywanie sodu i wody. Przewlekła niewydolność serca to choroba postępująca, w przebiegu której stopniowo pogarsza się wydolność czynnościowa. Jej postępowaniu sprzyja głównie nieleczona lub nieskutecznie leczona choroba podstawowa – przede wszystkim choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze. Na podstawie danych publikowanych w rejestrze *Global Health Data Exchange* (GHDx) szacuje się, że w 2017 roku na świecie na przewlekłą niewydolność serca chorowało 64,34 milionów osób (*Surdacki 2019, Lippi 2020*).

Pomimo znacznych postępów w leczeniu niewydolności serca wciąż jest ona obciążona niekorzystnym rokowaniem i wysokim wskaźnikiem zgonów. Zalecane w schemacie podstawowym leki na przewlekłą niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową są dostępne i refundowane dla pacjentów polskich, ale nawet w przypadku, gdy chory otrzymuje optymalne leczenie wciąż doświadcza dolegliwości związanych z postępującą chorobą i jest narażony na częste hospitalizacje. Szacuje się, że przewlekła niewydolność serca jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji wśród pacjentów > 65 r.ż. Również eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT w czasie oceny wniosku refundacyjnego dla leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu tożsamym z ocenianym w niniejszym wniosku wskazywali, że „*stosowane aktualnie leki są wciąż za mało efektywne*” i „*obecnie stosowane formy terapii osiągnęły już szczyt swoich możliwości i tylko poprzez wprowadzenie nowych metod leczniczych można będzie osiągnąć znaczącą redukcję chorobowości i śmiertelności w niewydolności serca*” (*AWA Forxiga 2020*). Z tego względu ważne jest rozszerzenie dostępu chorych do opcji terapeutycznych pozwalających na zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu przewlekłej niewydolności serca i zmniejszenie objawów oraz poprawę jakości życia.

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna), stosowanego u osób dorosłych, w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową. Choć mechanizmy odpowiedzialne za działania sercowo-naczyniowe terapii empagliflozyną wciąż nie są w pełni wyjaśnione, to jednak udowodniono, że zmniejsza ona reabsorpcję glukozy w nerkach, prowadząc do zwiększonego wydalania z moczem glukozy, sodu i wody. Skutkuje to redukcją objętości osocza, co jest odzwierciedlone wzrostem hematokrytu i stężenia hemoglobiny i zmniejszeniem sztywności tętnic i oporności naczyń u pacjentów z cukrzycą typu 2. Sugeruje się, że leczenie empagliflozyną może prowadzić do zmiany metabolizmu poprzez zmianę sposobu pozyskiwania energii pochodzącego z utleniania tłuszczu i glukozy na bardziej energooszczędny, taki jak z ketonów. U pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie empagliflozyny jest związane dodatkowo z utratą masy ciała i zmniejszeniem markerów otyłości oraz obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi bez wzrostu tętna (*Abraham 2019*). Jak wykazano w badaniach klinicznych stosowanie inhibitorów SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływało na zmniejszenie ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, co stanowiło punkt wyjścia do oceny empagliflozyny w populacji chorych na HFrEF (*Packer 2019*), gdzie prawdopodobnie występują te same korzystne efekty kliniczne związane z osmo-diurezą (*Abraham 2019*).

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe (ponad 500 ośrodków) i duże liczebnie (ponad 3700 chorych) wiarygodne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupą placebo, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą, objawową niewydolnością serca i zredukowaną frakcją wyrzutową, stosujących optymalne leczenie standardowe (włączając w to m. in. beta-blokery, diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensynowego) – próbę *EMPEROR-Reduced*. Odnotowano w nim, że podczas terapii empagliflozyną ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) jest znamienne, o 25% niższe niż u pacjentów z grupy placebo. Jeszcze większy efekt stwierdzono w przypadku oceny samej hospitalizacji z powodu niewydolności serca – ryzyko jej wystąpienia było istotnie, o 31% niższe. Znamienne, o około 20% niższe było także ryzyko w przypadku innych złożonych punktów końcowych – wystąpienia zgonu lub hospitalizacji bez względu na ich przyczynę, zgonu bez względu na przyczynę lub hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgonu bez względu na przyczynę lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Jeszcze większą redukcję ryzyka odnotowano w przypadku analizy zgonu lub hospitalizacji wraz z innym zdarzeniem związanym z pogorszeniem przewlekłej niewydolności serca, np. wizytą na izbie przyjęć lub SOR i koniecznością zastosowania leczenia dożylnego czy też

intensyfikacją leczenia diuretykami – wyniosła ona 24-33%. Dowiedziono także, że terapia empagliflozyną wydłuża znamienne czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF ogółem, a także takiej hospitalizacji, podczas której niezbędne jest zastosowanie dożylnych wazopresorów lub leków inotropowych "+" lub interwencji mechanicznej lub chirurgicznej bądź podjęcie leczenia na oddziale kardiologicznym lub intensywnej opieki medycznej. Znamiennej redukcji po wprowadzeniu u chorych terapii empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej uległa także całkowita liczba wspomnianych rodzajów hospitalizacji. Podobne wnioski dotyczyły też hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji bez względu na przyczynę, a także wizyty na izbie przyjęć lub SOR, podczas których konieczne było leczenie dożylnie. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania innych zdarzeń sercowo-naczyniowych niż HF, tj. zawału serca, udaru czy przemijającego napadu niedokrwienego. Zaznaczyć trzeba, że 19,5% pacjentów stosowało ARNi wyjściowo, a 6,8% rozpoczęło taką terapię już podczas badania – są to leki podawane w badaniu w ramach SoC, ale w Polsce nie są objęte refundacją co może ograniczać dostępność do tej terapii. Niemniej jednak wyniki w podgrupach wyróżnionych pod względem stosowania lub nie ARNi były zbliżone do wyników w całej analizowanej populacji.

Zaznaczyć trzeba, że autorzy analizowanego badania zwrócili uwagę na nominalnie istotną statystycznie ($p < 0,05$) interakcję pomiędzy zastosowaną interwencją leczniczą, a rasą w ramach analizy całkowitej liczby hospitalizacji z powodu HF (wpływ empagliflozyny wydaje się silniejszy u chorych rasy czarnej lub azjatyckiej niż u pacjentów rasy białej), niemniej także wśród białych pacjentów oceniana terapia redukowała ryzyko analizowanego zdarzenia – o 10% względem grupy kontrolnej, choć wynik był nieistotny statystycznie. Tożsame wnioski można poczynić także w kontekście oceny pierwszorzędnego punktu końcowego. Dlatego w celu wyjaśnienia obserwowanych rasowych i regionalnych różnic we wpływie leczenia empagliflozyną na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i HF – redukcja ryzyka w Ameryce Północnej, Ameryce Łacińskiej i Azji wynosiła od 30-50%, a w Europie tylko 6% – wykonano dodatkową analizę, opisaną w publikacji *Lam 2021*. Podkreślono w niej, że geograficzne położenie, jak i pochodzenie rasowe i etniczne może przekładać się na różnice w praktyce lekarskiej, jak i dostępie do świadczeń zdrowotnych, co uwidocznilo się choćby w tym, że w Europie zaostrenie HF częściej bywa leczone w warunkach ambulatoryjnych niż w ramach hospitalizacji w porównaniu do innych regionów biorących udział w badaniu. Autorzy tej analizy wykazali, że częstość zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjentów-lat terapii w grupach placebo była zróżnicowana pomiędzy regionami, jak i grupami różniącymi się rasą/pochodzeniem etnicznym, a stwierdzone różnice wynikały przede wszystkim z różnic w częstości hospitalizacji z powodu HF. Stosunek całkowitych liczb hospitalizacji z powodu HF do liczby zgonów z przyczyny CV był zróżnicowany w zakresie od 5,4 w Azji do 2,1 w Europie oraz od 34,4 u pacjentów

rasy czarnej do 18,7 wśród białych. W podgrupach chorych z najwyższą liczbą hospitalizacji z powodu HF do zgonów CV stwierdzano jednocześnie największy efekt empagliflozyny. Uwzględnienie w definicji I-rzędowego punktu końcowego dodatkowo zdarzeń zaostrzenia HF leczonych w warunkach ambulatoryjnych spowodowało zwiększenie liczby ocenianych zdarzeń u pacjentów europejskich w porównaniu do chorych uczestniczących w badaniu w pozostałych regionach geograficznych, zwiększyło częstość zdarzeń w grupach placebo u chorych w Europie vs w pozostałych regionach oraz doprowadziło do możliwości zaobserwowania korzystnego efektu ocenianego leku w postaci redukcji ryzyka analizowanych niekorzystnych zdarzeń chorobowych z pierwotnie wykazanych 6% do 26% i osiągnięcia przez niego istotności statystycznej. Ponadto, rozpatrując wyniki analiz w podgrupach, trzeba pamiętać, że, badanie *EMPEROR-Reduced* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania i brak statystycznej znamienności różnic pomiędzy ramionami badania w danej podgrupie może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Dodanie empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego przewlekłej niewydolności serca zgodne z najnowszymi lokalnymi zaleceniami, skutkowało również istotnym, o 33% zmniejszeniem ryzyka konieczności intensyfikacji leczenia diuretykami, zarówno w odniesieniu do ryzyka wystąpienia pierwszego takiego zdarzenia, jak i w odniesieniu do całkowitej liczby zdarzeń. Analizowany lek prowadził również do znamienego, zmniejszenia o połowę ryzyka wystąpienia pogorszenia czynności nerek, zdefiniowanego jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR. Wskazać przy tym trzeba, że oszacowany roczny spadek eGFR był istotnie statystycznie wolniejszy w grupie leczonej EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC.

Wykazano także, że zarówno po 3, 8, jak i 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii empagliflozyną szansa wystąpienia istotnej klinicznie poprawy w jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza KCCQ była znamienne wyższa niż w przypadku grupy kontrolnej badania *EMPEROR-Reduced*. Z kolei istotne klinicznie pogorszenie jakości życia i/lub nasilenie objawów występowało znamienne rzadziej podczas terapii empagliflozyną, również we wszystkich analizowanych punktach czasowych.

Profil bezpieczeństwa analizowanego leku był dobry. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości jakiegokolwiek AEs, jak i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, natomiast ciężkie AEs występowały znamienne rzadziej podczas terapii empagliflozyną. Dla większości poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic w częstości ich występowania między grupami wyodrębnionymi w badaniu, jedynie zakażenie narządów płciowych występowały znamienne, nieco ponad 2,5 razy częściej u pacjentów otrzymujących empagliflozynę, ale autorzy badania określili je jako

przebiegające bez powikłań. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w populacji ogólnej próby nie różniły się od rezultatów otrzymanych w ramach dodatkowych analiz, wykonanych w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na m.in. wyjściowe stosowanie antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego czy obecność cukrzycy lub przewlekłej choroby nerek.

W niniejszym raporcie w załączniku dodatkowo opisano skrótowo cztery badania, które nie spełniły kryteriów włączenia: *EMPERIAL-Reduced*, *SUGAR-DM-HF* i *Empire HF Exercise* (przyczyną ich wykluczenia był nieodpowiednie pierwszorzędowe punkty końcowe, które nie były zdefiniowane w protokole wykonanego przeglądu systematycznego jako istotne klinicznie w tej populacji chorych – zgodnie z celami leczenia zdefiniowanymi w wytycznych klinicznych *ESC 2021*) oraz *Dziewięcka 2020*, którą wykluczono z uwagi na niespełnienie kryterium populacji, gdyż włączano do niego chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą układu sercowo-naczyniowego niezależnie od obecności przewlekłej niewydolności serca. W ramach powyższych prób wykazano, że w porównaniu z placebo stosowanie empagliflozyny prowadzi do większej szansy uzyskania korzystnej i istotnej klinicznie odpowiedzi na leczenie ocenionej w KCCQ-TSS, zmniejszenia nasilenia objawów niewydolności serca według *Clinical Congestion Score*, redukcji ryzyka intensyfikacji terapii diuretykami, wystąpienia korzystnych zmian hemodynamicznych, tj. redukcji końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej objętości lewej komory, zmniejszenia stężenia NT-proBNP, a także zmniejszenia obciążenia wstępnego ocenionego poprzez pomiar ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej podczas cewnikowania serca przy braku zmian w zakresie stosunku tego ciśnienia do wskaźnika sercowego, jak i samego wskaźnika sercowego. Ostatnie wspomniane badanie, *Dziewięcka 2020*, było przeprowadzone w Polsce i dowiedziono w nim, że stosowanie empagliflozyny u 52 pacjentów z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego stosujących SGLT2i (głównie empagliflozyny – u 50 chorych) skutkuje poprawą stanu klinicznego i zmniejszeniem nasilenia objawów u chorych z przewlekłą niewydolnością serca bez rozróżnienia na grupy ze względu na wartość frakcji wyrzutowej lewej komory. We wszystkich próbach odnotowano też dobrą tolerancję analizowanego leku.

Włączone przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie odnaleziono w nich żadnych badań, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszego raportu, a nie zostały w nim uwzględnione. Opisane opracowania wtórne wskazywały na skuteczność empagliflozyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca wykazaną w badaniu *EMPEROR-Reduced*.

Biorąc pod uwagę wyniki badania *EMPEROR-Reduced*, refundacja leku Jardiance w populacji chorych na przewlekłą niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową jest zasadna, gdyż pozwoli na istotne

zmniejszenie kosztów związanych z hospitalizacjami, jak i opóźnienie konieczności zastosowania leczenia nerkozastępczego, a także może skutkować poprawą jakości życia pacjentów. Upowszechnienie empagliflozyny jako elementu zoptymalizowanego leczenia HFrEF przyniesie zatem korzyści kliniczne zgodne z głównymi celami terapeutycznymi określonymi w wytycznych klinicznych *ESC 2021*.

11 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Ograniczenia analizy

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, *EMPEROR-Reduced*, które spełniło kryteria włączenia zastosowane w wykonanym przeglądzie systematycznym: *EMPEROR-Reduced*; niemniej jednak było to wiarygodne badanie o wystarczającym okresie obserwacji, odpowiednio reprezentatywne i liczne – przeprowadzone zostało w ponad 500 ośrodkach z całego świata na próbie ponad 3700 pacjentów – badanie było podwójnie zaślepienie i uzyskało wysoką ocenę jakości metodologicznej zarówno w analizie za pomocą skali Jadad, jak i przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.

Ograniczenia odnalezionych badań

- W populacji badania *EMPEROR-Reduced* 19,5% pacjentów stosowało wyjściowo ARNi, a dodatkowych 6,8% chorych rozpoczęło leczenie nimi w czasie udziału w badaniu. W najnowszych wytycznych ESC z 2021 inhibitory neprylizyny są wskazane jako alternatywa dla ACE-I (lub ARB w sytuacji, gdy pacjent nie może otrzymywać ACE-I), można też rozważyć zastosowanie ARNi jako leczenie początkowe zamiast ACE-I (*ESC 2021*). Są to leki nieobjęte refundacją w Polsce, zatem dostęp do tego leczenia może być utrudniony; niemniej jednak wyniki analiz w podgrupach wyróżnionych pod względem stosowania lub nie ARNi były spójne i zbliżone do wyników w całej analizowanej populacji, zatem empagliflozyna wykazywała efektywność kliniczną bez względu na zastosowanie ARNi w ramach SoC;
- Mediana okresu obserwacji w analizowanym badaniu wyniosła 16 miesięcy; ponieważ analizowane leczenie jest terapią przewlekłą, więc okres ten mógłby być dłuższy, ale w próbie zastosowano analizę *event-driven* i w takim właśnie okresie obserwacji wystąpiła liczba zdarzeń wystarczających do wiarygodnej oceny metodami statystycznymi korzyści z dodania empagliflozyny do SoC; natomiast w odniesieniu do długoterminowej oceny bezpieczeństwa wskazać trzeba, że empagliflozyna w dawce 10 mg jest już stosowana w praktyce klinicznej (w tym w Polsce u chorych z cukrzycą), więc profil jest bezpieczeństwa w ramach oceny RWE jest znany;
- Pierwszorzędowy punkt końcowy włączonego do oceny badania nie uwzględniał zdarzeń zaostrzenia HF leczonych ambulatoryjnie; w dodatkowej analizie w badaniu *EMPERORE-Reduced*

(Lam 2021) wykazano, że w krajach europejskich częściej niż w Azji czy Ameryce Łacińskiej zaostrzenia HF były leczone w warunkach ambulatoryjnych (w pozostałych regionach analogiczne zdarzenia były częściej leczone szpitalnie) – przez to definicja pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon CV lub hospitalizacja z powodu HF) nie była w pełni dostosowana do charakterystyki praktyki klinicznej w krajach europejskich, co spowodowało niewystarczającą wrażliwość analizy na obecność istotnych zdarzeń chorobowych i niedoszacowanie efektu EMPA w podgrupie pacjentów europejskich; rozszerzenie definicji pierwszorzędowego punktu końcowego o zaostrzenie HF leczone ambulatoryjnie spowodowało zmniejszenie różnic pomiędzy podgrupami chorych leczonych w poszczególnych regionach geograficznych – w subpopulacji europejskiej dodanie EMPA do SoC związane było z redukcją o 26% ryzyka zgonu z przyczyny CV lub zaostrzenia HF wymagającego leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnego, a różnica była istotna statystycznie; uwzględnienie ambulatoryjnie leczonych zdarzeń HF spowodowało zwiększenie efektu EMPA również w populacji chorych rasy białej (znamienna redukcja o 19%).

- W badaniu *EMPEROR-Reduced* przedstawiono wyniki oceny złożonego punktu końcowego określającego ogólnie pogorszenie czynności nerek – przedstawiono jedynie wynik ogólny tej oceny, bez dodatkowych wyników dla poszczególnych składowych tego punktu końcowego;
- W ramach oceny ciągłych punktów końcowych, zwłaszcza w ocenie jakości życia, często nie podawano średnich zmian ani wartości końcowych dla grup; nie dostępne były także dane o liczbie i odsetku pacjentów, u których wystąpiła poprawa zdefiniowanej wielkości, w związku z czym obliczenie parametrów bezwzględnych efektywności interwencji nie było możliwe.

12 Wnioski końcowe

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2, poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach i wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to zwiększać sprężenie zwrotne kanalikowo-kłębuszkowe i zmniejszać ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe, zmniejszając obciążenie wstępne i następcze serca oraz hamując aktywność układu współczulnego. To działanie powoduje, że niezależnie obok wpływu na normalizację glikemii obserwuje się zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i poprawę parametrów nerkowych.

We wiarygodnym badaniu z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo *EMPEROR-Reduced* oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny dodanej do zindywidualizowanego optymalnego leczenia standardowego wśród chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF, ryzyka pogorszenia czynności nerek, a także zmniejszenie objawów, poprawę funkcjonowania chorych i jakości życia. Profil bezpieczeństwa był zgodny z dotychczasową wiedzą na ten temat.

Refundacja empagliflozyny odpowiada zatem na niezaspokojone potrzeby medyczne tej grupy pacjentów wpływając na trzy podstawowe cele leczenia HFrEF – zmniejszenie śmiertelności, zapobieganie ponownym hospitalizacjom z powodu zaostrzenia HF oraz zmniejszenie objawów, poprawa wydolności fizycznej i jakości życia. Powszechny dostęp do tego leczenia pozwoli także na zmniejszenie obciążenia płatnika publicznego oraz społeczeństwa wysokimi kosztami leczenia zaostrzeń HF.

