AESTIMO

Analiza Kliniczna

Jardiance® (empagliflozyna)

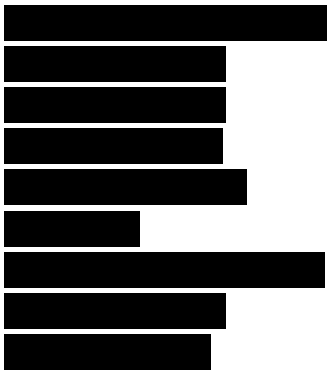
w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wersja 1.0
Kraków 2022

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



Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 6 lipca 2022 r.

Spis treści

Wykaz skrótów ... 8
Streszczenie ... 12
ANALIZA KLINICZNA ... 26
1 Cel opracowania ... 27
2 Metodyka ... 27
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych ... 27
2.1.1 Źródła danych pierwotnych ... 28
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych ... 28
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych ... 30
2.1.4 Źródła danych wtórnych ... 32
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych ... 32
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych ... 32
2.2 Ocena bezpieczeństwa ... 33
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników ... 33
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych ... 33
2.5 Analiza statystyczna ... 34
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych ... 35
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych ... 39
5 Empagliflozyna vs standardowe leczenie hipoglikemizujące – badanie z randomizacją ... 42
5.1 Opis metodyki włączonych badań ... 42
5.2 Charakterystyka włączonej populacji ... 51
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania ... 51
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych ... 54
5.2.3 Wyjściowa charakterystyka osób badanych pod względem dotychczasowego leczenia ... 57
5.2.4 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym – wiarygodność zewnętrzna ... 59
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ... 63
5.4 Skuteczność kliniczna ... 67
5.4.1 Zgon (śmiertelność całkowita) ... 80
5.4.1.1 EMPA vs STD+PBO ... 81

5.4.1.1.1 Wyniki w populacji mITT 81
5.4.1.1.2 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie 81
5.4.1.2 EMPA-10 vs STD+PBO 83
5.4.1.2.1 Wyniki w populacji mITT 83
5.4.1.2.2 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie 84
5.4.2 Zdarzenia sercowo-naczyniowe 84
5.4.2.1 EMPA vs STD+PBO 85
5.4.2.1.1 Wyniki w populacji mITT 85
5.4.2.1.2 Wyniki w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej 89
5.4.2.1.3 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie 91
5.4.2.2 EMPA-10 vs STD+PBO 94
5.4.2.2.1 Wyniki w populacji mITT 94
5.4.2.2.2 Wyniki w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej 96
5.4.2.2.3 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie 97
5.4.2.3 Wyniki analizy w wyodrębnionych podgrupach chorych 100
5.4.2.4 Wyniki analizy wrażliwości 111
5.4.3 Ocena częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych analizowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* 113
5.4.4 Wyniki związane z niewydolnością serca 117
5.4.4.1 EMPA vs STD+PBO 118
5.4.4.1.1 Wyniki w populacji mITT 118
5.4.4.1.2 Wyniki w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej 121
5.4.4.1.3 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie 123
5.4.4.2 EMPA-10 vs STD+PBO 126
5.4.4.2.1 Wyniki w populacji mITT 126
5.4.4.2.2 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie 127
5.4.5 Zdarzenia mikronaczyniowe 128
5.4.5.1 EMPA vs STD+PBO 129
5.4.5.1.1 Wyniki w populacji mITT 129
5.4.5.1.2 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie 131
5.4.5.2 EMPA-10 vs STD+PBO 133
5.4.5.2.1 Wyniki w subpopulacji mITT 133

5.4.5.2.2 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie 134
5.4.6 Zdarzenia mózgowo-naczyniowe 134
5.4.7 Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową 136
5.4.8 Hospitalizacja 137
5.4.8.1 EMPA vs STD+PBO 138
5.4.8.2 EMPA-10 vs STD+PBO 138
5.4.9 Kontrola glikemii 139
5.4.9.1 Zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1C}) 139
5.4.9.1.1 EMPA vs STD+PBO 139
5.4.9.1.2 EMPA-10 vs STD+PBO 140
5.4.9.1.2.1 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie 141
5.4.9.2 Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej 142
5.4.9.2.1 EMPA vs STD+PBO 143
5.4.9.2.2 EMPA-10 vs STD+PBO 145
5.4.9.3 Zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (FPG) 146
5.4.9.3.1 EMPA-10 vs STD+PBO 146
5.4.10 Kontrola masy ciała 147
5.4.10.1 Zmiana masy ciała 147
5.4.10.1.1 EMPA-10 vs STD+PBO 147
5.4.10.2 Inne mierniki otyłości i otłuszczenia ciała 149
5.4.10.2.1 EMPA-10 vs STD+PBO 149
5.4.11 Kontrola ciśnienia tętniczego krwi 150
5.4.11.1 Zmiana ciśnienia tętniczego krwi 150
5.4.11.2 Dodanie leku hipotensyjnego 150
5.4.11.3 Zmiana częstości rytmu serca 152
5.4.12 Kontrola stężenia lipidów 152
5.4.12.1 Dodanie leku hipolipemizującego 153
5.4.12.2 Zmiana stężenia cholesterolu we krwi 154
5.4.13 Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej 154
5.4.13.1 Dodanie leku przeciwzakrzepowego 154
5.4.14 Utrzymanie czynności nerek 155