13 Załączniki

13.1 Dodatkowe dowody naukowe

W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono trzy badania randomizowane oceniające wyniki leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg dziennie w porównaniu do placebo u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory otrzymujących standardowe leczenie: *EMPERIAL-Reduced*, *SUGAR-DM-HF* i *Empire HF Exercise*. Przyczyną wykluczenia tych badań był nieodpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy – w każdym z nich były to punkty końcowe nieuwzględnione w protokole przeglądu systematycznego jako istotne klinicznie w tej populacji chorych.

Dodatkowo w tym rozdziale opisano wyniki polskiego badania obserwacyjnego z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących głównie empagliflozynę (*Dziwięcka 2020*). Przyczyną wykluczenia tego badania z przeglądu badań pierwotnych było niespełnienie kryterium populacji – do badania włączano chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą układu sercowo-naczyniowego niezależnie od obecności przewlekłej niewydolności serca.

13.1.1 EMPERIAL-Reduced

Badanie *EMPERIAL-Reduced* było wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbą z grupą kontrolną placebo, mającą na celu ocenę wpływu empagliflozyny na tolerancję wysiłku fizycznego oraz punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PRO, *patient-reported outcomes*) wśród chorych z przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (*Abraham 2021*).

Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z przewlekłą, objawową (II-IV NYHA) niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $\leq 40\%$) otrzymujących optymalne leczenie standardowe. Ponadto kryterium włączenia była przebyta odległość w teście 6-minutowego marszu (6MWT, *6-minute walk test*) podczas *screeningu* i w momencie wyjściowej oceny parametrów w zakresie 100-350 metrów. W badaniu wzięło udział 312 pacjentów w wieku średnio 69 lat, w większości mężczyzn (n = 232; 74%) rasy białej (n = 263; 84%) z objawami choroby podstawowej głównie w klasie II NYHA (n = 202; 65%). Średnia wartość LVEF wynosiła 30%, a mediana stężenia NT-proBNP we krwi była równa 1489 pg/ml. Zdiagnozowaną cukrzycę typu 2 miało 187 pacjentów (60%). Farmakoterapia przewlekłej niewydolności serca obejmowała: diuretyki (n = 307; 98%), beta-blokery (n = 295; 95%), MRA (n = 182; 58%), ACEi lub ARB (n = 173; 55%) i ARNI (n = 114; 37%).

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej empagliflozyną w dawce 10 mg jeden raz dziennie lub grupy stosującej placebo. Leczenie trwało 12 tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wyjściowego dystansu przebytego w 6MWT po 12 tygodniach leczenia. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były zmiany wyjściowego nasilenia objawów choroby podstawowej ocenione za pomocą kwestionariusza KCCQ-TSS oraz duszności określonej w kwestionariuszu CHQ-SAS. Pozostałe obejmowały zmiany wyjściowego dystansu w 6MWT po 6 tygodniach leczenia, nasilenia objawów przewlekłej niewydolności serca (*Clinical Congestion Score*) i stężenia NT-proBNP we krwi oraz szansę na istotną klinicznie redukcję objawów według KCCQ-TSS (*responder analysis*), intensyfikację leczenia diuretycznego i profil bezpieczeństwa.

Badanie wykazało:

- brak różnic w zakresie zmiany wyjściowego dystansu przebytego w 6MWT po 6 i 12 tygodniach leczenia;
- brak różnicy w zmianie nasilenia objawów przewlekłej niewydolności serca ocenionej za pomocą KCCQ-TSS, jednakże pacjenci leczeni empagliflozyną mieli większą szansę na odpowiedź na leczenie ocenioną wspomnianym kwestionariuszem wyrażoną jako wzrost wyniku o co najmniej 5 punktów (OR = 1,83; 95% CI: 1,12; 2,98), jak i o co najmniej 8 punktów (OR = 1,66; 95% CI: 1,02; 2,72);
- zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych według *Clinical Congestion Score* (MD = -0,31; 95% CI: -0,53; -0,09) przy braku różnicy w CHQ-SAS;
- brak różnicy w zmianie stężenia NT-proBNP we krwi;
- mniejsze ryzyko intensyfikacji leczenia diuretycznego (HR = 0,27; 95% CI: 0,12; 0,63) i leczenia diuretykami pętlowymi (HR = 0,18; 95% CI: 0,06; 0,52) w grupie leczonej empagliflozyną.

Odpowiednio 15 (10%) i 13 (8%) pacjentów przerwało przedwcześnie leczenie w grupie stosującej empagliflozynę i w grupie placebo. Liczba dowolnych zdarzeń niepożądanych w obu grupach wynosiła 74 (47% i 48%). Profil bezpieczeństwa był podobny między grupami i zgodny z dotychczasową wiedzą na ten temat.

Podsumowując, w badaniu *EMPERIAL-Reduced* oceniono wpływ stosowania empagliflozyny m. in. na tolerancję wysiłku fizycznego i nasilenie objawów klinicznych ocenianych za pomocą kilku narzędzi. O ile nie zaobserwowano poprawy przebytego dystansu w 6MWT, wyniku KCCQ-TSS, CHQ-SAS i stężenia NT-proBNP, to pozostałe analizy wykazały większą szansę w grupie interwencyjnej na korzystną i istotną

klinicznie odpowiedź na leczenie ocenioną w KCCQ-TSS, zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca według *Clinical Congestion Score* oraz mniejsze ryzyko intensyfikacji terapii diuretykami. Ponadto wyniki potwierdziły dotychczas znany profil bezpieczeństwa leku.

13.1.2 SUGAR-DM-HF

Przeprowadzona w Szkocji próba *SUGAR-DM-HF* była wielośrodkiem, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym z grupą kontrolną placebo, którego celem była ocena wpływu empagliflozyny na parametry hemodynamiczne serca u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory i cukrzycą typu 2 lub stanem przedcukrzycowym (Lee 2021).

Do badania włączano dorosłych pacjentów z przewlekłą, objawową (II-IV NYHA) niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $\leq 40\%$) oraz cukrzycą typu 2 lub stanem przedcukrzycowym otrzymujących optymalne leczenie standardowe. W badaniu wzięło udział 105 pacjentów w wieku średnio 69 lat, w większości mężczyzn (n = 77; 73%), z objawami choroby podstawowej głównie w klasie II NYHA (n = 81; 77%). Średnia wartość LVEF oceniona przy użyciu badania rezonansu magnetycznego serca wynosiła 33%, a mediana stężenia NT-proBNP we krwi była równa 466 pg/ml. Zdiagnozowaną cukrzycę typu 2 miało 82 pacjentów (78%), a stan przedcukrzycowy 23 pacjentów (22%). Farmakoterapia przewlekłej niewydolności serca obejmowała najczęściej: beta-blokery (n = 96; 91%), MRA (n = 63; 60%), diuretyki pętlowe (n = 60; 57%), ACEi (n = 49; 47%) i ARNI (n = 36; 34%).

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej empagliflozyną w dawce 10 mg jeden raz dziennie lub grupy stosującej placebo. Czas trwania interwencji został zaplanowany na 36 tygodni.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były zmiana wskaźnika objętości końcowoskurczowej lewej komory (LVESVi, *left ventricular end-systolic volume index*) i wartości globalnego odkształcenia podłużnego lewej komory (LVGLS, *left ventricular global longitudinal strain*) ocenianych w badaniu rezonansu magnetycznego serca. Drugorzędowymi punktami końcowymi były zmiany wartości innych parametrów hemodynamicznych serca, nasilenia objawów ocenianego za pomocą kwestionariusza KCCQ-TSS, przebytego dystansu w 6MWT, liczby linii B w badaniu ultrasonograficznym płuc, wyników oznaczeń laboratoryjnych: NT-proBNP, HbA1c, eGFR, kwasu moczowego, hsTnI i galektyny-3 oraz intensyfikacja leczenia diuretycznego.

W grupie interwencyjnej 42 (81%), a w grupie kontrolnej 50 (94%) pacjentów posiadało kompletne dane do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych. Wyniki badania wykazały:

- zmniejszenie wartości LVESVi w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej (MD = -6,0; 95% CI: -10,8; -1,2; p = 0,015);
- brak różnicy między grupami w zakresie wartości LVGLS;
- wśród innych parametrów hemodynamicznych serca redukcję w grupie interwencyjnej jedynie dla wskaźnika objętości końcoworozkurczowej lewej komory (LVEDVi, *left ventricular end-diastolic volume index*) (MD = -8,2; 95% CI: -13,7; -2,6; p = 0,004);
- brak różnic między grupami w zakresie intensyfikacji leczenia diuretycznego, zmiany nasilenia objawów w skali KCCQ-TSS, przebytego dystansu w 6MWT i liczbie linii B;
- wśród oznaczeń laboratoryjnych u grupy leczonej empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano zmniejszenie stężenia kwasu moczowego (MD = -66,2; 95% CI: -91,9; -40,5; p < 0,0001) i NT-proBNP (RD = -28%, 95% CI: -47%; -2%; p = 0,038) oraz zwiększenie galaktyny-3 (MD = 1,94; 95% CI: 0,41; 3,47; p = 0,013) i hematokrytu (MD = 2,7; 95% CI: 1,5; 3,8; p < 0,0001), natomiast dla pozostałych parametrów nie zanotowano różnic.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych różnic między grupami. W grupie leczonej empagliflozyną zarejestrowano 2 zgony: jeden w przebiegu nowo zdiagnozowanego raka trzustki, drugi z powodu wstrząsu kardiogenego. W grupie placebo nie zanotowano żadnego zgonu.

Podsumowując, wyniki badania *SUGAR-DM-HF* wykazały korzystne zmiany hemodynamiczne - redukcję końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej objętości lewej komory – oraz zmniejszenie stężenia NT-proBNP we krwi zachodzące u pacjentów pod wpływem stosowania empagliflozyny. Na tej podstawie autorzy wnioskują, że leczenie to może mieć pozytywny wpływ na odwrócenie niekorzystnych zmian zachodzących w sercu w wyniku przeciążenia w przebiegu przewlekłej niewydolności serca.

13.1.3 Empire HF Exercise

Przeprowadzona w Danii próba *Empire HF Exercise* była randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym z grupą kontrolną placebo, którego celem była ocena wpływu empagliflozyny na parametry hemodynamiczne układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (*Omar 2020*). Stanowiła część badania *Empire HF* analizującego wpływ empagliflozyny na szereg parametrów laboratoryjnych i klinicznych, w tym w pierwszej kolejności na stężenie NT-proBNP we krwi, w opisanej populacji chorych.

Do badania włączano pacjentów w wieku 18-85 lat z przewlekłą, objawową (II-III NYHA) niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF ≤40%) otrzymujących standardowe

leczenie. Ostatecznie do badania zakwalifikowano 70 uczestników w wieku średnio 59 i 56 lat odpowiednio w grupie leczonej empagliflozyną i placebo, w większości mężczyzn (n = 63; 90%), z objawami choroby głównie w klasie II NYHA (n = 58; 83%). Ostatnia dostępna wartość LVEF wynosiła odpowiednio średnio 25% i 28%, a średnie stężenie NT-proBNP we krwi 428 i 510 ng/l. Leczenie przewlekłej niewydolności prowadzono stosując kolejno: beta-blokery (n = 63; 90%), ACEi lub ARB (n = 54; 77%), diuretyki (n = 50; 71%), MRA (n = 42; 60%) i ARNI (n = 13; 19%).

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej empagliflozyną w dawce 10 mg jeden raz dziennie lub grupy stosującej placebo. Czas trwania interwencji został zaplanowany na 12 tygodni.

Celem badania była ocena wpływu empagliflozyny na parametry hemodynamiczne układu sercowo-naczyniowego. U pacjentów oceniono szereg parametrów klinicznych i laboratoryjnych, w tym wykonano cewnikowanie serca podczas spoczynku oraz na różnych etapach testu wysiłkowego. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana wyjściowego stosunku ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) do wskaźnika sercowego (CI, *cardiac index*) mierzonego podczas maksymalnego wysiłku po 12 tygodniach leczenia. Drugorzędnymi punktami końcowymi były zmiany wyjściowego PCWP/CI oraz jego komponent w spoczynku i na poszczególnych etapach wysiłku oraz zdefiniowane wcześniej punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.

U 66 pacjentów, którzy ukończyli badanie z kompletem danych, wyniki oceny poszczególnych punktów końcowych po 12 tygodniach leczenia wykazały:

- brak istotnej statystycznie zmiany stosunku PCWP/CI podczas maksymalnego wysiłku w grupie stosującej empagliflozynę, placebo, jak i w analizie efektu leczenia;
- istotne statystycznie zmniejszenie stosunku PCWP/CI po leczeniu empagliflozyną w spoczynku (MD = -0,86; 95% CI: -1,71; -0,02; p = 0,045) i łącznie na wszystkich etapach testu wysiłkowego (MD = -0,61; 95% CI: -0,99; -0,24; p = 0,001) oraz brak takiej zmiany w przypadku grupy placebo, jednak w analizie efektu leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic;
- istotne statystycznie zmniejszenie wartości PCWP w spoczynku (MD = -2,16; 95% CI: -3,84; -0,47; p = 0,012), podczas maksymalnego wysiłku (MD = -4,14; 95% CI: -6,86; -1,42; p = 0,003) oraz łącznie na wszystkich etapach testu wysiłkowego (MD = -3,38; 95% CI: -4,48; -2,28; p < 0,001) w grupie leczonej empagliflozyną przy braku takich różnic w grupie placebo, jednak w analizie efektu leczenia wynik znamieny statystycznie otrzymano jedynie dla łącznej zmiany na wszystkich etapach testu wysiłkowego (MD = -2,40; 95% CI: -3,96; -0,84; p = 0,003);

- brak istotnych statystycznie zmian wartości CI na wszystkich ocenianych etapach próby wysiłkowej w obu grupach, jak i w analizie efektu leczenia.

Leczenie było dobrze tolerowane przez pacjentów. Wśród uczestników nie zaobserwowano żadnego zgonu. Zarejestrowano 2 i 1 ciężkie zdarzenia niepożądane odpowiednio w grupie leczonej empagliflozyną i placebo nieuznane za związane ze stosowaną interwencją.

Podsumowując, badanie wykazało, że stosowanie empagliflozyny przez 12 tygodni u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory zmniejszyło obciążenie wstępne ocenione poprzez pomiar ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej podczas cewnikowania serca przy braku zmian w zakresie stosunku tego ciśnienia do wskaźnika sercowego, jak i samego wskaźnika sercowego. Przedstawione wyniki wskazują, że jednym z mechanizmów działania empagliflozyny może być redukcja ciśnienia końcoworozkurczowego w jamach serca.

13.1.4 Dziewięćka 2020

Badanie obserwacyjne autorstwa Dziewięćkiej i wsp. dotyczyło polskiej populacji 52 chorych z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego stosujących SGLT2i (*Dziewięćka 2020*).

Pacjenci rozpoczęli stosowanie SGLT2i w latach 2017-2019, a substancją czynną była głównie empagliflozyna (n = 50; 96%). W ramach badania skontaktowano się z nimi telefonicznie lub zaproszono na osobistą wizytę w grudniu 2020 roku lub styczniu 2021 roku. Średni okres obserwacji wynosił 16,3 (SD = 23,6) miesięcy. Leczenie kontynuowało 47 (90%) pacjentów. Przyczyną przerwania terapii była zbyt wysoka cena wówczas nierefundowanego preparatu w leczeniu cukrzycy typu 2.

W badanej populacji znalazło się 36 pacjentów (69%) z postawionym rozpoznaniem przewlekłej niewydolności serca. Średni wiek w tej grupie wynosił 64,6 (SD = 9,0) lat. Byli to w większości mężczyźni (n = 29; 81%). O ile w badaniu nie podano informacji na temat liczby pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, to przedstawiono średnią wartość LVEF równą 38% (SD = 16) w tej grupie chorych.

Wyjściowo nasilenie objawów oceniono średnio na 2,3 (SD = 0,65) w klasyfikacji NYHA, natomiast po okresie obserwacji poprawiło się i było równe 2,0 (SD = 0,67), p = 0,04. Zaobserwowano średnią redukcję masy ciała wynoszącą -4,5 kg (SD = 5,6) oraz zmniejszenie dziennej dawki furosemidu z średnio 56,7 mg (SD = 20,7) do 46,7 mg (SD = 53,6), p = 0,03.

W zakresie zdarzeń niepożądanych 3 pacjentów (5,8%) spośród całej populacji zgłosiło przebycie niepokwikłanej infekcji układu moczowego, natomiast nikt nie zgłosił infekcji narządów płciowych.

Podsumowując, autorzy podkreślają, że dane dotyczące stosowania SGLT2i w polskiej populacji są ograniczone. Prezentują korzystne wyniki związane z poprawą stanu klinicznego i zmniejszeniem nasilenia objawów u chorych z przewlekłą niewydolnością serca bez rozróżnienia na grupy ze względu na wartość frakcji wyrzutowej lewej komory. Zaznaczyli także, że leczenie było dobrze tolerowane przez pacjentów, a osoby, które przerwały terapię, jako przyczynę podały zbyt wysoką cenę preparatu.