5.4.14.1 Zmiana wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) 155
5.4.14.1.1 EMPA-10 vs STD+PBO 156
5.4.14.2 Zmiana stężenia kwasu moczowego 157
5.5 Bezpieczeństwo 157
5.5.1 Zdarzenia niepożądane 158
5.5.1.1 EMPA vs STD+PBO 158
5.5.1.2 EMPA-10 vs STD+PBO 163
5.5.2 Parametry laboratoryjne o istotnym znaczeniu klinicznym 167
5.5.2.1 EMPA-10 vs STD+PBO 167
6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego 169
7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA 175
8 Badania w toku 179
9 Wyniki 183
9.1 Zestawienie głównych wyników badania *EMPA-REG OUTCOME* 197
10 Dyskusja 204
11 Ograniczenia 211
12 Wnioski końcowe 215
13 Załączniki 216
13.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie 216
13.1.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) 216
13.1.2 Skala Jadad 221
13.1.3 Skala AMSTAR 2 221
13.1 Ocena badania *EMPA-REG OUTCOME* przy użyciu narzędzia ROB 2 229
13.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą 233
13.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa 235
13.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 237
13.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu 256
13.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 256
13.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend 265

13.8 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu 267
13.9 Wkład autorów w opracowanie raportu 270
Spis Tabel 271
Spis Wykresów 276
Piśmiennictwo 277

Wykaz skrótów

AACE	*American Association of Clinical Endocrinologists*
ABI	Wskaźnik kostkowo-ramienny (z ang. Ankle Brachial Index)
ACC	*American College of Cardiology*
ACR	Wskaźnik albumina/kreatynina
ADA	*American Diabetes Association*
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. *Adverse Events*)
AESD	*European Association for the Study of* Diabetes
AESI	*Adverse Events of Special Interest*
AHA	*American Heart Association's*
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. Alkaline Phosphatase)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. Alanine Transaminase)
AMSTAR	Narzędzie oceny przeglądów systematycznych (z ang. A Measurement Tool To Assess Systematic Reviews)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASA	Kwas acetylosalicylowy;
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. Aspartate Transaminase)
bd.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CABG	Pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. Coronary Artery Bypass Grafting)
CDER	*Center for Drug Evaluation and Research*
CEC	*Clinical Events Committee*
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChUSN	Choroby układu sercowo-naczyniowego
CI	Przedział ufności (z ang. *Confidence Interval*)
CKD	*Chronic Kidney Disease*
CSR	*Clinical Study Report*
CTR	Nieopublikowane raport prezentujący pełne wyniki badania (ang. Clinical Trials Report)
CV	Sercowo-naczyniowe (ang. Cardiovascular)
DBP	Rozkurczowe ciśnienie krwi (z ang. Diastolic Blood Pressure)
DMC	Niezależna komisja monitorująca badanie (ang. independent data and safety monitoring committee)
DPP-4	Inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (z ang. Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors)
EASD	*European Association for the Study of Diabetes*

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

EBM	*Evidence Based Medicine*
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. *European Medicines Agency*)
EMPA	Empagliflozyna
EMPA-10	Empagliflozyna w dawce 10 mg dziennie
EMPA-25	Empagliflozyna w dawce 25 mg dziennie
EPAR	*European public assessment report*
ESC	*European Society of Cardiology*
ESH	*European Society of Hypertension*
EU	Unia Europejska
FAERS	*FDA Adverse Event Reporting System*
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. *Food And Drug Administration*)
FPG	Glukoza na czczo, (z ang. Fasting Plasma Glucose)
GGN	Górna granica normy
GLP	Agonista peptydu glukagonopodobnego typu 1 (z ang. Glucagon-like Peptide-1 agonist)
GLP-1	*Glucagon-like peptide-1*
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HDL	Lipoproteiny o wysokiej gęstości (z ang. High Density Lipoprotien)
HR	Hazard względny (z ang. *Hazard Ratio*)
HTA	*Health Technology Assessment*
ICO	Wskaźnik otyłości centralnej (z ang. *Index of Central Obesity*)
IDF	*International Diabetes Federation*
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (z ang. *Interquartile Range*)
IRD	Częstość zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (IRD, i*ncidence rate difference*)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *Intention To Treat*)
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. *Interactive Voice Response System*)
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. *Interactive Web Response System*)
LDL	Lipoproteiny o niskiej gęstości (z ang. Low Density Lipoprotein)
LOCF	*Last observation carried forward*
MACE	Punkty końcowe obejmujące główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. Major Adverse Cardiovascular Endpoint)
MD	Średnia różnica (z ang. *Mean Difference*)
MDI	Model wielokrotnych wstrzyknięć

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

MDRD	Równanie MDRD wykorzystywane w obliczeniu przesączenia kłębuszkowego (Modification of Diet in Renal Disease study equation);
MET	Metformina
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *Modified Intention To Treat*)
MMAT	*Mixed Methods Appraisal Tool*
MV	Zdarzenie mikronaczyniowe
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. *Number Needed to Harm*)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. *Number Needed to Treat*)
OAD	Doustne leki przeciwcukrzycowe (z ang. Oral Antidiabetic Agents)
OR	Iloraz szans (z ang. *Odds Ratio*)
p.o.	Doustnie
PBO	Placebo
PCI	Przezskórna interwencja wieńcowa (ang. Percutaneous Coronary Intervention)
PDMAP	*Project Data Management and Analysis Plan*
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study)
PPAR-γ	Receptor gamma aktywowany przez proliferatory peroksysomów
PRAC	*The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (z ang. *Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses*)
PS	Przegląd systematyczny
PTCA	Angioplastyka balonowa wieńcowa (z ang. *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*)
QUOROM	*Quality of Reporting of Meta-analyses*
RB	Korzyść względna (z ang. *Relative Benefit*)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. *Randomized Controlled Trial*)
RD	Różnica ryzyka (z ang. *Risk Difference*)
ROB	*Risk of Bias*
ROBINS	*Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*
RR	Ryzyko względne (z ang. *Relative Risk*)
RTG	Rentgen
SAP	Plan analizy statystycznej

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

SBP	Skurczowe ciśnienie krwi (z ang. Systolic Blood Pressure)
SD	Odchylenie standardowe (z and. *Standard Deviation*)
SE	Błąd standardowy (z ang. *Standard Error*)
SGLT-2	*Sodium-glucose co-transporter-2*
SIGN	*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
SMQ	*Standardized MedDRA Query*
STD	Rerapia standardowa
SU	Sulfonylomocznik
SUSAR	Podejrzenie niespodziewanego ciężkiego działania niepożądanego (ang. *Serious Unexpected Suspected Adverse Reaction*)
TBF	Odsetkowy wskaźnik zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie (z ang. *Estimated Total Body Fat*)
TC	Całkowity cholesterol (z ang. Total Cholesterol)
TG	Triglicerydy (ang. Triglicerydes)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WC	Obwód talii (z ang. *Waist Circumference*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej empagliflozyny (Jardiance®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

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 6.3.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii empagliflozyny włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja** (P, z ang. *population*)**:** chorzy z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- **Interwencja** (I, z ang. *Intervention*): empagliflozyna podawana doustnie w dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL, dodana do dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC, ang. *Standard of Care*);
- **Komparatory** (C, z ang. *Comparison*): kontynuacja dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insulin, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu, +/- placebo;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych** (O, z ang. *Outcome*): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem), zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), zgon niezależnie od przyczyny (śmiertelność ogólna), niewydolność serca, zdarzenia mikronaczyniowe, hospitalizacje, kontrola glikemii, kontrola masy ciała, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, leczenia przeciwzakrzepowego, utrzymanie czynności nerek, jakość życia bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań** (S, z ang. *Study*): badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające

opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji

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.

Wyniki

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 reprezentatywne przeglądy systematyczne, prezentujące wyniki metaanaliz sieciowych oceniających wpływ inhibitorów SGLT-2 lub bezpośrednio empagliflozyny na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Obserwowane wyniki uwzględnianych przeglądów systematycznych potwierdzają efektywność inhibitorów SGLT-2, w tym również empagliflozyny, w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz zgonom u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu ze standardowym leczeniem. Odnalezione przeglądy wskazują, że obecnie tylko jedno badanie ocenia efektywność empagliflozyny w populacji chorych na cukrzycę oraz współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego – próba *EMPA-REG OUTCOME*. Badanie to potwierdza skuteczność empagliflozyny w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zmniejszaniu ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Empagliflozyna vs standardowe leczenie hipoglikemizujące - badania z randomizacją

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

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

sercowo-naczyniowego. W momencie analizy wyników mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 roku, a mediana okresu leczenia – 2,6 lat.

Badanie *EMPA-REG OUTCOME* przeprowadzono w próbie pacjentów o wysokiej liczebności (N_{mITT} = 7020). Zgodnie z kryteriami włączenia do badania próbę stanowili się chorzy z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, charakteryzujący się wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – ze względu na współistnienie choroby układu sercowo-naczyniowego (ChUSN), w większości (60%) chorujący na cukrzycę długotrwale (>10 lat). Najczęstszą manifestacją ChUSN w badanej próbie była choroba niedokrwienna serca (w większości przypadków – wielonaczyniowa) lub przebyty zawał serca. Pod względem dotychczas stosowanego leczenia próba badania *EMPA-REG OUTCOME* składała się prawie wyłącznie (ok. 98%) z chorych leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym. Większość pacjentów poddawana była ponadto farmakologicznemu leczeniu nadciśnienia (95%), dyslipidemii (>80%) oraz profilaktyce przeciwzakrzepowej (ok. 90%).

W przeglądzie wykorzystano w pierwszym rzędzie wyniki opublikowane (*Zinman 2014*, *Zinman 2015*, *Zinman 2017*, *Fitchett 2016*, *Inzucchi 2020*, *Inzucchi 2018*, *McGuire 2020* oraz *Wanner 2016*), uzupełnione danymi z doniesień konferencyjnych (*George 2017*, *Jurišić-Eržen 2016, Fitchett 2016a, Neeland 2016, Schernthaner 2016, Schernthaner 2016a, Wanner 2016a*) oraz końcowego raportu z badania klinicznego (CTR).