13.2 Szczegółowe wyniki oceny RoB2 badania EMPEROR-Reduced

Tabela 44. Szczegółowe wyniki oceny RoB2 badania *EMPEROR-Reduced*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>EMPEROR-Reduced</i>	
Oceniane porównanie	EMPA+SoC vs placebo+SoC	
Oceniany punkt końcowy	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zmiana wyjściowej punktacji KCCQ (CSS, OSS, TSS, poszczególnych domen, "based on patient-preferred outcome") po 52 tygodniach, zdarzenia niepożądane	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoł badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja z wykorzystaniem systemu komputerowego (Protocol: "Patient assignment to the treatment group will be determined by a computer generated random sequence."; Packer 2020: "Randomization was performed with an interactive-response system that used a permuted-block design")
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Centralna randomizacja blokowa o zmiennej liczności bloków prowadzona z wykorzystaniem systemu komputerowego (Protocol: "Patient assignment to the treatment group will be determined by a computer generated random sequence.", "central IRT for stratification, randomisation and kit allocation at each on-site visit"; Packer 2020: "Randomization was performed with an interactive-response system that used a permuted-block design")
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki zostały zestawione w tabeli i określone przez autorów jako podobne. (Packer 2020: "The baseline characteristics of the patients in the two trial groups were similar (Table 1).")
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie (Packer 2020: "placebo-controlled trial", "double-blinded"; Protocol: "Patients, Investigators and everyone involved in trial conduct or analysis or with any other interest in this double-blind trial, will remain blinded with regard to the randomised treatment assignments until after database lock")

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie (Packer 2020: "double-blinded"; Protocol: "Patients, Investigators and everyone involved in trial conduct or analysis or with any other interest in this double-blind trial, will remain blinded with regard to the randomised treatment assignments until after database lock")
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniono w populacji ITT (Protocol: "The efficacy analyses will follow the intention-to-treat (ITT) principle in assigning patients to treatment groups, i.e. patients will be analysed as randomised."; Packer 2020: "The primary analysis was performed according to the intention-to-treat principle") Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa oceniono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia (mITT). (Protocol: "The safety analysis will be based on the treated set", "Treated set (TS) This patient set includes all patients who were dispensed study medication and were documented to have taken at least one dose of investigational treatment."; Packer 2020: "Safety analyses included all the patients who had received at least one dose of empagliflozin or placebo. ")
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak (Nie w przypadku oceny jakości życia)	Z badania utracono 42 pacjentów (20 z grupy placebo, 22 z grupy leczonej empagliflozyną), w tym u 21 pacjentów nie był znany wynik obserwacji przeżycia (10 z grupy placebo, 11 z grupy leczonej empagliflozyną). Wpływ wymienionych braków danych na końcowy wynik, przy odpowiednio 462 i 361 wystąpieniach pierwszorzędownego punktu końcowego w poszczególnych grupach i dostępności wyników dla >98% populacji, można uznać za znikomy. (Packer 2020: "A total of 21 patients (0.6%) had unknown vital status at the end of the trial, in part related to operational challenges associated with coronavirus disease 2019 (Covid-19); 42 patients (20 in the placebo group and 22 in the empagliflozin group), including those with unknown vital status, were lost to follow-up at

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		<p>various times before the data cutoff"; Packer2020 appendix: "The 21 patients without known vital status at the end of the trial included 11 on empagliflozin and 10 on placebo.")</p> <p>Zarówno w grupie EMPA+SoC, jak i placebo+SoC część danych była niedostępna: wynik dla części KCCQ-CSS (tylko dla niego zaprezentowano flow-chart, kwestionariusz KCCQ był wypełniany dla wszystkich części jednocześnie i można założyć, że dostępność wyników innych części była podobna) był dostępny dla odpowiednio 1246 i 1226 pacjentów, braki danych dotyczyły 102 i 101 pacjentów, którzy ukończyli badanie w odpowiednim czasie dla oceny KCCQ. Odsetek pacjentów, dla których był dostępny wynik, spośród tych, u których mógł być on oceniony (pomijając 154 i 170 zmarłych pacjentów, oraz 361 i 370 tych, którzy nie byli wystarczająco długo w badaniu, aby ocenić wynik w 52. tygodniu z powodu zakończenia badania) był wysoki i wynosił 92% w obu grupach. (Butler 2021)</p>
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Częściowo tak	Większość brakujących danych prawdopodobnie nie zależała od ich rzeczywistej wartości (zgony i brak odpowiedniego czasu udziału w badaniu z powodu jego zakończenia). Brak danych w każdej kategorii był zrównoważony między obiema grupami. Dodatkowo autorzy zastosowali pewne metody zmniejszające wpływ brakujących danych na wynik (przypisanie zmarłym pacjentom najniższej wartości w skali KCCQ oraz <i>multiple imputation</i>).
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ze względu na szczegółową definicję i obiektywny charakter pierwszorzędowego punktu końcowego jego ocenę można uznać za odpowiednią. (Protocol: "The composite primary endpoint for this trial is the time to first event of adjudicated CV death or adjudicated HHF in patients with Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF).", "For any events that qualify for adjudication, trial sites will be required to provide in a timely manner clinical documentation such as (but not limited to) electrocardiograms (ECGs), laboratory values, angiography reports, echocardiography reports, Computed Tomography (CT) and/or Magnetic Resonance Imaging (MRI reports), discharge summaries, and autopsy reports to support the external event adjudication. If the CEC requests more data, all efforts must be made by the site to collect all available data to support adjudication."); Packer

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		<p>2020: "Every 2 to 3 months, we evaluated patients at trial visits to assess outcomes and adverse events. (...) All the patients were followed for the occurrence of prespecified outcomes for the entire duration of the trial, regardless of whether they were adherent to the trial regimens or procedures.")</p> <p>Ze względu na szczegółową definicję i obiektywny charakter punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa sposób ich oceny można uznać za odpowiedni.</p> <p>Ocena jakości życia została przeprowadzona przy użyciu zwalidowanego kwestionariusza.</p>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Protocol: "Patients, Investigators and everyone involved in trial conduct or analysis or with any other interest in this double-blind trial, will remain blinded with regard to the randomised treatment assignments until after database lock.", "An independent external committee (Clinical Event Committee, [CEC]) will be established to adjudicate centrally and in a blinded fashion whether pre-specified criteria for adjudication endpoints are met."
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Pełny protokół został opublikowany 10.10.2016 oraz w formie skróconej w publikacji w 2019, podczas gdy wyniki pracy przedstawiono w postaci głównej publikacji w 2020.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Wynik liczbowy poddany ocenie został wybrany i zaprezentowany zgodnie z wcześniej zaplanowanym sposobem w protokole, w tym w zaplanowanym wcześniej punkcie czasowym.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wynik liczbowy poddany ocenie został wybrany i zaprezentowany zgodnie z wcześniej zaplanowanym sposobem w protokole.
Ogółem		
Niskie		

13.3 Analizy wyników badania EMPEROR-Reduced w dodatkowych podgrupach

13.3.1 Podgrupy wyróżnione względem obecności obciążenia objętościowego (*volume overload*)

Tabela 45. Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej obecności obciążenia objętościowego, badanie *EMPEROR-Reduced*, publikacja *Packer 2021c*.

Populacja	EMPA+SoC	Placebo+SoC	EMPA+SoC vs Placebo+SoC
Hospitalizacja z powodu HF (HHF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD)			
Pacjenci bez obciążenia objętościowego	182/1139 (16,0%)	246/1110 (22,2%)	HR = 0,71 (95% CI: 0,58; 0,86), p = 0,0004
Pacjenci z obciążeniem objętościowym	179/723 (24,8%)	214/754 (28,4%)	HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), p = 0,035
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) hospitalizacji z powodu HF			
Pacjenci bez obciążenia objętościowego	181	275	HR = 0,60 (95% CI: 0,47; 0,78), p = 0,0002
Pacjenci z obciążeniem objętościowym	207	274	HR = 0,84 (95% CI: 0,63; 1,12), p = 0,24
Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok]			
Pacjenci bez obciążenia objętościowego	średnia:-0,60 SD: 0,30	średnia:-2,10 SD: 0,30	MD = 1,49 (SE: 0,42), p = 0,0005
Pacjenci z obciążeniem objętościowym	średnia:-0,50 SD: 0,30	średnia:-2,60 SD: 0,40	MD = 2,06 (SE: 0,50) p < 0,0001
Pogorszenie czynności nerek			
Pacjenci bez obciążenia objętościowego	15/1139 (1,3%)	28/1110 (2,5%)	HR = 0,51 (95% CI: 0,27; 0,95) p = 0,034
Pacjenci z obciążeniem objętościowym	15/723 (2,1%)	30/754 (4,0%)	HR = 0,49 (95% CI: 0,26; 0,92) p = 0,025
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF			
Pacjenci bez obciążenia objętościowego	123/1139 (10,8%)	185/1110 (16,7%)	HR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,80) p < 0,0001
Pacjenci z obciążeniem objętościowym	123/723 (17,0%)	155/754 (20,6%)	HR = 0,77 (95% CI: 0,61; 0,98) p = 0,033
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej			
Pacjenci bez obciążenia objętościowego	93/1139 (8,2%)	104/1110 (9,4%)	HR = 0,89 (95% CI: 0,67; 1,17) p = 0,40
Pacjenci z obciążeniem objętościowym	94/723 (13,0%)	98/754 (13,0%)	HR = 0,96 (95% CI: 0,72; 1,27) p = 0,76
Czas do intensyfikacji leczenia diuretykami			

Populacja	EMPA+SoC	Placebo+SoC	EMPA+SoC vs Placebo+SoC
Pacjenci bez obciążenia objętościowego	160/1139 (14,0%)	224/1110 (20,2%)	HR = 0,67 (95% CI: 0,55; 0,82) p = 0,0001
Pacjenci z obciążeniem objętościowym	137/723 (18,9%)	188/754 (24,9%)	HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85) p = 0,0008
Poprawa klasy NYHA po 4 tygodniach			
Pacjenci bez obciążenia objętościowego	-	-	OR = 1,34 (95% CI: 0,99; 1,82) p = 0,055
Pacjenci z obciążeniem objętościowym	-	-	OR = 1,43 (95% CI: 1,04; 1,97) p = 0,028
Pogorszenie klasy NYHA po 4 tygodniach			
Pacjenci bez obciążenia objętościowego	-	-	OR = 0,50 (95% CI: 0,29; 0,85) p = 0,0098
Pacjenci z obciążeniem objętościowym	-	-	OR = 0,79 (95% CI: 0,41; 1,54) p = 0,49
Poprawa klasy NYHA po 52 tygodniach			
Pacjenci bez obciążenia objętościowego	-	-	OR = 1,25 (95% CI: 0,96; 1,64) p = 0,10
Pacjenci z obciążeniem objętościowym	-	-	OR = 1,44 (95% CI: 1,06; 1,95) p = 0,02
Pogorszenie klasy NYHA po 52 tygodniach			
Pacjenci bez obciążenia objętościowego	-	-	OR = 0,51 (95% CI: 0,31; 0,85) p = 0,01
Pacjenci z obciążeniem objętościowym	-	-	OR = 0,81 (95% CI: 0,46; 1,43) p = 0,47
KCCQ-CSS po 12 tygodniach			
Pacjenci bez obciążenia objętościowego	-	-	MD = 1,74 (95% CI: 0,47; 3,01) p = 0,007
Pacjenci z obciążeniem objętościowym	-	-	MD = 2,21 (95% CI: 0,64; 3,78) p = 0,006
KCCQ-CSS po 52 tygodniach			
Pacjenci bez obciążenia objętościowego	-	-	MD = 1,16 (95% CI: -0,42; 2,75) p = 0,15
Pacjenci z obciążeniem objętościowym	-	-	MD = 2,32 (95% CI: 0,38; 4,26) p = 0,019

13.3.2 Podgrupy wyróżnione względem wyjściowego stężenia wysoce czułej troponiny T (hsTnT)

Tabela 46. Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowego stężenia troponiny T, badanie *EMPEROR-Reduced*, publikacja *Packer 2021d*.

Populacja	EMPA+SoC vs Placebo+SoC HR (95% CI)	EMPA+SoC vs Placebo+SoC ARR (95% CI) [zdarzenia/100 pacjento-lat]
Hospitalizacja z powodu HF (HHF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD)		
hsTnT ≤ 14,0 ng/l (n = 803)	0,58 (0,37; 0,91)	4,10 (0,70; 7,50)
hsTnT > 14,0 do 21,3 ng/l (n = 938)	0,62 (0,45; 0,86)	6,60 (2,30; 10,90)
hsTnT > 21,3 do 33,0 ng/l (n = 949)	0,76 (0,58; 1,00)	4,90 (-0,10; 9,90)
hsTnT > 33,0 ng/l (n = 946)	0,79 (0,64; 0,98)	8,30 (1,20; 15,40)
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) hospitalizacji z powodu HF		
hsTnT ≤ 14,0 ng/l (n = 803)	0,82 (0,49; 1,37)	1,60 (-2,50; 5,70)
hsTnT > 14,0 do 21,3 ng/l (n = 938)	0,37 (0,23; 0,57)	12,40 (7,10; 17,70)
hsTnT > 21,3 do 33,0 ng/l (n = 949)	0,71 (0,50; 1,01)	8,20 (0,20; 16,20)
hsTnT > 33,0 ng/l (n = 946)	0,78 (0,56; 1,07)	9,10 (-2,90; 21,20)
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF		
hsTnT ≤ 14,0 ng/l (n = 803)	0,63 (0,37; 1,07)	2,50 (-0,40; 5,30)
hsTnT > 14,0 do 21,3 ng/l (n = 938)	0,45 (0,30; 0,68)	7,30 (3,80; 10,90)
hsTnT > 21,3 do 33,0 ng/l (n = 949)	0,68 (0,50; 0,92)	5,30 (0,90; 9,70)
hsTnT > 33,0 ng/l (n = 946)	0,79 (0,62; 1,02)	6,00 (0,00; 12,00)
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej		
hsTnT ≤ 14,0 ng/l (n = 803)	0,62 (0,33; 1,23)	1,50 (-0,70; 3,60)
hsTnT > 14,0 do 21,3 ng/l (n = 938)	1,15 (0,73; 1,81)	-0,80 (-3,50; 2,00)
hsTnT > 21,3 do 33,0 ng/l (n = 949)	1,16 (0,76; 1,77)	-1,10 (-3,90; 1,80)
hsTnT > 33,0 ng/l (n = 946)	0,77 (0,57; 1,03)	3,90 (-0,40; 8,10)
Czas do intensyfikacji leczenia diuretykami		
hsTnT ≤ 14,0 ng/l (n = 803)	0,87 (0,59; 1,27)	1,30 (-2,70; 5,30)
hsTnT > 14,0 do 21,3 ng/l (n = 938)	0,67 (0,48; 0,93)	4,90 (0,80; 9,00)
hsTnT > 21,3 do 33,0 ng/l (n = 949)	0,58 (0,44; 0,77)	9,10 (4,20; 14,10)
hsTnT > 33,0 ng/l (n = 946)	0,62 (0,48; 0,80)	11,40 (5,20; 17,60)
KCCQ-CSS po 52 tygodniach		
hsTnT ≤ 14,0 ng/l (n = 803)	MD = 1,70 (95% CI: -0,90; 4,30)	
hsTnT > 14,0 do 21,3 ng/l (n = 938)	MD = 2,20 (95% CI: -0,20; 4,60)	
hsTnT > 21,3 do 33,0 ng/l (n = 949)	MD = 1,70 (95% CI: -0,80; 4,10)	

Populacja	EMPA+SoC vs Placebo+SoC HR (95% CI)	EMPA+SoC vs Placebo+SoC ARR (95% CI) [zdarzenia/100 pacjento-lat]
hsTnT > 33,0 ng/l (n = 946)	MD = 1,40 (95% CI: -1,10; 3,90)	
Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok]		
hsTnT ≤ 14,0 ng/l (n = 803)	MD = 1,30 (95% CI: -0,10; 2,60)	
hsTnT > 14,0 do 21,3 ng/l (n = 938)	MD = 2,50 (95% CI: 1,30; 3,80)	
hsTnT > 21,3 do 33,0 ng/l (n = 949)	MD = 2,10 (95% CI: 0,80; 3,30)	
hsTnT > 33,0 ng/l (n = 946)	MD = 1,40 (95% CI: 0,10; 2,70)	
Pogorszenie czynności nerek		
hsTnT ≤ 14,0 ng/l (n = 803)	0,65 (0,21; 2,00)	0,60 (-1,00; 2,30)
hsTnT > 14,0 do 21,3 ng/l (n = 938)	0,23 (0,07; 0,80)	2,20 (0,60; 3,90)
hsTnT > 21,3 do 33,0 ng/l (n = 949)	0,37 (0,13; 1,03)	1,60 (-0,10; 3,30)
hsTnT > 33,0 ng/l (n = 946)	0,63 (0,34; 1,19)	2,00 (-0,80; 4,70)

13.3.3 Podgrupy wyróżnione względem obecności przewlekłej niewydolności nerek (CDK)

Tabela 47. Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej obecności przewlekłej niewydolności nerek, badanie *EMPEROR-Reduced*, publikacja *Zannad 2021*.

Populacja	EMPA+SoC		Placebo+SoC		EMPA+SoC vs Placebo+SoC
	n/N (%)	częstość/100 pacjentów-lat	n/N (%)	częstość/100 pacjentów-lat	
Hospitalizacja z powodu HF (HHF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD)					
Ogółem	361/1863 (19,4%)	15,77	462/1867 (24,7%)	21,00	0,75 (0,65; 0,86)
Brak CKD	142/879 (16,2%)	12,98	187/867 (21,6%)	17,98	0,72 (0,58; 0,90)
Obecna CKD	219/981 (22,3%)	18,38	273/997 (27,4%)	23,61	0,78 (0,65; 0,93)
eGFR ≥ 90	31/229 (13,5%)	10,73	55/220 (25,0%)	21,36	0,51 (0,33; 0,80)
eGFR 60-90	128/740 (17,3%)	14,08	169/740 (22,8%)	19,27	0,73 (0,58; 0,92)
eGFR 45 do <60	80/433 (18,5%)	14,85	108/467 (23,1%)	19,34	0,76 (0,57; 1,02)
eGFR 30 do 45	87/345 (25,2%)	21,12	96/349 (27,5%)	22,89	0,92 (0,69; 1,23)
eGFR < 30	35/115 (30,4%)	25,20	33/90 (36,7%)	38,31	0,68 (0,42; 1,09)
UACR < 30	164/1038 (15,8%)	12,44	188/1040 (18,1%)	14,78	0,84 (0,68; 1,03)
UACR 30 do ≤ 300	135/608 (22,2%)	18,61	198/628 (31,5%)	27,53	0,69 (0,55; 0,86)
UACR > 300	61/207 (29,5%)	26,04	70/189 (37,0%)	35,18	0,71 (0,50; 1,00)
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) hospitalizacji z powodu HF					
Ogółem	388	-	553	-	0,70 (0,58; 0,85)
Brak CKD	143	-	203	-	0,69 (0,51; 0,93)
Obecna CKD	245	-	349	-	0,73 (0,19; 0,63)
eGFR ≥ 90	25	-	75	-	0,35 (0,19; 0,63)
eGFR 60-90	132	-	192	-	0,70 (0,51; 0,96)
eGFR 45 do <60	88	-	135	-	0,71 (0,48; 1,06)
eGFR 30 do 45	102	-	109	-	0,99 (0,65; 1,50)
eGFR < 30	41	-	42	-	0,59 (0,28; 1,23)
UACR < 30	155	-	208	-	0,74 (0,56; 0,98)
UACR 30 do ≤ 300	173	-	232	-	0,74 (0,54; 1,01)
UACR > 300	60	-	108	-	0,55 (0,33; 0,92)
Pogorszenie czynności nerek					
Ogółem	30/1863 (1,6%)	1,56	58/1867 (3,1%)	3,07	0,50 (0,32; 0,77)
Brak CKD	10/879 (1,1%)	1,10	20/867 (2,3%)	2,27	0,46 (0,22; 0,99)
Obecna CKD	20/981 (2,0%)	1,99	38/997 (3,8%)	3,77	0,53 (0,31; 0,91)
eGFR ≥ 90	1/229 (0,4%)	0,42	4/220 (1,8%)	1,75	nie obliczono

Populacja	EMPA+SoC		Placebo+SoC		EMPA+SoC vs Placebo+SoC
	n/N (%)	częstość/100 pacjentów-lat	n/N (%)	częstość/100 pacjentów-lat	
eGFR 60-90	12/740 (1,6%)	1,58	22/740 (3,0%)	2,95	0,52 (0,26; 1,05)
eGFR 45 do <60	9/433 (2,1%)	2,03	12/467 (2,6%)	2,47	0,88 (0,37; 2,11)
eGFR 30 do 45	5/345 (1,4%)	1,40	15/349 (4,3%)	4,25	0,33 (0,12; 0,90)
eGFR < 30	3/115 (2,6%)	2,46	5/90 (5,6%)	6,58	nie obliczono
UACR < 30	6/1038 (0,6%)	0,55	23/1040 (2,2%)	2,18	0,25 (0,10; 0,61)
UACR 30 do ≤ 300	16/608 (2,6%)	2,57	23/628 (3,7%)	3,64	0,70 (0,37; 1,33)
UACR > 300	8/207 (3,9%)	3,90	12/189 (6,3%)	6,12	0,59 (0,24; 1,46)
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny					
Ogółem	703/1863 (37,7%)	36,62	814/1867 (43,6%)	45,23	0,81 (0,73; 0,90)
Brak CKD	266/879 (30,3%)	28,10	330/867 (38,1%)	37,71	0,75 (0,63; 0,88)
Obecna CKD	422/981 (43,0%)	42,92	464/997 (46,5%)	49,46	0,87 (0,77; 1,00)
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej					
Ogółem	187/1863 (10,0%)	7,55	202/1867 (10,8%)	8,13	0,92 (0,75; 1,12)
Brak CKD	81/879 (9,2%)	6,89	79/867 (9,1%)	6,84	1,00 (0,74; 1,37)
Obecna CKD	106/981 (10,8%)	8,17	121/997 (12,1%)	9,13	0,88 (0,68; 1,14)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny					
Ogółem	249/1863 (13,4%)	10,60	266/1867 (14,2%)	10,71	0,92 (0,77; 1,10)
Brak CKD	96/879 (10,9%)	8,17	96/867 (11,1%)	8,32	0,97 (0,73; 1,28)
Obecna CKD	153/981 (15,6%)	11,79	168/997 (16,9%)	12,68	0,91 (0,73; 1,14)
Pogorszenie czynności nerek, hospitalizacja z powodu HF (HHF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD)					
Ogółem	370/1863 (19,9%)	19,95	492/1867 (26,4%)	27,81	0,71 (0,62; 0,82)
Brak CKD	147/879 (16,7%)	16,67	198/867 (22,8%)	23,87	0,69 (0,56; 0,86)
Obecna CKD	223/981 (22,7%)	22,98	292/997 (29,3%)	31,18	0,73 (0,62; 0,87)
Pogorszenie czynności nerek lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny					
Ogółem	265/1863 (14,2%)	13,37	305/1867 (16,3%)	15,60	0,84 (0,71; 0,99)
Brak CKD	102/879 (11,6%)	10,97	109/867 (12,6%)	12,14	0,87 (0,67; 1,14)
Obecna CKD	163/981 (16,6%)	15,53	194/997 (19,5%)	18,41	0,84 (0,68; 1,03)
Ostre uszkodzenie nerek					
Ogółem	46/1863 (2,5%)	1,89	67/1867 (3,6%)	2,76	0,66 (0,45; 0,96)
Brak CKD	13/879 (1,5%)	1,13	22/867 (2,5%)	1,95	0,56 (0,28; 1,11)
Obecna CKD	33/981 (3,4%)	2,58	45/997 (4,5%)	3,48	0,73 (0,43; 1,15)

13.3.4 Podgrupy wyróżnione względem obecności cukrzycy

Tabela 48. Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej obecności cukrzycy, badanie *EMPEROR-Reduced*, publikacja *Anker 2021*.