W analizie klinicznej przedstawiono:

- wyniki analizy głównej (EMPA vs STD+PBO w populacji mITT – pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku) - stanowiącej zgodnie z protokołem podstawę wnioskowania z badania;
- wyniki analizy eksploracyjnej z wyodrębnieniem dziennych dawek empagliflozyny (wyróżniono porównanie EMPA-10 vs STD+PBO, jako dawkowania wybranego obecnie w procesie refundacyjnym),
- w miarę dostępności, wyniki dla subpopulacji wyróżnionych ze względu na towarzyszące leczenie oraz wyjściowe HbA1c, co przybliża populację, o którą powiększy się zakres refundacyjny ocenianego leku (chorzy stosujący tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, chorzy stosujący insulinę oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HBA1c <8%),
- wyniki pełnej analizy subpopulacji dla sercowo-naczyniowych punktów końcowych,
- wyniki analizy wrażliwości dla sercowo-naczyniowych punktów końcowych.

Skuteczność kliniczna

Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita):

W populacji mITT śmiertelność całkowita była istotnie statystycznie niższa w grupie chorych leczonych empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 5,7 vs 8,3%; HR = 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82), NNT = 39, p < 0,001. Zbliżone, istotne statystycznie wyniki uzyskano także w odrębnej ocenie skuteczności dawki empagliflozyny 10 mg: 5,8 vs 8,3%; HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), p = 0,001.

[redacted]

[redacted]

Zdarzenia sercowo-naczyniowe:

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

- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru) – pierwszorzędowego punktu końcowego badania, na podstawie planowego testu hipotezy typu *superiority*; 10,5 vs 12,1%, HR = 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), p < 0,001; w ocenie skuteczności z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny 10 mg uzyskano wyniki zbliżone pod względem wielkości różnic: 10,4 vs 12,1%, HR = 0,85 (95% CI: 0,72; 1,01), p = 0,07, nie były istotne statystycznie;
- nie powoduje wzrostu ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE (zdarzenie 3P-MACE lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) – podstawowego drugorzędowego punktu końcowego badania, na podstawie planowego testu hipotezy typu *non-inferiority*; 12,8 vs 14,3%, HR = 0,89 (95% CI: 0,78; 1,01), p < 0,001; w ocenie skuteczności z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny 10 mg uzyskano zbliżone wyniki, różnice nieistotne statystycznie: 12,8 vs 14,3%, HR = 0,89 (95% CI: 0,76; 1,04), p = 0,15;
- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego; 3,7 vs 5,9%; HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,77), p < 0,001; zbliżone, istotne statystycznie wyniki uzyskano także w odrębnej ocenie skuteczności dawki empagliflozyny 10 mg: 3,8 vs 5,9%; HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,85), p = 0,002.

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W subpopulacji chorych z wyjściowym HbA1c < 7% oraz w zakresie 7%-8% uzyskano wyniki spójne z wynikami w populacji mITT, wskazujące, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową istotnie zmniejsza ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego: 2,4% vs 7,9%, HR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,80) oraz 3,7% vs 6,1%, HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,83). Wyniki te były spójne w przypadku pozostałych wyróżnionych kategorii HbA1c, a utratę istotności odnotowano jedynie dla wyniku w podgrupie z wyjściowym HbA1c ≥ 9%.

W analizie w podgrupach, przeprowadzonej dla wybranych sercowo-naczyniowych punktów końcowych w połączonej populacji obu dawek empagliflozyny, stwierdzono:

- spójność kierunku wpływu empagliflozyny na ryzyko poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE w rozpatrywanych subpopulacjach z wynikiem uzyskanym w populacji mITT w zakresie większości badanych charakterystyk wyjściowych, w tym płci, BMI, kontroli ciśnienia tętniczego krwi, wskaźnika albumina/kreatynina, leczenie insuliną, stosowanie statyn lub ezetymibu, stosowania leczenia hipotensyjnego, terapia lekiem z grup ACEi lub ARBs oraz stosowanie leku beta-adrenolitycznego; odwrócenie kierunku efektu empagliflozyny wystąpiło w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek < 65 r.ż., rasa czarna, zawartość HbA_{1C} ≥ 8,5%, wartość eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2, obciążenie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wyłącznie ze względu na chorobę naczyń mózgowych, stosowanie leku z grupy antagonistów PPAR-γ oraz stosowanie inhibitora DPP-4, ale zwiększenie ryzyka 3P-MACE w żadnej subpopulacji nie było statystycznie istotne;
- wysoką spójność wpływu empagliflozyny w rozpatrywanych subpopulacjach z wynikiem uzyskanym w populacji mITT na ryzyko

zgonu sercowo-naczyniowego; odwrócenie kierunku efektu empagliflozyny odnotowano w przypadku tylko jednej subpopulacji, wyodrębnionej na podstawie wyjściowego stosowania leku z grupy inhibitorów DPP-4, ale zwiększenie ryzyka ocenianego zdarzenia w tej subpopulacji nie było istotne statystycznie.

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla wybranych sercowo-naczyniowych punktów końcowych, w ocenie połączonej obu rozpatrywanych dawek empagliflozyny, z uwzględnieniem alternatywnych zestawów wyników, zróżnicowanych pod względem zakresu analizowanej populacji i czasu wystąpienia ocenianych zdarzeń, wykazała:

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

Ocena częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych analizowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (na podstawie publikacji *McGuire 2020*). Wykazano, że empagliflozyna w porównaniu do grupy kontrolnej istotnie redukuje ryzyko wystąpienia pierwszego, jak i wszystkich przypadków poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru, odpowiednio stosunek częstość wyniósł 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), p = 0,038 i 0,78 (95% CI: 0,67; 0,91), p = 0,0020. Nie stwierdzono znamiennych różnic w ocenie pierwszych występujących przypadków poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, udaru lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, jak i tylko zawału serca. Istotne różnice w zakresie tych punktów końcowych na korzyść EMPA w odniesieniu do STD+PBO odnotowano natomiast dla oceny wszystkich takich zdarzeń, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95), p = 0,0081 i 0,79 (95% CI: 0,62; 0,998), p = 0,049. Znamienne różnice, wskazujące na korzystny wpływ zastosowania terapii empagliflozyną zarówno dla pierwszych,

jak i wszystkich przypadków odnotowano też w analizie: hospitalizacji z powodu niewydolności serca (odpowiednio stosunek częstości: 0,65 [95% CI: 0,50; 0,85], p = 0,0018 i 0,58 [95% CI: 0,42; 0,81], p = 0,0012), hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy, z wyjątkiem śmiertelnego udaru mózgu (odpowiednio stosunek częstości: 0,66 [95% CI: 0,55; 0,79], p < 0,0001 i 0,56 [95% CI: 0,45; 0,69], p < 0,0001) oraz hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu (odpowiednio stosunek częstości: 0,88 [95% CI: 0,81; 0,96], p = 0,0021 i 0,83 [95% CI: 0,76; 0,91], p < 0,0001). Dodatkowo dla oceny łącznej liczby przypadków głównego i poszerzonego wyniku wieńcowego stwierdzono istotne różnice faworyzujące EMPA, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,80 (95% CI: 0,67; 0,95), p = 0,012 i 0,83 (95% CI: 0,70; 0,99), p = 0,033. Istotne różnice między empagliflozyną a grupą kontrolną, zaobserwowano także, podobnie jak w analizie z użyciem HR, dla zgonu z jakiegokolwiek powodu, jak i zgonu sercowo-naczyniowego (odpowiednio stosunek częstości: 0,69 [95% CI: 0,57; 0,83], p < 0,0001 i 0,62 [95% CI: 0,50; 0,78], p < 0,0001). Dla wszystkich pozostałych analizowanych punktów końcowych (zarówno dla ich pierwszego wystąpienia, jak i ocenie łącznej liczby przypadków) różnice między wyróżnionymi grupami były nieistotne.

Ponadto odnaleziono dane na temat analizy 3P-MACE, jak i 4P-MACE w grupie pacjentów leczonych tylko dawkę 10 mg na dzień EMPA. Zebrano je w kolejnej tabeli. Dla oceny pierwszych zdarzeń różnice między empagliflozyną a grupą kontrolną nie były istotne, natomiast dla oceny łącznej liczby zdarzeń okazały się znamienne na korzyść EMPA-10, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,76 (95% CI: 0,63; 0,91), p = 0,0030 i 0,81 (95% CI: 0,69; 0,96), p = 0,0126.

Dodatkowo odnotowano, że wraz ze wzrostem liczby przypadków hospitalizacji bez względu na przyczynę hazard ich wystąpienia (poza analizą ≥ 2 zdarzeń – wynik na granicy istotności statystycznej [p = 0,056]) jest znamiennie, coraz mniejszy na korzyść terapii EMPA – dla oceny ≥ 1 hospitalizacji bez względu na przyczynę HR = 0,89 (95% CI: 0,82; 0,96), p = 0,0035, a dla ≥ 6 hospitalizacji z jakiejkolwiek przyczyny HR = 0,47 (95% CI: 0,31; 0,70), p = 0,0003).

We wspomnianej publikacji odnaleziono także informacje na temat analizy częstości poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru, jak i hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu w zależności od wyjściowego stężenia HbA1c. W obu przypadkach dla stężenia HbA1c < 8,5% wyniki były znamiennie na korzyść EMPA (odpowiedni stosunek częstości: 0,67 [95% CI: 0,56; 0,81], p = 0,0084 i 0,78 [95% CI: 0,70; 0,88], p = 0,0458), a dla stężenia ≥ 8,5% nieistotnie statystycznie (odpowiedni stosunek częstości: 1,09 [95% CI: 0,81; 1,47] i 0,95 [95% CI: 0,81; 1,11]).

Wyniki związane z niewydolnością serca:

W populacji mITT wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia wszystkich ocenianych punktów końcowych związanych z niewydolnością serca, tj.:

- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu [5,7 vs 8,5%, HR = 0,66 (95% CI: 0,55; 0,79), p < 0,001]; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 5,7% vs 8,5%; HR = 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83), p < 0,001;

- hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca: 2,8% vs 4,5%, HR = 0,61 (95% CI: 0,47; 0,79), p < 0,001; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 2,6% vs 4,5%; HR = 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81), p = 0,001;
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca: 2,7% vs 4,1%, HR =0,65 (95% CI: 0,50; 0,85), p = 0,002; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 2,6% vs 4,1%; HR = 0,62 (95% CI: 0,45; 0,86), p = 0,004;
- niewydolności serca 4,4% vs 6,1%, HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), p = 0,001; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 4,5% vs 6,1%; HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,94), p = 0,014;
- ciężkiej niewydolności serca [4,1 vs 5,8%, HR = 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86) p = 0,001]; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 4,2% vs 5,8%; HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,93), p = 0,012;
- rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [8,6 vs 13,3%, HR = 0,62 (95% CI: 0,53; 0,73), p < 0,001];
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [10,2 vs 15,5%, HR = 0,63 (95% CI: 0,54; 0,73), p < 0,001],
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowego lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [13,1 vs 19,5%, HR = 0,64 (95% CI: 0,56; 0,73), p < 0,001].