Populacja	EMPA+SoC		Placebo+SoC		EMPA+SoC vs Placebo+SoC, HR (95% CI)
	n/N (%)	częstość/100 pacjentów-lat	n/N (%)	częstość/100 pacjentów-lat	
Hospitalizacja z powodu HF (HHF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD)					
Ogółem	361/1863 (19,4%)	15,77	462/1867 (24,7%)	21,00	0,75 (0,65; 0,86)
Brak cukrzycy	161/936 (17,2%)	13,93	197/938 (21,0%)	17,59	0,78 (0,64; 0,97)
Obecna cukrzyca	200/927 (21,6%)	17,66	265/929 (28,5%)	24,55	0,72 (0,60; 0,87)
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) hospitalizacji z powodu HF					
Ogółem	388	-	553	-	0,70 (0,58; 0,85)
Brak cukrzycy	167	-	216	-	0,76 (0,57; 1,01)
Obecna cukrzyca	221	-	337	-	0,65 (0,50; 0,85)
Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok]					
Ogółem	-0,55	-	-2,28	-	MD = 1,73 (1,10; 2,37)
Brak cukrzycy	-0,45	-	-1,72	-	MD = 1,27 (0,38; 2,16)
Obecna cukrzyca	-0,64	-	-2,85	-	MD = 2,21 (1,31; 3,10)
Pogorszenie czynności nerek					
Ogółem	30/1863 (1,6%)	1,56	58/1867 (3,1%)	3,07	0,50 (0,32; 0,77)
Brak cukrzycy	8/936 (0,9%)	0,83	19/938 (2,0%)	1,99	0,42 (0,19; 0,97)
Obecna cukrzyca	22/927 (2,4%)	2,29	39/929 (4,2%)	4,17	0,53 (0,31; 0,90)
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF					
Ogółem	246/1863 (13,2%)	10,75	342/1867 (18,3%)	15,55	0,69 (0,59; 0,81)
Brak cukrzycy	106/936 (11,3%)	9,17	141/938 (15,0%)	12,59	0,72 (0,56; 0,93)
Obecna cukrzyca	140/927 (15,1%)	12,36	201/929 (21,6%)	18,62	0,67 (0,54; 0,83)
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej					
Ogółem	187/1863 (10,0%)	7,55	202/1867 (10,8%)	8,13	0,92 (0,75; 1,12)
Brak cukrzycy	83/936 (8,9%)	6,69	89/938 (9,5%)	7,20	0,92 (0,68; 1,24)
Obecna cukrzyca	104/927 (11,2%)	8,42	113/929 (12,2%)	9,06	0,92 (0,71; 1,20)
KCCQ-CSS po 52 tygodniach					
Ogółem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia (SD): 77,51 (0,44) ▪ Średnia zmiana vs baseline (SE): 5,83 (0,44) 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia (SD): 75,77 (0,44) ▪ Średnia zmiana vs baseline (SE): 4,09 (0,45) 		MD (zmiana) = 1,75 (0,50; 3,00)

Populacja	EMPA+SoC		Placebo+SoC		EMPA+SoC vs Placebo+SoC, HR (95% CI)
	n/N (%)	częstość/100 pacjentów-lat	n/N (%)	częstość/100 pacjentów-lat	
Brak cukrzycy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia (SD): 77,87 (0,62) ▪ Średnia zmiana vs baseline (SE): 5,43 (0,62) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia (SD): 76,77 (0,63) ▪ Średnia zmiana vs baseline (SE): 4,33 (0,63) 	MD (zmiana) = 1,10 (-0,64; 2,85)		
Obecna cukrzyca	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia (SD): 76,59 (0,63) ▪ Średnia zmiana vs baseline (SE): 6,58 (0,63) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia (SD): 74,19 (0,64) ▪ Średnia zmiana vs baseline (SE): 4,17 (0,64) 	MD (zmiana) = 2,41 (0,64; 4,17)		

13.3.5 Podgrupy wyróżnione względem wyjściowego stosowania MRA (antagonisty receptora mineralokortykoidowego)

Tabela 49. Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowego stosowania MRA, badanie EM-PEROR-Reduced, publikacja Fereira 2021.

Populacja	EMPA+SoC	Placebo+SoC	EMPA+SoC vs Placebo+SoC
Hospitalizacja z powodu HF (HHF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (CVD)			
Brak stosowania MRA	118/557 (21,2%)	132/512 (25,8%)	HR = 0,76 (0,59; 0,97)
Stosowanie MRA	243/1306 (18,6%)	330/1355 (24,4%)	HR = 0,75 (0,63; 0,88)
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) hospitalizacji z powodu HF			
Brak stosowania MRA	Liczba hospitalizacji: 126	Liczba hospitalizacji: 165	HR = 0,69 (0,48; 0,97)
Stosowanie MRA	Liczba hospitalizacji: 262	Liczba hospitalizacji: 388	HR = 0,71 (0,56; 0,89)
Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok]			
Brak stosowania MRA	Średnia (SD):-0,55 (0,40)	Średnia (SD):-2,74 (0,43)	MD = 2,19 (1,04; 3,35)
Stosowanie MRA	Średnia (SD):-0,55 (0,28)	Średnia (SD):-2,09 (0,27)	MD = 1,55 (0,79; 2,30)
Pogorszenie czynności nerek			
Brak stosowania MRA	11/557 (2,0%)	12/512 (2,3%)	HR = 0,80 (0,35; 1,82)
Stosowanie MRA	19/1306 (1,5%)	46/1355 (3,4%)	HR = 0,41 (0,24; 0,71)
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF			
Brak stosowania MRA	82/557 (14,7%)	106/512 (20,7%)	HR = 0,65 (0,49; 0,87)
Stosowanie MRA	164/1306 (12,6%)	236/1355 (17,4%)	HR = 0,71 (0,58; 0,87)
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej			
Brak stosowania MRA	67/557 (12,0%)	51/512 (10,0%)	HR = 1,19 (0,82; 1,71)
Stosowanie MRA	120/1306 (9,2%)	151/1355 (11,1%)	HR = 0,82 (0,65; 1,05)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny			
Brak stosowania MRA	87/557 (15,6%)	68/512 (13,3%)	HR = 1,15 (0,84; 1,59)
Stosowanie MRA	162/1306 (12,4%)	198/1355 (14,6%)	HR = 0,84 (0,68; 1,03)
Wzrost o > 5 w wyniku KCCQ-CSS w 52 tyg			
Brak stosowania MRA	292/557 (52,4%)	227/512 (44,3%)	HR = 1,39 (1,06; 1,83)
Stosowanie MRA	665/1306 (50,9%)	650/1355 (48,0%)	HR = 1,16 (0,97; 1,37)
Spadek o > 5 w wyniku KCCQ-CSS w 52 tyg			
Brak stosowania MRA	159/557 (28,5%)	175/512 (34,2%)	HR = 0,77 (0,58; 1,03)
Stosowanie MRA	385/1306 (29,5%)	432/1355 (31,9%)	HR = 0,87 (0,73; 1,05)
Poprawa klasy NYHA po 52 tygodniach			
Brak stosowania MRA	109/479 (22,8%)	81/425 (19,1%)	OR = 1,25 (0,88; 1,78)
Stosowanie MRA	251/1057 (23,7%)	222/1110 (20,0%)	OR = 1,32 (1,06; 1,66)

Populacja	EMPA+SoC	Placebo+SoC	EMPA+SoC vs Placebo+SoC
Pogorszenie klasy NYHA po 52 tygodniach			
Brak stosowania MRA	78/479 (16,3%)	71/425 (16,7%)	OR = 0,97 (0,68; 1,38)
Stosowanie MRA	164/1057 (15,5%)	208/1110 (18,7%)	OR = 0,78 (0,62; 0,98)

13.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.4.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2020*).

Tabela 50. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odśledzeniem danych do analizy?	tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

[^] pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

[&] pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 51. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 52. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące		Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.		
2.6a.	2.7a.	-
T/PT	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT/BI	Wysokie
Ostateczna ocena		
Ocena w części pierwszej	Ocena w części drugiej	-
Niskie	Niskie	Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej		Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 53. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 54. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 55. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 56. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

13.4.2 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 57. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • 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.

13.4.3 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;

- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawanymi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe

ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 58. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) <i>Komentarz:</i> czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			uzasadnienie włączenie zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.			RCTs

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach?</p> <p><i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i></p>	<p>Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)</p>	<p>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych</p>
		nie-RCT	
		<p>Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)</p>	<p>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych</p>
10.	<p>Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?</p> <p><i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i></p>	-	<p>podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach</p>
		RCTs	
		-	<p>Spełnione wszystkie z poniższych: przeгляд zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności</p>
		nie-RCT	
11.	<p>Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników?</p> <p><i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i></p>	-	<p>Spełnione wszystkie z poniższych: przeгляд zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT,</p>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się

Newcastle Ottawa Scale, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

13.4.4 Skala KCCQ

Kwestionariusz kardiomiopatii Kansas City (KCCQ, z ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) składa się z 7 domen, oceniających ograniczenie fizyczne, stabilność objawów, obciążenie objawami, częstotliwość objawów, poczucie własnej skuteczności (*self-efficacy*), jakość życia i ograniczenie społeczne. Zakres punktacji wynosi od 0-100 pkt. – wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie objawów niewydolności serca. Wyniki analizy za pomocą KCCQ przedstawia się jako: sumaryczną ocenę objawów (TCC, z ang. *total symptom score*), która obejmuje obciążenie objawami i częstotliwość ich występowania; sumaryczną ocenę kliniczną (CSS, z ang. *clinical summary score*), na którą składa się analiza TCC i ograniczeń fizycznych, oraz ogólne podsumowanie punktacji. W analizowanym w raporcie badaniu ocenie poddawano prawdopodobieństwo wystąpienia zmiany istotnej klinicznie wynoszącej 5 pkt., ale są już analizy wskazujące, że próg MCID oznaczający zmianę istotną klinicznie mógłby być dla oceny za pomocą KCCQ nawet niższy (*Butler 2020, Green 2000*).

13.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z meta-analizą

<i>Aimo 2020</i>	<i>Lu 2021</i>	<i>Pan 2021</i>	<i>Patoulas 2020</i>	<i>Singh 2021</i>	<i>Starr 2021</i>	<i>Teo 2021</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]						
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	Włączano różne rodzaje badań bez dokładnego uzasadnienia	Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]						
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase oraz clinicaltrials.gov Podano kwerendy Nie podano informacji o restrykcjach językowych ani czasowych	Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Central Registry of Controlled Trials oraz Web of Science Podano kwerendy Nie wprowadzono restrykcji językowych ani czasowych	Przeszukiwano bazy danych: PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library Podano kwerendy Nie wprowadzono restrykcji językowych ani czasowych	Przeszukiwano bazy danych: PubMed oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Nie podano kwerend Nie podano informacji o restrykcjach językowych i czasowych	Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library Podano kwerendy Nie wprowadzono restrykcji językowych ani czasowych	Przeszukiwano bazy danych: PubMed Podano kwerendy Nie podano informacji o restrykcjach językowych Przeanalizowano publikacje opublikowane w latach 2015-2020	Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane, SCOPUS Podano kwerendy Zastosowano ograniczenia językowe bez uzasadnienia Przeanalizowano publikacje opublikowane od 1 stycznia 2000 r. do 13 września 2020 r.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO

Aimo 2020	Lu 2021	Pan 2021	Patoulias 2020	Singh 2021	Starr 2021	Teo 2021
			Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]						
SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	NIE SPEŁNIONO W publikacji wskazano jedynie, że analiza RoB dotyczyła głównych punktów końcowych – nie przedstawiono szczegółów tej analizy	SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO

<i>Aimo 2020</i>	<i>Lu 2021</i>	<i>Pan 2021</i>	<i>Patoulis 2020</i>	<i>Singh 2021</i>	<i>Starr 2021</i>	<i>Teo 2021</i>
Podano, że metaanalizę przeprowadzono zgodnie z kryteriami PRISMA- NMA	Podano, że metaanalizę, przeprowadzono zgodnie z kryteriami PRISMA	Podano, że metaanalizę, przeprowadzono zgodnie z kryteriami PRISMA		Podano, że metaanalizę, przeprowadzono zgodnie z kryteriami PRISMA		Podano, że metaanalizę, przeprowadzono zgodnie z kryteriami PRISMA
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]						
SPEŁNIONO Przegląd zawiera badania RCT o niskim RoB	NIE SPEŁNIONO Ogółem, ryzyko włączonych badań było niskie, oprócz dwóch badań, gdzie ryzyko było niejasne, autorzy nie przedstawili analizy możliwości wpływu na końcowe oszacowanie efektu	SPEŁNIONO Przegląd zawiera badania RCT o niskim RoB	NIE SPEŁNIONO W publikacji wskazano jedynie, że analiza RoB dotyczyła głównych punktów końcowych – nie przedstawiono szczegółów tej analizy	NIE SPEŁNIONO Ogółem, ryzyko włączonych badań było niskie, natomiast w kilku przypadkach ryzyko zostało określone jako niejasne, autorzy nie przedstawili analizy możliwości wpływu na końcowe oszacowanie efektu	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB, natomiast autorzy nie przedstawili analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu – włączono badania o wysokim RoB
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]						
SPEŁNIONO Przegląd zawiera badania RCT o niskim RoB	NIE SPEŁNIONO Ogółem, ryzyko włączonych badań było niskie, oprócz dwóch badań, gdzie ryzyko było niejasne, autorzy nie przedyskutowali wpływu RoB na wyniki przeglądu	SPEŁNIONO Przegląd zawiera badania RCT o niskim RoB	NIE SPEŁNIONO W publikacji wskazano jedynie, że analiza RoB dotyczyła głównych punktów końcowych – nie przedstawiono szczegółów tej analizy	NIE SPEŁNIONO Ogółem, ryzyko włączonych badań było niskie, natomiast w kilku przypadkach ryzyko zostało określone jako niejasne, autorzy nie przedyskutowali wpływu RoB na wyniki przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB, natomiast autorzy nie przedstawili dyskusji wpływu RoB na wyniki przeglądu – włączono badania o wysokim RoB
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Heterogeniczność wszystkich wyników została oceniona w teście I ² oraz była bardzo niska (wszystkie wyniki <20%)	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Heterogeniczność została oceniona za pomocą testu I ² – nie przedstawiono szczegółów tej analizy	NIE SPEŁNIONO Heterogeniczność została oceniona za pomocą testu Higgins I ² oraz Cochrane Q – nie przedstawiono szczegółów tej analizy	SPEŁNIONO Autorzy podali, że heterogeniczność nie została wykryta w żadnym z punktów końcowych	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO W publikacji wskazano, że ocenę ryzyka błędu publikacji	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO W publikacji wskazano, że ocenę ryzyka błędu publikacji

<i>Aimo 2020</i>	<i>Lu 2021</i>	<i>Pan 2021</i>	<i>Patoulas 2020</i>	<i>Singh 2021</i>	<i>Starr 2021</i>	<i>Teo 2021</i>
		(z ang. <i>publication bias</i>) przedstawiono na wykresie lejkowym (z ang. <i>funnel plots</i>), natomiast w publikacji wykres ten nie został przed- stawiony				(z ang. <i>publication bias</i>) przedstawiono na wykresie lejkowym (z ang. <i>funnel plots</i>), natomiast w publikacji wykres ten nie został przed- stawiony
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]						
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Jeden z autorów podał kon- flikt interesów, pozostali au- torzy zadeklarowali brak kon- fliktu interesów	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Autorzy podali, że przegląd nie był finansowany z ze- wnętrznym źródłem oraz nie zgłosili konfliktu interesów	Autorzy podali, że przegląd nie był finansowany z ze- wnętrznym źródłem oraz nie zgłosili konfliktu interesów	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów
Nie przedstawiono źródła fi- nansowania publikacji	W publikacji przedstawiono źródło finansowania	W publikacji przedstawiono źródło finansowania			Nie przedstawiono źródła fi- nansowania publikacji	W publikacji przedstawiono źródło finansowania
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

13.6 Publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych

- Anker 2021** Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, Schnaidt S, Ofstad AP, Brueckmann M, Jamal W, Bocchi EA, Ponikowski P, Perrone SV, Januzzi JL, Verma S, Böhm M, Ferreira JP, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4):337-349.
- Butler 2021** Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, Giannetti N, Januzzi JL, Piña IL, Lam CSP, Ponikowski P, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Jamal W, Vedin O, Peil B, Zeller C, Zannad F, Packer M. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021; 42(13):1203-1212.
- Ferreira 2021** Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Jamal W, Steubl D, Schueler E, et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: eEMPEROR-Reduced. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 77(11):1397-1407.
- Lam 2021** Lam CSP, Ferreira JP, Pfarr E, Sim D, Tsutsui H, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Schnee J, Cotton D, Zannad F, Packer M. Regional and ethnic influences on the response to empagliflozin in patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021 Jun 29;ehab360.
- Packer 2019** Packer M, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, Kimura K, Zeller C, George J, Brueckmann M, Anker SD, Zannad F, Packer M, Anker SD, Butler J, Zannad F, George J, Brueckmann M, Perrone S, Nicholls S, Janssens S, Bocchi E, Giannetti N, Verma S, Jian Z, Spinar J, Seronde M-F, Böhm M, Merkely B, Chopra V, Senni M, Taddei S, Tsutsui H, Choi D-J, Chuquiure E, La Rocca HPB, Ponikowski P, Juanatey JRG, Squire I, Butler J, Januzzi J, Pina I, Pocock SJ, Carson P, Doehner W, Miller A, Haas M, Pehrson S, Komajda M, Anand I, Teerlink J, Rabinstein A, Steiner T, Kamel H, Tsigoulis G, Lewis J, Freston J, Kaplowitz N, Mann J, Petrie M, Bernstein R, Cheung A, Green J, Januzzi J, Kaul S, Ping CLS, Lip G, Marx N, McCullough P, Mehta C, Rosenstock J, Sattar N, Scirica B, Tsutsui H, Verma S, Wanner C, Welty FK, Parhofer KG, Clayton T, Pedersen TR, Lees KR, Konstam MA, Greenberg B, Palmer M. Evaluation of the effect of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10):1270-1278.
- Packer 2020** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(15):1413-1424.
- Packer 2021a** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4):326-336.
- Packer 2021b** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Rocca HB, Janssens S, Tsutsui H, Zhang J, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Schnee J, Zannad F. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021; 42(6):671-680.
- Packer 2021c** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Sattar N, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume

Overload: EMPEROR-Reduced Trial. Journal of the American College of Cardiology 2021; 77(11):1381-1392.