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

[redacted]

[redacted]

Analogiczne wyniki obserwowano w podgrupach z leczeniem towarzyszącym w postaci metforminy oraz sulfonylomocznika.

W subpopulacji chorych z wyjściowym HbA1c < 7% oraz 7%-8% uzyskane wyniki również były spójne z wynikami analizy głównej, a leczenie empagliflozyną w porównaniu z terapią standardową:

- związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca: 5,4% vs 11,8%, HR = 0,44 (95% CI: 0,22; 0,89) w podgrupie z HbA1c < 7% oraz 5,6% vs 8,4%, HR = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87) w podgrupie z HbA1c w zakresie 7%-8%;
- związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca: 2,7% vs 4,2%, HR = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) w podgrupie z HbA1c 7%-8%; wśród pacjentów z HbA1c < 7% wynik był liczbowo zbliżony, ale nie osiągnął progu istotności

statystycznej, 3,4% vs 5,5%, HR = 0,56 (95% CI: 0,21; 1,48).

Zdarzenia mikronaczyniowe:

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

- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzenia mikronaczyniowego (rozpoczęcia laserowej terapii retinopatii, krwotoku do ciała szklistego, ślepoty związanej z cukrzycą lub nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii); 14,0 vs 20,5%, HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,70), p < 0,001;
- nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii lub zgonu sercowo-naczyniowego; 16,2% vs 23,6%; HR = 0,61 (95% CI: 0,55; 0,69), p < 0,001; podobne, istotne statystycznie wyniki uzyskano w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,72), p < 0,001;
- nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii; 12,7% vs 18,8%, HR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,70), p < 0,001; podobne, istotne statystycznie wyniki uzyskano w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: HR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,72), p < 0,001;
- podwojenia stężenia kreatyniny w osoczu przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2, rozpoczęcia terapii nerkozastępczej lub zgonu z powodu choroby nerek; 1,7% vs 3,1%, HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,75), p < 0,001;
- progresji do makroalbuminurii; 11,2% vs 16,2%, HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,72), p < 0,001;
- podwojenia stężenia kreatyniny w osoczu przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2; 1,5% vs 2,6%, HR = 0,56 (95% CI: 0,39; 0,79), p < 0,001;
- rozpoczęcia terapii nerkozastępczej; 0,3% vs 0,6%, HR = 0,45 (95% CI: 0,21; 0,97), p = 0,04.

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

[redacted]

Zdarzenia mózgowo-naczyniowe. W przeprowadzonej analizie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (EMPA vs PBO) w ryzyku wystąpienia zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym udaru bez względu na śmiertelność, HR = 1,18 (95% CI: 0,89; 1,56), p = 0,26 lub przejściowego ataku niedokrwiennego, HR = 0,85 (95% CI: 0,51; 1,42), p = 0,54.

Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową. W grupie chorych leczonych empagliflozyną odnotowano niższy odsetek zgonów z przyczyn niezwiązanych z chorobą

sercowo-naczyniową niż w grupie pacjentów leczonych standardowo, ale obserwowana różnica nie była istotna statystycznie; 2,1% vs 2,4%, HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,16), p = 0,285 [analiza w populacji mITT].

Hospitalizacja. Leczenie empagliflozyną związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem hospitalizacji (hospitalizacja z powodu dowolnego zdarzenia niepożądanego), niż stosowanie wyłącznie terapii standardowej; 36,8% vs 39,6%, HR = 0,89 (95% CI: 0,82; 0,96), p = 0,003 [analiza w populacji mITT]. Zbliżony, istotne statystyczny wynik uzyskano także w odrębnej ocenie skuteczności dawki empagliflozyny 10 mg: 35,3% vs 39,6%; HR = 0,84 (95% CI: 0,77; 0,92), p < 0,001.

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

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego; 19,5 vs 31,5%, RR = 0,62 (95% CI: 0,57; 0,67), NNT = 9 (95% CI: 8; 11), p < 0,0001 - w analizie uwzględniającej pełny okres obserwacji;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacji (zwiększenia dawki) dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 32,5% vs 54,2%, RR = 0,60 (95% CI: 0,57; 0,63), NNT = 5 (95% CI: 5; 6), p < 0,0001; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg: 33,2% vs 54,2%; RR = 0,61 (95% CI: 0,57; 0,66), NNT = 5 (95% CI: 5; 6), p < 0,0001;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka intensyfikacji dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 23,3% vs 39,9%, RR = 0,58 (95% CI: 0,54; 0,63), NNT = 7 (95% CI: 6; 8), p < 0,0001; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg: 23,7% vs 39,9%; RR = 0,59 (95% CI: 0,54; 0,65), NNT = 7 (95% CI: 6; 8), p < 0,0001;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 14,7% vs 27,0%, RR = 0,55 (95% CI: 0,50; 0,60), NNT = 9 (95% CI: 7; 10), p < 0,0001; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg: 15,5% vs 27,0%, RR = 0,57 (95% CI: 0,51; 0,64), NNT = 9 (95% CI: 8; 11), p < 0,0001];
- istotnie statystycznie niższą średnią zawartością hemoglobiny glikowanej (HbA_{1C}) po 206 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -0,24 (-0,40; -0,08) p.p.;
- istotnie statystycznie silniejszą średnią redukcją zawartości HbA_{1C} po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -0,31 (95% CI: -0,40; -0,23) p.p., p < 0,001]; również w podgrupie chorych wcześniej leczonych insuliną, MD = -0,24 (95% CI: -0,37; -0,11), p = 0,0004;
- istotnie statystycznie silniejszą średnią redukcją stężenia glukozy na czczo (FPG) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -20,4 (95% CI: -22,6; -18,2) mg/dl, p < 0,001.

Podobne wyniki (istotną poprawę) obserwowano w podgrupach wyróżnionych ze względu na towarzyszące leczenie, niezależnie od jego rodzaju.

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

- istotnie statystycznie silniejszym spadkiem wagi ciała po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -1,60 (95% CI: -1,97; -1,23) kg, p < 0,001; również w podgrupie chorych wcześniej leczonych insuliną, MD = -1,9 (95% CI: -2,5; -1,4), p < 0,0001;
- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem obwodu talii (ang. *waist circumference*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -1,5 (95% CI: -1,9; -1,0) cm, p < 0,001];
- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem wskaźnika otyłości centralnej (ang. *index of central obesity*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -0,008 (95% CI: -0,011; -0,006) jednostki, p < 0,001;
- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem odsetkowego wskaźnika zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie (ang. *estimated total body fat*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -0,45 (95% CI: -0,83; -0,07) p.p., p < 0,05.

Podobne wyniki (istotną poprawę) obserwowano w podgrupach wyróżnionych ze względu na towarzyszące leczenie, niezależnie od jego rodzaju.

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

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipotensyjnego; 40,6 vs 47,4%, RR = 0,86 (95% CI: 0,81; 0,90), NNT = 15 (95% CI: 11; 24), p < 0,0001;

[redacted]

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

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipolipemizującego z grupy fibratów: 4,0 vs 5,1%, RR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99), NNT = 96 (95% CI: 48; 19938), p = 0,0432; niemniej ocena ryzyka konieczności dodania dowolnego leku hipolipemizującego nie wykazała istotnego statystycznie wpływu empagliflozyny;

[redacted]

Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku przeciwzakrzepowego z grupy antagonistów witaminy K; 2,9% vs 3,8%, RR = 0,76 (95% CI: 0,58;

0,99), NNT = 110 (95% CI: 55; 154381), p = 0,0411; niemniej ocena ryzyka dodania dowolnego antykoagulantu nie wykazała istotnego statystycznie wpływu empagliflozyny.

Utrzymanie czynności nerek. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z istotnie statystycznie mniejszym średnim spadkiem wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) w czasie trwania badania, w przypadku stosowania empagliflozyny w dawce 10 mg: MD = 4,7 (95% CI: 4,0; 5,5) ml/min/1,73 m^2, p < 0,001;

Bezpieczeństwo

W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* długotrwałe leczenie empagliflozyną w dawce 10 lub 25 mg, w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie standardowego leczenia hipoglikemizującego (+ placebo) nie było związane ze wzrostem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (90,2 vs 91,7%), poważnych zdarzeń niepożądanych (23,5 vs 25,4%), ciężkich zdarzeń niepożądanych (38,2 vs 42,3%), zgonu raportowanego jako zdarzenie niepożądane (3,8 vs 5,1%) ani zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia (17,3 vs 19,4%). Analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem grup leczonych empagliflozyną w dziennej dawce 10 mg również wykazała niższe częstości zdarzeń niepożądanych w grupach empagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej, we wszystkich wymienionych kategoriach.

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

W grupie empagliflozyny odnotowano wyższy odsetek chorych, u których doszło do rozwoju posocznicy moczowej, w porównaniu z grupą kontrolną (0,4% vs 0,1%); obliczone w analizie własnej bezwzględne zwiększenie ryzyka było istotne statystycznie (p = 0,04), ale bardzo niewielkie [NNH = 428 (95% CI: 218; 11360)]. W analizie uwzględniającej dawki dzienne empagliflozyny stosowanie dawki 10 mg związane było z mniejszym, nieistotnym statystycznie zwiększeniem częstości rozpatrywanego zdarzenia (0,3 vs 0,1%).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą kontrolną w częstości występowania potwierdzonych epizodów hipoglikemii (27,8 vs 27,9%), hipoglikemii wymagającej pomocy medycznej (1,3 vs 1,5%). W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawki dzienne empagliflozyny 10 mg, uzyskano wyniki zbliżone do przytoczonych wyników analizy głównej (bez podziału na dawki).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą kontrolną w częstości występowania zakażeń dróg moczowych ogółem (18,0 vs 18,1%), powikłanych zakażeń dróg moczowych ogółem (1,7 vs 1,8%), zmniejszenia objętości płynów (5,1 vs 4,9%),

cukrzycowej kwasicy ketonowej (0,1 vs 0,0%), incydentów zakrzepowo-zatorowych (0,6 vs 0,9%), ani złamań kości (3,8 vs 3,9%). Brak istotnych różnic w częstości wymienionych zdarzeń potwierdzono także w analizie z wyodrębnieniem dziennych dawek empagliflozyny, z wyjątkiem incydentów zakrzepowo-zatorowych, których ryzyko została istotnie statystycznie zmniejszone u chorych leczonych empagliflozyną 10 mg w porównaniu z grupą kontrolną; 0,4 vs 0,9%, RR = 0,45 (95% CI: 0,20; 0,98), NNT = 212 (95% CI: 109; 4276).