Packer 2021d Packer M, Januzzi JL, Ferreira JP, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Concentration-dependent clinical and prognostic importance of high-sensitivity cardiac troponin T in heart failure and a reduced ejection fraction and the influence of empagliflozin: the EMPEROR-Reduced trial. Eur J Heart Fail. 2021 May 30.

Zannad 2021 Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Hauske SJ, Brueckmann M, Pfarr E, Schnee J, Wanner C, Packer M. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. Circulation. 2021 Jan 26;143(4):310-321.

13.7 Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, Filippatos G, Gniot J, Fu M, Gullestad L, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. European heart journal 2021; 42(6):700-710.

Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, Zeller C, Macesic H, Peil B, Brun M, Ustyugova A, Jamal W, Salsali A, et al. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. European journal of heart failure 2019; 21(7):932-942.

Anker S D, Ponikowski P, Wanner C, Pfarr E, Hauske S, Peil B, Salsali A, Ritter I, Koitka-Weber A, Brueckmann M, Lindenfeld J, Abraham W T. Kidney Function After Initiation and Discontinuation of Empagliflozin in Heart Failure Patients With and Without Type 2 Diabetes: Insights From the EMPERIAL Trials. Circulation 2021

Böhm M, Fitchett D, Ofstad AP, Brueckmann M, Kaspers S, George JT, Zwiener I, Zinman B, Wanner C, Marx N, Mancina G, Anker SD, Mahfoud F. Heart failure and renal outcomes according to baseline and achieved blood pressure in patients with type 2 diabetes: results from EMPA-REG OUTCOME. J Hypertens 2020; 38(9):1829-1840.

Butler J, Zannad F, Fitchett D, Zinman B, Koitka-Weber A, von Eynatten M, Zwiener I, George J, Brueckmann M, Cheung AK, et al. Empagliflozin Improves Kidney Outcomes in Patients With or Without Heart Failure. Circulation Heart failure 2019; 12(6):e005875.

Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Kadariya D, Dixon DL, Trankle CR, Buckley LF, Markley R, Vo C, Medina de Chazal H, Christopher S, Buzzetti R, Van Tassel BW, Abbate A. Effects of empagliflozin on cardiorespiratory fitness and significant interaction of loop diuretics. Diabetes Obes Metab 2018; 20(8):2014-2018.

I-rzędowy punkt końcowy (I-rzędowym punktem końcowym badania była zmiana wyniku w 6-minutowym teście marszu - 6MWTD). Wynik ten nie został uwzględniony w protokole przeglądu systematycznego, jako klinicznie istotny punkt końcowy u chorych z niewydolnością serca.)

I-rzędowy punkt końcowy (Publikacja opisuje główne założenia protokołu badania, które nie spełniło kryteriów włączenia do analizy: I-rzędowym punktem końcowym badania była zmiana wyniku w 6-minutowym teście marszu [6MWTD]. Wynik ten nie został uwzględniony w protokole przeglądu systematycznego, jako klinicznie istotny punkt końcowy u chorych z niewydolnością serca.)

I-rzędowy punkt końcowy (Analiza zbiorcza wyników badań EMPERIAL, które nie spełniały kryteriów włączenia niniejszego raportu)

Populacja (Do badania włączano pacjentów z, jak i bez HF.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów z, jak i bez HF.)

Populacja (W badaniu uwzględniano pacjentów z LVEF < 50%, w związku z czym populacja badania nie spełniała przyjętego w przeglądzie kryterium HFrEF, tj. EF ≤ 40%.)

Coleman RL, Gray AM, Broedl MD UC, Fitchett D, George JT, Woerle HJ, Zinman B, Holman RR. Can the cardiovascular risk reductions observed with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial be explained by concomitant changes seen in conventional cardiovascular risk factor levels? *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(7):1151-1156.

Correction to: Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights from EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021; 143(4):e29.

Correction to: Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4):e30.

de Boer RA, Núñez J, Kozlovski P, Wang Y, Proot P, Keefe D. Effects of the dual sodium-glucose linked transporter inhibitor, licogliflozin vs placebo or empagliflozin in patients with type 2 diabetes and heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Jul;86(7):1346-1356.

de la Espriella R, Bayés-Genís A, Morillas H, Bravo R, Vidal V, Núñez E, Santas E, Miñana G, Sanchis J, Fácila L, Torres F, Górriz JL, Valle A, Núñez J. Renal function dynamics following co-administration of sacubitril/valsartan and empagliflozin in patients with heart failure and type 2 diabetes. *ESC Heart Fail* 2020; 7(6):3792-3800.

de la Espriella R, Miñana G, Santas E, Núñez G, Lorenzo M, Núñez E, Bayés-Genís A, Núñez J. Effects of empagliflozin on CA125 trajectory in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2021.

Dziewięcka E, Winiarczyk M, Gliniak M, Kaciczak M, Wiśniowska-Śmialek S, Karabinowska A, Holcman K, Kostkiewicz M, Hlawaty M, Leśniak-Sobelga A, Podolec P, Rubiś P. First experience with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in polish patients with cardiovascular diseases. *Cardiol J* 2020; 27(5):639-641.

Empagliflozin reduces the risk of mortality and hospitalization for heart failure across Thrombolysis In Myocardial Infarction Risk Score for Heart Failure in Diabetes categories: post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2020.

Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, Woerle HJ, Hantel S, George JT, Johansen OE, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *European heart journal* 2018; 39(5):363-370.

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® trial. *Eur Heart J* 2016; 37(19):1526-1534.

Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, Suda N, Siwakoti K, Ahmad T, Jacoby D, et al.

Rodzaj badania (Celem pracy było sprawdzenie, do jakiego stopnia związana z leczeniem EMPA redukcja ryzyka zdarzeń CV, wykazana wśród chorych z T2DM w badaniu RCT EMPA-REG OUTCOME wynikała z poprawy w zakresie konwencjonalnych czynników ryzyka CV. Przeprowadzona analiza polegała na wymodelowaniu wyników klinicznych na podstawie zmian w konwencjonalnych czynnikach ryzyka [model UKPDS] i porównaniu wyników modelowania z wynikami obserwowanymi w badaniu EMPA-REG OUTCOME.)

Inne (Korekta do włączonej publikacji [Zannad 2021]. Pobrano skorygowaną wersję artykułu.)

Inne (Korekta do włączonej publikacji [Packer 2021a]. Pobrano skorygowaną wersję artykułu.)

Populacja/Interwencja (Do badania włączano pacjentów z HF, bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej. Grupa leczona empagliflozyną otrzymywała ten lek w dawce wyższej niż poszukiwana: 25 mg dziennie.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów z objawową, jak i bezobjawową HF: NYHA I-IV.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów z HF, bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów z T2DM i chorobą układu sercowo-naczyniowego, bez względu na obecność HF.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów z, jak i bez HF).

Populacja (Do badania włączano pacjentów z, jak i bez HF).

Populacja (Do badania włączano pacjentów z, jak i bez HF).

Populacja (Do badania włączano pacjentów z HF, bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej).

Empagliflozin in Heart Failure: diuretic and Cardio-Renal Effects. *Circulation* 2020.

Hoshika Y, Kubota Y, Mozawa K, Tara S, Tokita Y, Yodogawa K, Iwasaki YK, Yamamoto T, Takano H, Tsukada Y, Asai K, Miyamoto M, Miyauchi Y, Kodani E, Maruyama M, Tanabe J, Shimizu W. Effect of Empagliflozin Versus Placebo on Plasma Volume Status in Patients with Acute Myocardial Infarction and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther.* 2021 Aug;12(8):2241-2248.

Hsiao F-C, Lin C-P, Tung Y-C, Chang P-C, McMurray JJV, Chu P-H. Combining sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and angiotensin receptor-nephrilysin inhibitors in heart failure patients with reduced ejection fraction and diabetes mellitus: A multi-institutional study. *Int J Cardiol* 2021; 330:91-97.

Hundertmark MJ, Agbaje OF, Coleman R, George JT, Grempler R, Holman RR, Lamlum H, Lee J, Milton JE, Niessen HG, Rider O, Rodgers CT, Valkovič L, Wicks E, Mahmood M, Neubauer S. Design and rationale of the EMPA-VISION trial: investigating the metabolic effects of empagliflozin in patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021 Aug;8(4):2580-2590.

Hwang IC, Cho GY, Yoon YE, Park JJ, Park JB, Lee SP, Kim HK, Kim YJ, Sohn DW. Different effects of SGLT2 inhibitors according to the presence and types of heart failure in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 May 28;19(1):69.

Januzzi J, Ferreira JP, Böhm M, Kaul S, Wanner C, Brueckmann M, Petrie MC, Ofstad AP, Zeller C, George J, Fitchett D, Zannad F. Empagliflozin reduces the risk of a broad spectrum of heart failure outcomes regardless of heart failure status at baseline. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(3):386-388.

Jensen J, Omar M, Kistorp C, Poulsen MK, Tuxen C, Gustafsson I, Køber L, Gustafsson F, Faber J, Fosbøl EL, Bruun NE, Brønd JC, Forman JL, Videbæk L, Møller JE, Schou M. Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2020; 228:47-56.

Jensen J, Omar M, Kistorp C, Poulsen MK, Tuxen C, Gustafsson I, Køber L, Gustafsson F, Fosbøl E, Bruun NE, et al. Empagliflozin in heart failure patients with reduced ejection fraction: a randomized clinical trial (Empire HF). *Trials* 2019; 20(1):374.

Jensen J, Omar M, Kistorp C, Tuxen C, Gustafsson I, Køber L, Gustafsson F, Faber J, Forman JL, Møller JE, Schou M. Metabolic effects of empagliflozin in heart failure: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial (Empire HF Metabolic). *Circulation* 2020:2208-2210.

Jensen J, Omar M, Kistorp C, Tuxen C, Gustafsson I, Køber L, Gustafsson F, Faber J, Malik ME, Fosbøl EL, Bruun NE, Forman JL, Jensen LT, Møller JE, Schou M. Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a prespecified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(2):106-116.

Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, Berry C, Chong V, Coyle L, Docherty KF, Dreisbach

Populacja (Do badania włączano pacjentów z HF, bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej).

Interwencja (W badaniu ocenie porównawczej podlegało leczenie inhibitorami SGLT2i w połączeniu z ARNI lub ACEi/ARB, względem ARNI lub ACEi/ARB bez inhibitora SGLT2i. Nie wyodrębniono wyników dla empagliflozyny, ani nie podano informacji o odsetku pacjentów leczonych EMPA.)

Inne (Badanie w toku, brak opublikowanych wyników).

Interwencja (W badaniu ocenie porównawczej podlegało leczenie inhibitorami SGLT2i, względem leczenia bez inhibitora SGLT2i, EMPA stosowało 55% chorych leczonych SGLT2i.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów z, jak i bez HF).

Populacja (Do badania włączano pacjentów zarówno z objawową, jak i bezobjawową niewydolnością serca: NYHA I-III.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów zarówno z objawową, jak i bezobjawową niewydolnością serca: NYHA I-III.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów zarówno z objawową, jak i bezobjawową niewydolnością serca: NYHA I-III.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów zarówno z objawową, jak i bezobjawową niewydolnością serca: NYHA I-III.)

I-rzędowy punkt końcowy (I-rzędowymi punktami końcowymi badania były wskaźnik objętości końcowoskurczowej

JG, Labinjoh C, Lang NN, Lennie V, McConnachie A, Murphy CL, Petrie CJ, Petrie JR, Speirits IA, Sourbron S, Welsh P, Woodward R, Radjenovic A, Mark PB, McMurray JJV, Jhund PS, Petrie MC, Sattar N. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2021; 143(6):516-525.

Lin Y-H, Huang Y-Y, Hsieh S-H, Sun J-H, Chen S-T, Lin C-H. Renal and Glucose-Lowering Effects of Empagliflozin and Dapagliflozin in Different Chronic Kidney Disease Stages. *Front Endocrinol* 2019; 10.

McCoy RG, Dykhoff HJ, Sangaralingham L, Ross JS, Karaca-Mandic P, Montori VM, Shah ND. Adoption of New Glucose-Lowering Medications in the U.S. - The Case of SGLT2 Inhibitors: Nationwide Cohort Study. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(12):702-712.

Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, Baig F, Choy AM, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and Cardiovascular Effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition in combination with loop Diuretics in diabetic patients with Chronic Heart Failure (RECEDE-CHF): protocol for a randomised controlled double-blind cross-over trial. *BMJ Open* 2017; 7(10):e018097.

Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The RECEDE-CHF Trial. *Circulation*. 2020 Nov 3;142(18):1713-1724.

Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang F, Lamba S, Bhatt K, Brush J, Civitello A, et al. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients with Heart Failure: results from EMPagliflozin Evaluation By MeasuRing ImpAct on HemodynamiCs in PatiEnts with Heart Failure (EMBRACE-HF) Trial. *Circulation*. 2021;143:1673-1686.

Núñez J, Palau P, Domínguez E, Mollar A, Núñez E, Ramón JM, Miñana G, Santas E, Fácila L, Górriz JL, Sanchis J, Bayés-Genís A. Early effects of empagliflozin on exercise tolerance in patients with heart failure: A pilot study. *Clin Cardiol* 2018; 41(4):476-480

Omar M, Jensen J, Ali M, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK, Tuxen CD, Möller S, Gustafsson F, Køber L, Schou M, Møller JE. Associations of Empagliflozin With Left Ventricular Volumes, Mass, and Function in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Substudy of the Empire HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2021 Jul 1;6(7):836-840.

Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK, Möller S, Ali M, Gustafsson F, Køber L, Borlaug BA, Schou M, Møller JE. Effect of Empagliflozin on Hemodynamics in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(23):2740-2751.

Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock S J, Filippatos G, Ferreira J P, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Wanner C, Anker S D. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med* 2021

lewej komory – LVESVi oraz globalne odkształcenie podłużne lewej komory – LV GLS. Wynik ten nie został uwzględniony w protokole przeglądu systematycznego, jako klinicznie istotny punkt końcowy u chorych z niewydolnością serca.)

Populacja (Populacja badania obejmowała pacjentów z cukrzycą typu 2, bez względu na obecność lub brak obecności HF.)

Populacja (Populacja badania obejmowała pacjentów z cukrzycą, bez względu na obecność lub brak obecności HF.)

Populacja/Interwencja (Publikacja prezentuje założenia protokołu badania z randomizacją, które nie spełnia kryteriów włączenia do analizy: do badania włączano pacjentów z HF niespełniającej przyjętej definicji HFrEF: z LVEF <50%; empagliflozynę stosowano w dawce 25 mg).

Populacja (Do badania włączano pacjentów z HF niespełniającej przyjętej definicji HFrEF: z LVEF <50%).

Populacja (Do badania włączano pacjentów z HF, bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów z HF niespełniających kryterium LVEF≤40%: wymagano obecności LVEF <40% lub hipertrofii lewej komory lub istotnej klinicznie choroby zastawkowej serca.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów zarówno z objawową, jak i bezobjawową niewydolnością serca: NYHA I-III.)

I-rzędowy punkt końcowy (I-rzędowym punktem końcowym badania był stosunek ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej – PCWP do wskaźnika sercowego – CI. Wynik ten nie został uwzględniony w protokole przeglądu systematycznego, jako klinicznie istotny punkt końcowy u chorych z niewydolnością serca.)

Brak poszukiwanych punktów końcowych (Ocena wyników związanych z pogorszeniem czynności nerek na podstawie danych m.in. z badania *EMPEROR-Reduced*, które zostały już uwzględnione w raporcie - oszacowania wykonane w

Pasternak B, Ueda P, Eliasson B, Svensson A-M, Franzén S, Gudbjörnsdóttir S, Hveem K, Jonasson C, Wintzell V, Melbye M, Svanström H. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. *BMJ* 2019;366:l4772.

Pellicori P, Fitchett D, Kosiborod MN, Ofstad AP, Seman L, Zinman B, Zwiener I, Wanner C, George J, Inzucchi SE, Testani JM, Cleland JGF. Use of diuretics and outcomes in patients with type 2 diabetes: findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jul;23(7):1085-1093.

Pellicori P, Ofstad AP, Fitchett D, Zeller C, Wanner C, George J, Zinman B, Brueckmann M, Lindenfeld J. Early benefits of empagliflozin in patients with or without heart failure: findings from EMPA-REG OUTCOME. *ESC Heart Fail* 2020; 7(6):3401-3407.

Pocock S J, Ferreira J P, Gregson J, Anker S D, Butler J, Filippatos G, Gollop N D, Iwata T, Brueckmann M, Januzzi J L, Voors A A, Zannad F, Packer M. Novel biomarker-driven prognostic models to predict morbidity and mortality in chronic heart failure: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021

Requena-Ibanez J A, Santos-Gallego C G, Rodriguez-Cordero A, Vargas-Delgado A P, Mancini D, Sartori S, Atallah-Lajam F, Giannarelli C, Macaluso F, Lala A, et al. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HF_{rEF}: from the EMPA-TROPISM Study. 2021; 9(8):578-589

Rocha BML, Gomes RV, Cunha GJL, Mendes G, Morais R, Campos L, Araújo I, Fonseca C. Empagliflozin Targeting the Real-World Heart Failure Population. *J Card Fail* 2019; 25(3):218-219.

Rozado J, Iglesias DG, Soroa M, Junco-Vicente A, Barja N, Adeba A, Vigil-Escalera M, Alvarez R, Saura FT, Capín E, García L, Rodriguez ML, Calvo D, Moris C, Delgado E, de la Hera JM. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors at discharge from cardiology hospitalization department: Decoding a new clinical scenario. *J Clin Med* 2020; 9(8):1-13.

Santos-Gallego CG, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney SP, Contreras JP, Fergus I, Abascal V, Moreno P, Atallah-Lajam F, Tamler R, et al. Rationale and Design of the EMPA-TROPISM Trial (ATRU-4): are the "Cardiac Benefits" of Empagliflozin Independent of its Hypoglycemic Activity?. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 2019; 33(1):87-95.

Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, Macaluso F, Sartori S, Roque M, Sabatel-Perez F, Rodriguez-Cordero A, Zafar MU, Fergus I, Atallah-Lajam F, Contreras JP, Varley C, Moreno PR, Abascal VM, Lala A, Tamler R, Sanz J, Fuster V, Badimon JJ; EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of

publikacji różnią się od tych już opisanych w raporcie, gdyż wykorzystano dane spulowane z badań *EMPEROR-Reduced* i *EMPEROR-Preserved* oraz korekty inne niż zastosowane w tych badaniach wyjściowo)

Populacja/Interwencja (Do badania kwalifikowano pacjentów stosujących leki z grupy SGLT2i lub DPP4i, bez względu na obecność HF; pacjenci w grupie SGLT2i mogli być leczeni EMPA lub innym lekiem z tej grupy.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów z, jak i bez HF.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów z, jak i bez HF.)

Brak poszukiwanych punktów końcowych (Ocena nowatorskich modeli prognostycznych opartych na biomarkerach odnośnie zachorowalności i śmiertelności na podstawie badania EMPEROR-Reduced)

Populacja (Do badania włączono pacjentów z HF_{rEF} zdefiniowaną jako LVEF < 50%, w związku z czym populacja badania obejmuje także chorych z HF_mrEF.)

Rodzaj badania (Celem badania była ocena odsetka pacjentów z T2DM, przyjmowanych do szpitala z powodu niewyrównanej HF w rutynowej praktyce klinicznej, kwalifikujących się do leczenia empagliflozyną. W badaniu nie oceniano efektywności klinicznej jakiegokolwiek interwencji medycznej.)

Populacja/Interwencja (Do badania włączano pacjentów z, jak i bez HF. Pacjenci w grupie SGLT2i stosowali różne leki z tej grupy, nie tylko empagliflozynę.)

Populacja (Publikacja prezentuje główne założenia protokołu badania niespełniającego kryteriów włączenia: populacja z LVEF < 50%.)

Populacja (Do badania włączono pacjentów z HF_{rEF} zdefiniowaną jako LVEF < 50%, w związku z czym populacja badania obejmuje także chorych z HF_mrEF.)

Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jan 26;77(3):243-255.

Savarese G, Sattar N, Januzzi J, Verma S, Lund LH, Fitchett D, Zeller C, George JT, Brueckmann M, Ofstad AP, Inzucchi SE, Wanner C, Zinman B, Butler J. Empagliflozin Is Associated With a Lower Risk of Post-Acute Heart Failure Rehospitalization and Mortality. *Circulation* 2019; 139(11):1458-1460.

Seo Y, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, Ishizu T, Aonuma K. Effects and safety of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in diabetes patients with drug-refractory advanced heart failure. *Circ J* 2018; 82(7):1959-1962.

Sharma A, Ofstad A P, Ahmad T, Zinman B, Zwiener I, Fitchett D, Wanner C, George J T, Hantel S, Desai N, Mentz R J. Patient Phenotypes and SGLT2 Inhibition in Type 2 Diabetes: Insights From the EMPA-REG OUTCOME Trial. *JACC Heart Fail* 2021; 9(8):568-577

Shirakabe A, Matsushita M, Kiuchi K, Okazaki H, Inami T, Takayasu T, Asano M, Nomura A, Kobayashi N, Okajima F, Miyauchi Y, Asai K, Shimizu W. Empagliflozin Administration Can Decrease the Dose of Loop Diuretics and Prevent the Exacerbation of Renal Tubular Injury in Patients With Compensated Heart Failure Complicated by Diabetes. *Circ Rep* 2020; 2(10):565-575.

Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. EMPEROR-Reduced – cardiac and renal targets with empagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction. EMPEROR-Reduced – srdeční a renální cíle s empagliflozinem u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí 2020; 22(3):118-122.

Tanaka A, Shimabukuro M, Teragawa H, Okada Y, Takamura T, Taguchi I, Toyoda S, Tomiyama H, Ueda S, Higashi Y, Node K; EMBLEM Investigators. Reduction of estimated fluid volumes following initiation of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a secondary analysis of the placebo-controlled, randomized EMBLEM trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Jun 28;20(1):105.

Thiele K, Rau M, Hartmann N K, Möllmann J, Jankowski J, Böhm M, Keszei A P, Marx N, Lehrke M. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in patients with type 2 diabetes: Data from a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2021

Tsygankova OV, Veretyuk VV, Mareev VY. Modification of the of the cardiometabolic profile using combined therapy of the angiotensin receptor-neprilysin inhibitor and empagliflozin in comorbid patients with Chronic Heart Failure and type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologia.* 2020 Jun 3;60(5):840.

Weeda ER, Cassarly C, Brinton DL, Shirley DW, Simpson KN. Loop diuretic use among patients with heart failure and type 2 diabetes treated with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors. *J Diabetes Complications* 2019; 33(8):567-571.

Wong C K H, Tang E H M, Man K K C, Chan E W Y, Wong I C K, Lam C L K. SGLT2i as fourth-line therapy and risk of mortality,

Populacja (Do badania włączano pacjentów z, jak i bez HF.)

Populacja/Interwencja (Do badania włączano pacjentów z HF bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej. Ocenianą interwencją było dodanie leku z grupy SGLT2i do standardowego leczenia HF, tylko 50% pacjentów otrzymywało EMPA.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów z, jak i bez HF.)

Populacja/Interwencja (Do badania włączano pacjentów z HF bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej. U wszystkich pacjentów EMPA stosowano w dawce 10 mg dziennie tylko wyjściowo, u wszystkich dawka została w toku badania zwiększona do 25 mg.)

Język publikacji (Publikacja w języku czeskim.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów z T2DM i chorobą układu krążenia, zarówno z HF jak i bez HF.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów z T2DM, bez względu na obecność HF.)

Język publikacji (Publikacja w języku rosyjskim.)

Populacja/Interwencja (Do badania włączano pacjentów z HF bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej. W grupie chorych leczonych SGLT2i stosowane były różne leki z tej grupy, nie tylko EMPA.)

Populacja (Do badania włączano pacjentów z T2DM, bez względu na obecność HF.)

end-stage renal diseases and cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism* 2021; 47(4)

13.8 Przeglądy systematyczne włączone do przeglądu badań wtórnych

- Aimo 2020** Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, Bayes-Genis A, Lombardi CM, Passino C, Emdin M, Georgiopoulos G. Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020
- Lu 2021** Lu Y, Li F, Fan Y, Yang Y, Chen M, Xi J. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in heart failure patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2021; 87:20-28
- Pan 2021** Pan D, Xu L, Chen P, Jiang H, Shi D, Guo M. Empagliflozin in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8:683281
- Patoulias 2020** Patoulias D, Papadopoulos C, Kalogirou M-S, Katsimardou A, Toumpourleka M, Doumas M. Updated Meta-analysis Assessing the Effect of Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors on Surrogate End points in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2020; 137:130-132
- Singh 2021** Singh AK, Singh R. Cardiovascular Outcomes with SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2021; 15(1):351-359
- Starr 2021** Starr JA, Pinner NA, Lisenby KM, Osmonson A. Impact of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Pharmacotherapy* 2021; 41(6):526-536
- Teo 2021** Teo YH, Yoong CSY, Syn NL, Teo YN, Cheong JYA, Lim YC, Lee CH, Yeo TC, Chai P, Wong RCC, Lin W, Sia CH. Comparing the clinical outcomes across different sodium/glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors in heart failure patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2021

13.9 Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

- | | |
|---|---|
| Abdelmasih R, Abdelmaseih R, Thakker R, Faluk M, Ali A, Alsamman M M, Hasan S M. Update on the Cardiovascular Benefits of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors: Mechanism of Action, Available Agents and Comprehensive Review of Literature. <i>Cardiol Res</i> 2021; 12(4):210-218 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające kardionaczyniowe korzyści z zastosowania inhibitorów SGLT2; nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny |
| Al Hamed FA, Elewa H. Potential Therapeutic Effects of Sodium Glucose-linked Cotransporter 2 Inhibitors in Stroke. <i>Clin Ther</i> 2020; 42(11):e242-e249 | Brak poszukiwanej populacji - przegląd systematyczny oceniający potencjalne efekty terapeutyczne inhibitorów SGLT2 w leczeniu udarów |
| Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompont S, Lam CSP, Rodgers A, Mahaffey KW, Cannon CP, Perkovic V, Jardine MJ, Neal B. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Am Heart Assoc</i> 2020; 9(3) | Brak poszukiwanej populacji - przegląd systematyczny wpływ inhibitorów SGLT2 na prewencję zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 |

Berliner D, Hänselmann A, Bauersachs J. The treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Dtsch Arztebl Inter* 2020; 117(21):376-386

Bhuiyan MMR, Begum A. Promise, peril, and possible new treatment options incurred by sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A precise review up to 2018. *Obes Med* 2019; 14

Breite LD, Steck M, Cutshall BT, Shah SP, Cave BE. Changing Fields-Diabetes Medications Invading the Cardiovascular Space. *Curr Probl Cardiol* 2021; 46(3)

Brito D, Bettencourt P, Carvalho D, Ferreira J, Fontes-Carvalho R, Franco F, Moura B, Silva-Cardoso JC, de Melo RT, Fonseca C. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in the Failing Heart: a Growing Potential. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020; 34(3):419-436

Butler J, Januzzi JL, Rosenstock J. Management of heart failure and type 2 diabetes mellitus: Maximizing complementary drug therapy. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(8):1243-1262

Cavallari I, Maddaloni E, Pieralice S, Mulè MT, Buzzetti R, Ussia GP, Pozzilli P, Grigioni F. The vicious circle of left ventricular dysfunction and diabetes: From pathophysiology to emerging treatments. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(9):E3075-E3089

Chamberg-Michilot D, Tauma-Arrué A, Loli-Guevara S. Effects and safety of SGLT2 inhibitors compared to placebo in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *IJC Heart Vascul* 2021; 32

Chatterjee S, Bandyopadhyay D, Ghosh RK, Majumdar U, Aneja A, Lavie CJ, Deedwania P. SGLT2 Inhibitors and Peripheral Artery Disease: A Statistical Hoax or Reality? *Curr Probl Cardiol* 2019; 44(7):207-222

Correale M, Petroni R, Coiro S, Antohi EL, Monitillo F, Leone M, Triggiani M, Ishihara S, Dungen HD, Sarwar CMS, Memo M, Sabbah HN, Metra M, Butler J, Nodari S. Paradigm shift in heart failure treatment: are cardiologists ready to use gli-flozins? *Heart Fail Rev* 2021

DeFilippis EM, Givertz MM. Treating Diabetes in Patients with Heart Failure: Moving from Risk to Benefit. *Curr Heart Fail Rep* 2016; 13(3):111-118

Design of a prospective patient-level pooled analysis of two parallel trials of empagliflozin in patients with established heart failure. *European journal of heart failure* 2020

Brak znamion przeglądu systematycznego- w publikacji przedstawiono selektywny przegląd literatury przeprowadzony w bazie PubMed oparty na wytycznych European Society of Cardiology (ESC), German Cardiac Society oraz narodowych niemieckich wytycznych leczenia niewydolności serca

Brak odpowiedniej populacji - ogólna analiza skuteczności i bezpieczeństwa SGLT2i, brak oceny w populacji chorych z niewydolnością serca i zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji przedstawiono wyniki dotyczące leczenia HF inhibitorami SGLT2, natomiast nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego, w publikacji przedstawiono wyniki dotyczące leczenia HF inhibitorami SGLT2, natomiast nie przedstawiono strategii wyszukiwania

Brak odpowiedniej populacji - analiza epidemiologii, patofizjologii, objawów i dostępnego leczenia HF współistniejącej z DM

Brak odpowiedniej populacji – przegląd systematyczny oceniający stosowanie inhibitorów SGLT2 w populacji chorych z niewydolnością serca, ale nie analizowano osobno wyników dla pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory serca

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w publikacji przedstawiono dostępne dowody pochodzące z badań przedklinicznych i klinicznych oceniających skuteczność inhibitorów SGLT2 na chorobę tętnic obwodowych

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji przedstawiono wyniki dotyczące leczenia HFrEF inhibitorami SGLT2, natomiast nie przedstawiono strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji przedstawiono wyniki dotyczące leczenia HF inhibitorami SGLT2, natomiast nie przedstawiono strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji wskazano, że jest analizą zbiorczą dwóch równoległych badań empagliflozyny u pacjentów z rozpoznaną niewydolnością serca

Docherty K F, McMurray J J V. SOLOIST-WHF and updated meta-analysis: sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors should be initiated in patients hospitalized with worsening heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2021; 23(1):27-30

Duan X Y, Liu S Y, Yin D G. Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(30):e26431

Egbuche O, Hanna B, Onuorah I, Uko E, Taha Y, Ghali JK, Onwuanyi A. Contemporary pharmacologic management of heart failure with reduced ejection fraction: A review. *Curr Cardiol Rev* 2020; 16(1):55-64

Fabbri E, Nizzoli M. Treatment of patients with heart failure and type 2 diabetes: A review of the literature. *Ital J Med* 2019; 13(4):205-224

Fernandez CJ, Nevins AG, Nawaz S, Nazir T, Hanna FWF. Efficacy and cardiovascular safety of sgl2 inhibitors. *Curr Drug Saf* 2021; 16(2):178-196

Galli M, D'Amario D, Sofia C, Vaccarella M, Crea F, Aspromonte N. Clinical potential relevance of metabolic properties of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14(12):1273-1285

Genuardi MV, Mather PJ. The dawn of the four-drug era? SGLT2 inhibition in heart failure with reduced ejection fraction. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2021; 15

Ghosal S, Sinha B. Translating the statistical benefits of SGLT2 inhibitors on cardio-renal outcomes into clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13(5):545-551

Gilbert RE, Thorpe KE. Acute kidney injury with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(8):1996-2000

Gupta R, Alcantara R, Popli T, Mahajan S, Tariq U, Dusaj RS, Malik AH. Myopathy Associated With Statins and SGLT2 – A Review of Literature. *Curr Probl Cardiol* 2021; 46(4)

Janež A, Fioretto P. SGLT2 Inhibitors and the Clinical Implications of Associated Weight Loss in Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *Diabetes Therapy* 2021; 12(8):2249-2261

Johansen ME, Argyropoulos C. The cardiovascular outcomes, heart failure and kidney disease trials tell that the time to use Sodium Glucose Cotransporter 2 inhibitors is now. *Clin Cardiol* 2020; 43(12):1376-1387

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat stosowania SGLT2 u hospitalizowanych pacjentów z pogorszeniem niewydolności serca; nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak odpowiedniej populacji - przegląd systematyczny oceniający wpływ stosowania inhibitorów SGLT2 oraz agonistów receptora GLP-1 na wyniki sercowo-nerkowe u pacjentów z cukrzycą typu 2; nie opisano SGLT2 (w tym empagliflozyny) w leczeniu HFrEF

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny opisujący aktualne metody leczenia pacjentów z HFrEF, ale empagliflozynę jedynie wspomniano jako obecnie testowaną opcję w trwających badaniach klinicznych i nie przedstawiono żadnych wyników oceny tego leku

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak odpowiedniej populacji - analiza kardiologicznych i nefrologicznych punktów końcowych w populacji pacjentów z DM

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak odpowiedniej populacji - przegląd systematyczny oceniający kliniczne konsekwencje utraty masy ciała związanej ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2; nie opisano inhibitorów SGLT2 (w tym empagliflozyny) w leczeniu HFrEF

Brak odpowiedniej populacji - analiza wpływu SGLT2i na kardiologiczne i nerkowe punkty końcowe bez wyróżnienia populacji

- Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, Avgerinos I, Liakos A, Matthews D R, Bekiari E. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2021; 174
- Karangelis D, Mazer CD, Stakos D, Tzifa A, Loggos S, Verma S, Mitropoulos F. Cardio-protective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: Focus on heart failure. *Curr Pharm Des* 2021; 27(8):1051-1060
- Kiliçkap M, Kayıkçıoğlu M, Tokgözoğlu L. An updated perspective and pooled analysis of cardiovascular outcome trials of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors. *Anatol J Cardiol* 2021; 25(2):61-76
- Kim DH, Chien F-J, Eisen HJ. Pharmacologic Management for Heart Failure and Emerging Therapies. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19(10)
- Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV, Rangaswami J, Lepor NE, Cobble ME, McCullough PA. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1):99
- Koufakis T, Mustafa OG, Ajjan RA, Garcia-Moll X, Zebekakis P, Dimitriadis G, Kotsa K. The use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the inpatient setting: Is the risk worth taking?. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45(5):883-891
- Lu H, Lu H, Kosinski C, Wojtusciszyn A, Zanchi A, Carron PN, Müller M, Meyer P, Martin J, Muller O, Hullin R. SGLT2 Inhibitors, What the Emergency Physician Needs to Know: A Narrative Review. *J Clin Med* 2021; 10(9)
- Lu H, Meyer P, Hullin R. Use of SGLT2 inhibitors in cardiovascular diseases: Why, when and how? A narrative literature review. *Swiss Med Wkly* 2020; 150(35-36)
- Lymperopoulos A, Borges JJ, Cora N, Sizova A. Sympatholytic mechanisms for the beneficial cardiovascular effects of sgl2 inhibitors: A research hypothesis for dapagliflozin's effects in the adrenal gland. *Int J Mol Sci* 2021; 22(14)
- Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation* 2017; 136(17):1643-1658
- Maack C, Lehrke M, Bäck J, Heinzel FR, Hulot J-S, Marx N, Paulus WJ, Rossignol P, Taegtmeyer H, Bauersachs J, Bayes-Genis A, Brutsaert D, Bugger H, Clarke K, Cosentino F, De Keulenaer G, Cas AD, González A, Huelsmann M, Iaccarino G, Lunde IG, Lyon AR, Pollesello P, Rena G, Rixsen NP, Rosano G, Staels B, Van Laake LW, Wanner C, Farmakis D, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, De Boer RA, Heymans S. Heart failure and diabetes: Metabolic alterations and therapeutic interventions: A state-of-The-Art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018; 39(48):4243-4254
- Brak odpowiedniej populacji - przegląd systematyczny oceniający inhibitory SGLT2 i agonistów receptora GLP-1 u starszych osób z cukrzycą typu 2; nie opisano inhibitorów SGLT2 (w tym empagliflozyny) w leczeniu HFrEF
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy publikacji sami wskazali, że artykuł nie jest klasycznie rozumianym przeglądem systematycznym ani metaanalizą, ponieważ nie zostały spełnione zasady, takie jak: przegląd wielu baz danych przez więcej niż jednego badacza
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak poszukiwanej populacji - w publikacji nie opisano wpływu empagliflozyny w leczeniu HFrEF
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikację przedstawiono jako przegląd narracyjny (z ang. narrative review), dodatkowo w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikację przedstawiono jako narracyjny przegląd literatury (z ang. *narrative literature review*), dodatkowo w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikację przedstawiono jako podsumowanie badań klinicznych, natomiast nie przedstawiono strategii wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

- Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-Based Chronic Disease, Addressing Knowledge and Clinical Practice Gaps: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(5):539-555
- Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, Figtree G, de Zeeuw D, Fulcher G, Jun M, Jardine MJ, Zoungas S, Pollock C, Mahaffey KW, Neal B, Heerspink HJL. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(2):382-390
- Odutayo A, da Costa B R, Pereira T V, Garg V, Iskander S, Roble F, Lalji R, Hincapié C A, Akingbade A, Rodrigues M, Agarwal A, Lawendy B, Saadat P, Udell J A, Cosentino F, Grant P J, Verma S, Jüni P. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, All-Cause Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Adults with Type 2 Diabetes: A Bayesian Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Am Heart Assoc* 2021:e019918
- Ofstad AP, Atar D, Gullestad L, Langslet G, Johansen OE. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus-a review of pathophysiology and interventions. *Heart Fail Rev* 2018; 23(3):303-323
- Oh J, Lee SH, Lee CJ, Kang SM. Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors: a New Path for Heart Failure Treatment. *Korean Circ J* 2021; 51(5):399-408
- Papadokostaki E, Rizos E, Tigas S, Liberopoulos EN. Canagliflozin and Amputation Risk: Evidence So Far. *Int J Lower Extremity Wounds* 2020; 19(1):21-26
- Patoulias D, Papadopoulos C, Doumas M. Surrogate cardiovascular outcomes with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in women: An updated meta-analysis. *Indian Heart J* 2021; 73(1):132-134
- Pham D, Albuquerque Rocha N, McGuire DK, Neeland IJ. Impact of empagliflozin in patients with diabetes and heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 2017; 27(2):144-151
- Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, Viana LV, Pulz GT, Carpena MP, Borges RP, Marobin R, Beretta MV, Pedrollo EF, Londero TM, Machry R, Janeczko L, Moehlecke M, Falcetta MR, Bauer AC, Silveiro SP, Gerchman F, Rodrigues TC, Kramer CK, Bertoluci MC, Leitão CB. Patient-centered Management of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic Review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(11):1-12
- Qiu M, Ding L-L, Zhang M, Zhou H-R. Comparison of the risk of SGLT2is and NonSGLT2is in leading to amputation: A network meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2021; 35(2)
- Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res* 2021; 18(2):14791641211011016
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikację przedstawiono jako metaanalizę dotyczącą działania inhibitorów SGLT2 w skojarzeniu lub bez skojarzenia z metforminą na wyniki dotyczące pracy układu sercowo-naczyniowego, nerek i śmiertelność, natomiast nie wskazano strategii wyszukiwania
- Brak odpowiedniej populacji - przegląd systematyczny oceniający inhibitory SGLT2 i śmiertelność oraz wyniki kardionaczyniowe u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2; nie analizowano osobno wyników dla pacjentów z HFrEF
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak poszukiwanej populacji - w publikacji przedstawiono wyniki leczenia empagliflozyną w populacji osób z chorobą niedokrwinną serca
- Brak poszukiwanej populacji - w publikacji przedstawiono porównanie ryzyka amputacji w przypadku stosowania preparatów SGLT2i
- Brak poszukiwanej populacji - w publikacji przedstawiono bezpieczeństwo stosowania czterech inhibitorów SGLT2 dotyczących: powikłań sercowo - naczyniowych lub nerkowych u pacjentów z cukrzycą typu 2, pacjentów z

<p>Qiu M, Ding LL, Zhou HR. Comparative Efficacy of Five SGLT2i on Cardiorenal Events: A Network Meta-analysis Based on Ten CVOTs. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> 2021</p>	<p>przewlekłą niewydolnością serca oraz u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, brak wyników w podgrupie chorych z HFrEF</p>
<p>Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, Mounsey JP, Greene SJ, McGuire DK, Lopes RD, Fudim M. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes—Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials: SGLT2i—Cardiovascular and Kidney Outcomes. <i>Am Heart J</i> 2021; 232:10-22</p>	<p>Brak poszukiwanej populacji - w publikacji przedstawiono metaanalizę dotyczącą 5 inhibitorów SGLT2 na sercowo-naczyniowe i nerkowe zdarzenia u pacjentów z niewydolnością serca</p>
<p>Seoudy AK, Schulte DM, Hollstein T, Böhm R, Cascorbi I, Laudes M. Gliflozins for the Treatment of Congestive Heart Failure and Renal Failure in Type 2 Diabetes. <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2021; 118(Forthcoming):122-129</p>	<p>Brak odpowiedniej populacji - analiza wpływu SGLT2i na sercowo-naczyniowe i nerkowe punkty końcowe bez wyróżnienia pacjentów z HFrEF</p>
<p>Sharma A, Ezekowitz JA. Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition in the Treatment of Adults With Heart Failure. <i>Can J Diabetes</i> 2020; 44(1):103-110</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy publikacji wskazali, że do opracowania wykorzystano metodę selektywne przeglądu literatury (z ang. <i>selective literature review</i>)</p>
<p>Singh AK, Singh R. Heart failure hospitalization with SGLT2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and observational studies. <i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> 2019; 12(4):299-308</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny</p>
<p>Täger T, Frankenstein L, Atar D, Agewall S, Frey N, Grundtvig M, Clark A L, Cleland J G F, Fröhlich H. Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and head-to-head comparative efficacy network meta-analysis. <i>Clin Res Cardiol</i> 2021</p>	<p>Brak odpowiedniej populacji – przegląd systematyczny oceniający stosowanie inhibitorów SGLT2 w populacji chorych z niewydolnością serca, ale nie analizowano osobno wyników dla pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory serca</p>
<p>Tsmpasian V, Baral R, Chattopadhyay R, Debski M, Joshi S S, Reinhold J, Dweck M R, Garg P, Vassiliou V S. The Role of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Cardiology Research and Practice</i> 2021; 2021</p>	<p>Brak odpowiedniej populacji - przegląd systematyczny oceniający stosowanie inhibitorów SGLT2 w populacji chorych z niewydolnością serca; przeanalizowano osobno wyniki dla pacjentów z HFrEF, jednak metaanaliza wykonana w tej podgrupie nie zawiera badań oceniających empagliflozynę</p>
<p>Vlasschaert C, Sidhu B, Silver SA. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors in chronic kidney disease and heart failure: ready for prime time in patients without diabetes. <i>Curr Opin Nephrol Hypertens</i> 2021; 30(3):361-368</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny</p>
<p>Woo V, Connelly K, Lin P, McFarlane P. The role of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in heart failure and chronic kidney disease in type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> 2019; 35(7):1283-1295</p>	<p>Brak odpowiedniej populacji - analiza działania SGLT2i w HF i CKD (brak wyników dla populacji HFrEF)</p>
<p>Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. <i>Lancet</i> 2020; 396(10254):819-829</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja stanowi metaanalizę dwóch badań oceniających inhibitory SGLT2 u pacjentów z HFrEF, ale nie podano by prowadzono wyszukiwanie badań (metaanaliza była wstępnie zaplanowana w programie obu badań)</p>

13.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwania w każdej z baz bibliograficznych przeprowadzono w dniu 15 września 2021 roku.

Tabela 59. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	empagliflozin[all] OR empagliflozin[nm]	1853
#2	"heart failure"[all] OR heart failure[mh]	230048
#3	#1 AND #2	540

Tabela 60. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	'empagliflozin'/exp AND [embase]/lim	4788
#2	'heart failure'/exp AND [embase]/lim	512240
#3	#1 AND #2	1446

Tabela 61. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	empagliflozin	1173
#2	"heart failure"	32387
#3	#1 AND #2	352

13.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 62. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *EMPEROR-Reduced*.

Metodyka			
Rodzaj badania	wieloośrodkowe badanie III fazy, prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	520 (20 krajów, w tym 39 ośrodków z Polski)	Sponsor	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly
Okres obserwacji	mediana 16 miesięcy; data odcięcia dla zbierania danych z podwójnie zaślepionego okresu badania był 29.04.2020.		
Oszacowanie wielkości próby	Założono, że wystąpienie 841 zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego pozwoli z 90% mocą wykryć 20% zmniejszenie ryzyka względnego w grupie stosującej empagliflozynę w porównaniu do grupy kontrolnej przy progu istotności 0,05 dla dwustronnego testu. Oszacowano, że taką liczbę zdarzeń zapewni uwzględnienie 2850 pacjentów przy 18 miesiącach rekrutacji i rocznej częstości występowania głównego punktu końcowego na poziomie 15%. Dopuszczono możliwość zwiększenia liczebności populacji do 4000 w przypadku wolniejszego niż założono występowania zdarzeń. Ostatecznie liczbę chorych poddanych randomizacji zwiększono do 3600.		
Analiza statystyczna	<p>Hierarchicznie testowano 3 hipotezy typu <i>superiority</i> dla pierwszorzędowego oraz dwóch kluczowych drugorzędowych punktów końcowych</p> <p>Różnice między grupami dla pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano przy pomocy modelu regresji Coxa z uwzględnieniem wieku, płci, regionu geograficznego, wyjściowej obecności cukrzycy, wartości LVEF oraz eGFR.</p> <p>W protokole została zaplanowana analiza śródterminowa (<i>interim analysis</i>) po wystąpieniu około 500 zdarzeń z możliwością wcześniejszego zakończenia badania, jeśli wykazałaby korzyść związaną ze stosowaniem empagliflozyny w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych na poziomie około 0,001 dla jednostronnego testu.</p> <p>W wyniku uwzględnienia analizy śródterminowej poziom istotności w testowaniu hierarchicznym zmienił się na 0,0496, przy czym drugi drugorzędowy punkt końcowy testowano przy poziomie 0,001.</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia <p>Drugorzędowe punkty końcowe uwzględnione w hierarchii testowania statystycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu niewydolności serca Zmiana szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR) Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe: Pogorszenie czynności nerek zdefiniowane jako czas do pierwszego wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> przewlekłej dializoterapii przeszczepu nerki trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 40\%$ trwały spadek eGFR do wartości < 15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub do < 10 ml/min/1,73m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m² Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca 		

EMPEROR-Reduced (NCT03057977; publikacje: Packer 2019, Packer 2020, Anker 2021, Butler 2021, Ferreira 2021, Lam 2021, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021c, Packer 2021d, Zannad 2021)

- Czas do zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej
- Całkowita liczba hospitalizacji bez względu na przyczynę
- Czas do zgonu bez względu na przyczynę
- Zmiana w kwestionariuszu KCCQ w wyniku klinicznym (KCCQ-CSS) względem wartości wyjściowej w 52. tygodniu
- Czas do wystąpienia cukrzycy u pacjentów z rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego
- **Inne punkty końcowe**

Interwencja i komparatory

Grupa badana (EMPA+SoC): empagliflozyna 10 mg (1 tabletka) doustnie raz dziennie w skojarzeniu z optymalnym leczeniem standardowym zgodnym z najnowszymi lokalnymi zaleceniami

Grupa kontrolna (placebo+SoC): placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletka) doustnie raz dziennie w skojarzeniu z optymalnym leczeniem standardowym zgodnym z najnowszymi lokalnymi zaleceniami

Optymalne leczenie standardowe obejmowało m. in. inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensynowego, beta-blokery, diuretyki, receptory receptora mineralokortykosteroidowego, inhibitory neprylizyny i iwabradynę.

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Mężczyźni i kobiety; w przypadku kobiet w wieku rozrodczym gotowość i możliwość stosowania skutecznej antykoncepcji ▪ Przewlekła niewydolność serca zdiagnozowana ≥ 3 miesiące wcześniej, w klasie II-IV NYHA w momencie oceny ▪ LVEF $\leq 40\%$ oceniona w ciągu ostatnich 6 miesięcy ▪ Spełnienie jednego z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – Przy LVEF 36-40%: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 2500 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 5000 u pacjentów z AF – Przy LVEF 31-35%: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 1000 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 2000 pg/ml u pacjentów z AF – Przy LVEF $\leq 30\%$: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 600 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 1200 pg/ml u pacjentów z AF – Przy LVEF $\leq 40\%$ i hospitalizacji z powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 600 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 1200 pg/ml u pacjentów z AF ▪ Stabilna farmakoterapia przewlekłej niewydolności serca zgodna z najnowszymi lokalnymi zaleceniami ▪ W przypadku wszczepionego urządzenia ICD lub CRT konieczne stosowanie go zgodnie z najnowszymi lokalnymi zaleceniami ▪ BMI < 45 kg/m²
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zawał mięśnia sercowego, duża operacja kardiochirurgiczna, udar mózgu lub TIA w ciągu ostatnich 90 dni ▪ Stan po transplantacji serca lub obecność na liście oczekujących na transplantację serca; wszczepione LVAD ▪ Kardiomiopatia wskutek chorób naciekowych, spichrzeniowych, dystrofii mięśniowych, odwracalnych przyczyn, przerostowa lub zaciskające zapalenie osierdzia ▪ Kardiomiopatia indukowana chemioterapią lub okołoporodowa w ciągu ostatnich 12 miesięcy ▪ Ciężka wada zastawkowa serca, która w okresie badania mogłaby wymagać leczenia operacyjnego. ▪ Zdekompensowana przewlekła niewydolność serca wymagająca dożylnego leczenia diuretykami, lekami inotropowo dodatnimi, rozszerzającymi naczynia lub wszczepienia LVAD w ciągu tygodnia od wypisu ze szpitala ▪ Wszczepienie ICD lub CRT w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub zaplanowane w ciągu kolejnych 3 miesięcy ▪ Migotanie lub trzepotanie przedsionków serca ze spoczynkową częstością rytmu serca > 110/min ▪ Nieleczona arytmia komorowa z omdleniem u pacjentów bez ICD w ciągu ostatnich 3 miesięcy

EMPEROR-Reduced (NCT03057977; publikacje: Packer 2019, Packer 2020, Anker 2021, Butler 2021, Ferreira 2021, Lam 2021, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021c, Packer 2021d, Zannad 2021)

- Objawowa bradykardia lub blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia bez rozrusznika serca po dostosowaniu terapii beta-blokerami
- SBP ≥ 180 mmHg; aby pacjenci z SBP 151-179 mmHg byli włączeni do badania, musieli być podczas leczenia co najmniej 3 lekami.
- Objawowe niedociśnienie tętnicze i/lub SBP < 100 mmHg
- Przewlekła choroba płuc wymagająca domowej tlenoterapii, doustnej terapii glikokortykosteroidami lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub inna istotna przewlekła choroba płuc lub tętnicze nadciśnienie płucne
- Ostre lub przewlekłe choroby wątroby zdefiniowane jako stężenia ALT, AST lub ALP we krwi trzykrotnie przekraczające górną granicę normy
- Zaburzona czynność nerek zdefiniowana jako eGFR (obliczonego według wzoru CKD-EPI) < 20 mL/min/1,73 m² lub dializoterapia
- Stężenie hemoglobiny we krwi < 9 g/dl
- Duży zabieg operacyjny w ciągu ostatnich 90 dni lub zaplanowany duży zabieg operacyjny w okresie kolejnych 90 dni
- Zabieg operacyjny lub choroba układu pokarmowego, które mogłyby zmodyfikować wchłanianie leku
- Obecność lub podejrzenie nowotworu złośliwego lub nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 2 lat, z wyłączeniem raka podstawnomórkowego skóry, raka in situ szyjki macicy i raka prostaty niskiego ryzyka
- Obecność choroby innej niż niewydolność serca z przewidywanym przeżyciem < 1 roku
- Stosowanie inhibitora SGLT2 lub skojarzenia inhibitorów SGLT-1 i SGLT2 w ciągu ostatnich 12 tygodni
- Zaprzestanie stosowania inhibitora SGLT2 lub skojarzenia inhibitorów SGLT-1 i SGLT2 w celu spełnienia kryteriów włączenia do badania
- Alergia lub nadwrażliwość na jakikolwiek inhibitor SGLT2
- Przebyta kwasica ketonowa
- Konieczność lub chęć stosowania leków zakazanych protokołem badania lub innych leków, które mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta podczas prowadzenia badania
- Obecny udział lub okres < 30 dni od zakończenia udziału w innym badaniu eksperymentalnym urzędującego leku
- Nadużywanie alkoholu, innych substancji psychoaktywnych lub jakikolwiek inny stan, które mogłyby zakłócać udział w badaniu
- Ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę w czasie trwania badania
- Stan, który mógłby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w czasie trwania badania lub utrudniać przestrzeganie protokołu badania

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała, n (%)	Region – Europa, n (%)	Klasa II NYHA, n (%)	LVEF $\leq 30\%$, n (%)
EMPA+SoC	1863	67,2 (10,8)	1426 (76,5%)	1325 (71,1%)	676 (36,3%)	1399 (75,1%)	1337 (71,8%)
Placebo+SoC	1867	66,5 (11,2)	1411 (75,6%)	1304 (69,8%)	677 (36,3%)	1401 (75,0%)	1392 (74,6%)

Wyjściowe różnice między grupami nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w wyjściowej charakterystyce demograficznej i klinicznej

Przepływ chorych	Skryning, n	Randomizacja, n (%)	Dostępny wynik obserwacji przeżycia, n (%)	Pacjenci utraceni z obserwacji, n (%)	Przedwczesne przerwanie leczenia, n (%)
EMPA+SoC		1863 (100%)	1852 (99,4%)	22 (1,2%)	303 (16,3%)
Placebo+SoC	7220	1867 (100%)	1857 (99,5%)	20 (1,1%)	335 (17,9%)
Ogółem		3730 (100%)	3709 (99,4%)	42 (1,1%)	638 (17,1%)

Wyniki

Analiza skuteczności: EMPA+SoC vs placebo+SoC (1863 vs 1867):

EMPEROR-Reduced (NCT03057977; publikacje: Packer 2019, Packer 2020, Anker 2021, Butler 2021, Ferreira 2021, Lam 2021, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021c, Packer 2021d, Zannad 2021)

- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, liczba pacjentów (%): 361 (19,4%) vs 462 (24,7%), 15,8 vs 21,0 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,75 (95% CI: 0,65; 0,86), p <0,001, NNT = 19 (95% CI: 13; 37)
- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, liczba pacjentów (%): 187 (10,0%) vs 202 (10,8%), 7,6 vs 8,1 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,92 (95% CI: 0,75; 1,12)
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca, liczba pacjentów (%): 246 (13,2%) vs 342 (18,3%), 10,7 vs 15,5 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,69 (95% CI: 0,59; 0,81)
- Całkowita liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca, liczba hospitalizacji: 388 vs 553, HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85), p <0,001
- Średnioroczna zmiana wartości eGFR, średnia [ml/min/1,73 m²/rok]: -0,55 vs -2,28, MD = 1,73 (95% CI: 1,10; 2,37), p <0,001
- Zmiana wyjściowej wartości eGFR po 23-45 dniach od przerwania leczenia, średnia [ml/min/1,73 m²/rok]: -0,93 (95% CI: -1,97; 0,11) vs -4,21 (95% CI: -5,26; -3,17)^{††}
- Pogorszenie czynności nerek, liczba pacjentów (%): 30 (1,6%) vs 58 (3,1%), 1,6 vs 3,1 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,50 (95% CI: 0,32; 0,77), p <0,001
- Zmiana wartości KCCQ-CSS po 52 tygodniach, średnia [pkt.]: 5,8 vs 4,1, AD = 1,7 (95% CI: 0,5; 3,0)
- Hospitalizacje bez względu na przyczynę, liczba hospitalizacji: 1364 vs 1570, HR = 0,85 (95% CI: 0,75; 0,95)
- Zgon bez względu na przyczynę, liczba pacjentów (%): 249 (13,4%) vs 266 (14,2%), 10,1 vs 10,7 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,92 (95% CI: 0,77; 1,10)
- Nowe rozpoznanie cukrzycy u pacjentów wyjściowo ze stanem przedcukrzycowym, liczba pacjentów (%): 71/632 (11,2%) vs 80/636 (12,6%), 9,3 vs 10,6 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,86 (95% CI: 0,62; 1,19)

Zmiana wyjściowych parametrów laboratoryjnych i innych po 52 tygodniach:

- HbA1c u pacjentów z cukrzycą, średnia [%]: -0,28 vs -0,12, AD = -0,16 (95% CI: -0,25; -0,08)
- Hematokryt, średnia [%]: 1,98 vs -0,38, AD = 2,36 (95% CI: 2,08; 2,63)
- NT-proBNP, mediana [pg/ml]: -244 vs -141, AD = 0,87 (95% CI: 0,82; 0,93)
- Masa ciała, średnia [kg]: -0,73 vs 0,08, AD = -0,82 (95% CI: -1,18; -0,45)
- SBP, średnia [mmHg]: -2,4 vs -1,7, AD = -0,7 (95% CI: -1,8; 0,4)

Dodatkowo wykonano szereg analiz w podgrupach dzielących pacjentów m. in. ze względu na wyjściową obecność cukrzycy, wiek, płeć, rasę, BMI, eGFR, hospitalizację z powodu niewydolności serca w ostatnich 12 miesiącach, przyczynę przewlekłej niewydolności serca, wyjściową klasę NYHA, wartości LVEF i NT-proBNP, wyjściowe stosowanie MRA i ARNI, których wyniki były zgodne z główną analizą.

Analiza bezpieczeństwa: EMPA+SoC vs placebo+SoC (1863 vs 1863)

- AEs ogółem: 1420 (76,2%) vs 1463 (78,5%)
- Ciężkie AEs: 772 (41,4%) vs 896 (48,1%), RR = 0,86 (95% CI: 0,80; 0,93), p <0,0001, NNT = 16
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 322 (17,3%) vs 328 (17,6%)[†]
- Hipotensja: 176 (9,4%) vs 163 (8,7%)
- Objawowa hipotensja: 106 (5,7%) vs 103 (5,5%)
- Zmniejszenie objętości płynów: 197 (10,6%) vs 184 (9,9%)
- Kwasica ketonowa: nie stwierdzono żadnego przypadku
- Epizod hipoglikemii: 27 (1,4%) vs 28 (1,5%)
- Epizod hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: 20 (2,2%) vs 22 (2,4%)
- Epizod hipoglikemii u pacjentów bez cukrzycy typu 2: 7 (0,7%) vs 6 (0,6%)
- Zakażenie dróg moczowych: 91 (4,9%) vs 83 (4,5%)
- Powikłane zakażenie dróg moczowych: 19 (1,0%) vs 15 (0,8%)
- Zakażenie narządów płciowych: 31 (1,7%) vs 12 (0,6%), RR = 2,58 (95% CI: 1,33; 5,01), NNH = 99
- Powikłane zakażenie narządów płciowych: 6 (0,3%) vs 5 (0,3%)
- Złamanie kości: 45 (2,4%) vs 42 (2,3%)

EMPEROR-Reduced (NCT03057977; publikacje: Packer 2019, Packer 2020, Anker 2021, Butler 2021, Ferreira 2021, Lam 2021, Packer 2021a, Packer 2021b, Packer 2021c, Packer 2021d, Zannad 2021)

- Zdarzenia prowadzące do amputacji kończyny dolnej: 13 (0,7%) vs 10 (0,5%)
- Ostre uszkodzenie nerek: 175 (9,4%) vs 192 (10,3%)
- Hiperkaliemia: 109 (5,9%) vs 127 (6,8%)
- Hipokaliemia: 35 (1,9%) vs 29 (1,6%)

Uwagi

- analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT, a ocenę bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (mITT)
- z populacji poddanej analizie bezpieczeństwa wykluczono 4 pacjentów, którzy nie otrzymali przydzielonej interwencji (4 z grupy placebo)
- całkowity wynik w kwestionariuszu KCCQ, jak i wyniki z poszczególnych jego domen po odpowiednim przeliczeniu zawsze przyjmują wartości z zakresu 0-100, przy czym wyższy wynik oznacza korzystniejszy dla pacjenta przebieg choroby, np. wyższą jakość życia, mniejsze ograniczenie codziennej aktywności

† dane z publikacji *Anker 2021*

†† dane dla 966 pacjentów z dostępną wyjściową wartością eGFR i wartością z okresu 23-45 dni po przerwaniu leczenia

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	Przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opis skuteczności z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> , korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	Przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opis metodyki i bezpieczeństwa z badania <i>EMPEROR-Reduced</i> , przegląd doniesień konferencyjnych, wyniki, wnioski, korekta i formatowanie tekstu
[OPIS]	Opis wyszukiwania badań wtórnych, opis wyszukiwania badań w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL oraz EMA, FDA i URPL, korekta i formatowanie tekstu
[WYNIKI]	Dodatkowe wyniki oceny podgrup (załącznik), korekta i formatowanie tekstu
[DYSKUSJA]	Dyskusja, ograniczenia, korekta i formatowanie tekstu
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazach bibliograficznych (PubMed, Embase, Cochrane)	18
Tabela 2. Kryteria PICOS zastosowane w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych.....	18
Tabela 3. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe)	23
Tabela 4. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania empagliflozyny w terapii chorych z przewlekłą niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤40%) (HFrEF).....	25
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania <i>EMPEROR-Reduced</i> , <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i>	38
Tabela 6. Przepływ pacjentów w badaniu <i>EMPEROR-Reduced</i>	39
Tabela 7. Ocena jakości badania <i>EMPEROR-Reduced</i> w skali Jadad	39
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>EMPEROR-Reduced</i> , <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> , przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	40
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do badania <i>EMPEROR-Reduced</i>	43
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu <i>EMPEROR-Reduced</i> z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną i grupę kontrolną	45
Tabela 11. Przebieg badania <i>EMPEROR-Reduced</i>	48
Tabela 12. Punkty końcowe raportowane w publikacjach z badania <i>EMPEROR-Reduced</i>	49
Tabela 13. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy); <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2020)</i>	52
Tabela 14. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2020)</i>	53
Tabela 15. Pierwszorzędowy punkt końcowy bez i z uwzględnieniem pogorszenia HF leczonego ambulatoryjnie – analiza w podgrupach wg regionu i pochodzenia etnicznego; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Lam 2021)</i>	58
Tabela 16. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021b)</i>	61
Tabela 17. Zgon lub hospitalizacja – drugorzędowe punkty końcowe; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021a)</i>	62
Tabela 18. Zgon lub hospitalizacja lub wizyta +/- inne zdarzenie związane z pogorszeniem HF; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021a)</i>	63
Tabela 19. Zgon bez względu na przyczynę, hospitalizacja z powodu HF lub wizyta na izbie przyjęć lub SOR z powodu HF – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021b)</i>	64
Tabela 20. Hospitalizacja; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021a)</i>	66

Tabela 21. Hospitalizacja z powodu HF – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021b)</i>	67
Tabela 22. Hospitalizacja; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021a)</i>	69
Tabela 23. Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021a)</i>	70
Tabela 24. Hospitalizacja; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021a)</i>	73
Tabela 25. Hospitalizacja; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021a)</i>	74
Tabela 26. Zgon, bez względu na przyczynę; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2020)</i>	74
Tabela 27. Zgon bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021b)</i>	75
Tabela 28. Wizyta na izbie przyjęć lub SOR; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021a)</i>	76
Tabela 29. Intensyfikacja leczenia diuretykami; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021a)</i>	77
Tabela 30. Zmiana klasy NYHA po 52 tygodniach – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021b)</i>	78
Tabela 31. Zdarzenia sercowo-naczyniowe inne niż HF; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021a)</i>	79
Tabela 32. Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2020)</i>	80
Tabela 33. Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021b)</i>	81
Tabela 34. Średnioroczna zmiana wartości eGFR; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2020)</i>	82
Tabela 35. Średnioroczna zmiana wartości eGFR – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021b)</i>	82
Tabela 36. Nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2020)</i>	84
Tabela 37. Jakość życia i objawy choroby – istotna klinicznie poprawa wyniku w KCCQ w okresie obserwacji 3, 8 i 12 miesięcy; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Butler 2021)</i>	85
Tabela 38. Jakość życia i objawy choroby – istotne klinicznie pogorszenie wyniku w KCCQ w okresie obserwacji 3, 8 i 12 miesięcy; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Butler 2021)</i>	86
Tabela 39. Jakość życia i objawy choroby – średnia zmiana wyniku w KCCQ w okresie obserwacji 3, 8 i 12 miesięcy [pkt]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2020, Butler 2021)</i>	87

Tabela 40. KCCQ-CSS po 52 tygodniach – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021b)</i>	88
Tabela 41. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; badanie <i>EMPEROR-Reduced</i>	90
Tabela 42. Tabelaryczna lista zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, <i>ChPL Jardiance 2021</i>	94
Tabela 43. Badania w toku oceniające preparat Jardiance.	101
Tabela 44. Szczegółowe wyniki oceny RoB2 badania <i>EMPEROR-Reduced</i>	123
Tabela 45. Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej obecności obciążenia objętościowego, badanie <i>EMPEROR-Reduced</i> , publikacja <i>Packer 2021c</i>	127
Tabela 46. Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowego stężenia troponiny T, badanie <i>EMPEROR-Reduced</i> , publikacja <i>Packer 2021d</i>	129
Tabela 47. Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej obecności przewlekłej niewydolności nerek, badanie <i>EMPEROR-Reduced</i> , publikacja <i>Zannad 2021</i>	131
Tabela 48. Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej obecności cukrzycy, badanie <i>EMPEROR-Reduced</i> , publikacja <i>Anker 2021</i>	133
Tabela 49. Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowego stosowania MRA, badanie <i>EMPEROR-Reduced</i> , publikacja <i>Fereira 2021</i>	135
Tabela 50. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	137
Tabela 51. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	139
Tabela 52. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	139
Tabela 53. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	140
Tabela 54. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	140
Tabela 55. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	141
Tabela 56. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	141
Tabela 57. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	142
Tabela 58. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	144
Tabela 59. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	167

Tabela 60. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	167
Tabela 61. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	167
Tabela 62. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>EMPEROR-Reduced</i>	168

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	35
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>EMPEROR-Reduced</i> ; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i>	42
Wykres 3. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2020)</i>	56
Wykres 4. Pierwszorzędowy punkt końcowy bez i z uwzględnieniem pogorszenia HF leczonego ambulatoryjnie – analiza w podgrupach wg regionu i pochodzenia etnicznego; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Lam 2021)</i>	60
Wykres 5. Zgon z przyczyny CV, analiza w podgrupach wyróżnionych względem stosowania ARNi, <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i>	62
Wykres 6. Zgon bez względu na przyczynę, hospitalizacja z powodu HF lub wizyta na izbie przyjęć lub SOR z powodu HF, analiza w podgrupach wyróżnionych względem stosowania ARNi, <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i>	65
Wykres 7. Hospitalizacja z powodu HF – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021b)</i>	68
Wykres 8. Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF – analiza w podgrupach; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021a)</i>	72
Wykres 9. Zgon bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021b)</i>	75
Wykres 10. Zmiana klasy NYHA po 52 tygodniach – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021b)</i>	79
Wykres 11. Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021b)</i>	81
Wykres 12. Średnioroczna zmiana wartości eGFR – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021b)</i>	83
Wykres 13. KCCQ-CSS po 52 tygodniach – analiza w podgrupach wg stosowania/niestosowania ARNi; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Reduced (Packer 2021b)</i>	89

Piśmiennictwo

- Abraham 2019** Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, Zeller C, Macese H, Peil B, Brun M, Ustyugova A, Jamal W, Salsali A, Lindenfeld J, Anker SD; EMPERIAL Investigators and National Coordinators. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):932-942.
- Abraham 2021** Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, Filippatos G, Gniot J, Fu M, Gullestad L, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *European heart journal* 2021; 42(6):700-710.
- Aimo 2020** Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, Bayes-Genis A, Lombardi CM, Passino C, Emdin M, Georgiopoulos G. Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020
- AKL Forxiga 2020** Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu niewydolności serca. Analiza kliniczna. Healthquest.pl, Warszawa 2020. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/AW/324_AW_OT.4330.21.2020_Forxiga_AKL.pdf
- Anker 2021** Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, Schnaidt S, Ofstad AP, Brueckmann M, Jamal W, Bocchi EA, Ponikowski P, Perrone SV, Januzzi JL, Verma S, Böhm M, Ferreira JP, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4):337-349.
- 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-2/>
- APD Jardiance 2021** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF). Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2021.
- AWA Forxiga 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Analiza weryfikacyjna. nr OT.4330.21.2020. Data ukończenia: 4 lutego 2021 r.
- 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.
- Butler 2020** Butler J, Khan MS, Mori C, Filippatos GS, Ponikowski P, Comin-Colet J, Roubert B, Spertus JA, Anker SD. Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020 Jun;22(6):999-1005.
- Butler 2021** Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, Giannetti N, Januzzi JL, Piña IL, Lam CSP, Ponikowski P, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Jamal W, Vedin O, Peil B, Zeller C, Zannad F, Packer M. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021; 42(13):1203-1212.
- ChPL Jardiance 2021** ChPL Jardiance, INN – Empagliflozyn z 23 lipca 2021 roku. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf Data ostatniego dostępu: 26.07.2021 r.

- 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.
- Dziewięcka 2020** Dziewięcka E, Winiarczyk M, Gliniak M, Kaciczak M, Wiśniowska-Śmialek S, Karabinowska A, Holcman K, Kostkiewicz M, Hlawaty M, Leśniak-Sobelga A, Podolec P, Rubiś P. First experience with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in polish patients with cardiovascular diseases. *Cardiol J* 2020; 27(5):639-641.
- EMA 2021** What are the risks associated with Jardiance?
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
Data ostatniego dostępu: 12.08.2021 r.
- ESC 2021** McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibellund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Aug 27;ehab368. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- EudraVigilance 2021** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 16.09.2021 r.
- FDA 2021** Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations Completed from October 2016 – December 2016
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarket-drug-and-biologic-safety-evaluations-completed-october-2016-december-2016>
Data ostatniego dostępu: 12.08.2021 r.
- FDA 2021a** FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes Safety Announcement
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/media/115602/download>
Data ostatniego dostępu: 12.08.2021 r.
- FDA 2021b** Highlights Of Prescribing Information JARDIANCE
Dostęp on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/204629s028s029lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 12.08.2021 r.
- FDA 2021c** FDA Adverse Events Reporting System (FEARS) Public Dashboard
Dostęp on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 16.09.2021 r.
- Ferreira 2021** Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Jamal W, Steubl D, Schueler E, et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: eMPEROR-Reduced. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 77(11):1397-1407.
- Green 2000** Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1245-1255.
- Hicks 2014** Hicks, K. et al. "Standardized Definitions for Cardiovascular and Stroke Endpoint Events in Clinical Trials." (2014).
Dostępne online pod adresem: https://mdepinet.org/wp-content/uploads/S_1_6_Hicks.pdf

- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- 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.
- Lam 2021** Lam CSP, Ferreira JP, Pfarr E, Sim D, Tsutsui H, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Schnee J, Cotton D, Zannad F, Packer M. Regional and ethnic influences on the response to empagliflozin in patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021 Jun 29:ehab360.
- Lee 2021** Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, Berry C, Chong V, Coyle L, Docherty KF, Dreisbach JG, Labinjoh C, Lang NN, Lennie V, McConnachie A, Murphy CL, Petrie CJ, Petrie JR, Speirits IA, Sourbron S, Welsh P, Woodward R, Radjenovic A, Mark PB, McMurray JJV, Jhund PS, Petrie MC, Sattar N. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2021; 143(6):516-525.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Lippi 2020** Lippi G, Fabian Sanchis-Gomar. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Medical Journal*. 2020; 5: 15 doi: 10.21037/amj.2020.03.03
- Lu 2021** Lu Y, Li F, Fan Y, Yang Y, Chen M, Xi J. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in heart failure patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2021; 87:20-28
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Omar 2020** Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK, Möller S, Ali M, Gustafsson F, Køber L, Borlaug BA, Schou M, Møller JE. Effect of Empagliflozin on Hemodynamics in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(23):2740-2751.
- Packer 2019** Packer M, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, Kimura K, Zeller C, George J, Brueckmann M, Anker SD, Zannad F, Packer M, Anker SD, Butler J, Zannad F, George J, Brueckmann M, Perrone S, Nicholls S, Janssens S, Bocchi E, Giannetti N, Verma S, Jian Z, Spinar J, Seronde M-F, Böhm M, Merkely B, Chopra V, Senni M, Taddei S, Tsutsui H, Choi D-J, Chuquiure E, La Rocca HPB, Ponikowski P, Juanatey JRG, Squire I, Butler J, Januzzi J, Pina I, Pocock SJ, Carson P, Doehner W, Miller A, Haas M, Pehrson S, Komajda M, Anand I, Teerlink J, Rabinstein A, Steiner T, Kamel H, Tsigoulis G, Lewis J, Freston J, Kaplowitz N, Mann J, Petrie M, Bernstein R, Cheung A, Green J, Januzzi J, Kaul S, Ping CLS, Lip G, Marx N, McCullough P, Mehta C, Rosenstock J, Sattar N, Scirica B, Tsutsui H, Verma S, Wanner C, Welty FK, Parhofer KG, Clayton T, Pedersen TR, Lees KR, Konstam MA, Greenberg B, Palmer M. Evaluation of the effect of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10):1270-1278.
- Packer 2019** Packer M, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, Kimura K, Zeller C, George J, Brueckmann M, Anker SD, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Evaluation

- of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1270-1278.
- Packer 2020** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(15):1413-1424.
- Packer 2021a** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4):326-336.
- Packer 2021b** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Rocca HB, Janssens S, Tsutsui H, Zhang J, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Schnee J, Zannad F. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021; 42(6):671-680.
- Packer 2021c** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Sattar N, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 77(11):1381-1392.
- Packer 2021d** Packer M, Januzzi JL, Ferreira JP, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Concentration-dependent clinical and prognostic importance of high-sensitivity cardiac troponin T in heart failure and a reduced ejection fraction and the influence of empagliflozin: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2021 May 30.
- Pan 2021** Pan D, Xu L, Chen P, Jiang H, Shi D, Guo M. Empagliflozin in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8:683281
- Patoulias 2020** Patoulias D, Papadopoulos C, Kalogirou M-S, Katsimardou A, Toumpourleka M, Doumas M. Updated Meta-analysis Assessing the Effect of Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors on Surrogate End points in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2020; 137:130-132
- PRAC 2021** Sprawozdania ze spotkań komisji PRAC
Dostęp on-line pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_committee%253Atitle_field/PRAC?search_api_views_fulltext=Jardiance
Data ostatniego dostępu: 16.09.2021 r.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Singh 2021** Singh AK, Singh R. Cardiovascular Outcomes with SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2021; 15(1):351-359
- Starr 2021** Starr JA, Pinner NA, Lisenby KM, Osmonson A. Impact of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Pharmacotherapy* 2021; 41(6):526-536
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR,

- Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Surdacki 2019** Surdacki A, Kruszelnicka O, Dubiel J, Bednarek J, Bednarz B, Budaj A, Sadowski J, Wierzbicki K, Przybyłowski P, Milaniak I, Bochenek M. Niewydolność serca. W: Gajewski P (red.). *Interna Szpitala* 2019. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- Teo 2021** Teo YH, Yoong CSY, Syn NL, Teo YN, Cheong JYA, Lim YC, Lee CH, Yeo TC, Chai P, Wong RCC, Lin W, Sia CH. Comparing the clinical outcomes across different sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in heart failure patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2021
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem:
<http://urpl.gov.pl/pl/search/node/Jardiance>
Data ostatniego dostępu: 16.09.2021 r.
- VigiAccess 2021** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 16.09.2021 r.
- Zannad 2021** Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Hauske SJ, Brueckmann M, Pfarr E, Schnee J, Wanner C, Packer M. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):310-321.