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

Wnioski

Empagliflozyna stosowana u chorych na cukrzycę typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym pozwala na skuteczne, istotne ograniczenie śmiertelności całkowitej, ryzyka poważnych powikłań sercowo-naczyniowych – w szczególności zgonu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i nefropatii. Uzyskiwane korzyści są wysoce istotne klinicznie, możliwe do uzyskania w stosunkowo krótkim czasie, a profil bezpieczeństwa – korzystny na tle innych dostępnych leków hipoglikemizujących i spójny ze znanym profilem działań niepożądanych klasy inhibitorów SGLT-2. Wysoką efektywność kliniczną wykazano zarówno w populacji ITT, jak również w podgrupach reprezentujących populację, o którą poszerzy się populacja refundacyjna (chorzy stosujący tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, chorzy stosujący insulinę oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HBA1c <8%).

Krytyczna ocena jakości dowodów naukowych wykazała, że uzyskane wnioski charakteryzuje wysoka wiarygodność wewnętrzna i zewnętrzna, ze względu na wysoką jakość głównego badania RCT, możliwość bezpośredniego porównania empagliflozyny z właściwym komparatorem, odzwierciedlającym pełne spektrum zróżnicowanych terapii stosowanych w docelowej populacji, uwzględnienie szerokiego spektrum istotnych klinicznie punktów końcowych oraz dostępność dodatkowych badań, które pozwoliły na dokonanie poszerzonej oceny bezpieczeństwa.

Ze względu na znane, wysokie koszty powikłań sercowo-naczyniowych i przedwczesnych zgonów dla płatnika publicznego i całego

społeczeństwa, zasadne jest oczekiwanie, że obserwowane rezultaty leczenia empagliflozyną będą miały istotne, korzystne implikacje ekonomiczne – co znajduje potwierdzenie m.in. w wykazanym w analizie, istotnym zmniejszeniu częstości hospitalizacji. Refundacja empagliflozyny w pełnej populacji chorych obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (po zawałach serca, udarach, z istotną chorobą zarostową tętnic), pozwoli na maksymalizację korzyści klinicznych i ekonomicznych uzyskiwanych w ramach ograniczonych środków finansowych wydatkowanych na refundację.

ANALIZA KLINICZNA

1 Cel opracowania

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej empagliflozyny (Jardiance®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

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 6.3 (*Higgins 2022*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

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

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 5 lipca 2022 r.):

- ADA – American Diabetes Association archives; Previous Scientific Sessions Abstracts, Posters, and Webcasts (2016-2022);
- EASD – European Association for the Study of Diabetes (2016-2022);
- IDF – International Diabetes Federation World Diabetes Congress - Past IDF Congresses (2016-2021);
- WCIRDC – Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease (2016-2021);
- AACE – American Association of Clinical Endocrinologists Annual Meeting (2019-2022);
- ESC – European Society of Cardiology Congress (2016-2022);
- AHA – American Heart Association's Scientific Sessions - Circulation Research Abstract Supplements (2016-2021);
- ACC – American College of Cardiology (2016-2021)
- ESH – European Society of Hypertension Annual Meeting (2016-2021)

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań

pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

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

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

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	empagliflozin[all] OR empagliflozin[nm]
2	"diabetes mellitus"[mh] OR diabetes[tw]
3	cardiovascular[tw]
4	#1 AND #2 AND #3
5	#1 AND #2
6	randomized controlled trial[pt]
7	random allocation[mh]
8	random*[tiab]
9	controlled[tiab]
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#5 AND #10
12	#4 OR #11

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'empagliflozin'/de AND [embase]/lim
2	('diabetes mellitus'/de OR diabetes:ti,ab) AND [embase]/lim
3	cardiovascular:ti,ab AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
4	#1 AND #2 AND #3
5	#1 AND #2
6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
7	random*:ab,ti AND [embase]/lim
8	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
9	randomization:de AND [embase]/lim
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#5 AND #10
12	#4 OR #11

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	[mh "empagliflozin"] OR empagliflozin
2	[mh "diabetes mellitus"] OR diabetes:ti,ab
3	cardiovascular:ti,ab
4	#1 AND #2 AND #3
5	#1 AND #2 in Trials
6	#4 OR #5

Wyszukiwanie przeprowadzono do 6 czerwca 2022 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 (*Aestimo APD 2022*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. *Population***)**	• chorzy z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	• chorzy z cukrzycą typu 2 bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego • wiek < 18 r.ż. • chorzy z cukrzycą typu 2 z prawidłowo kontrolowaną glikemią lub nie stosujący leczenia przeciwcukrzycowego
Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (**I.** z ang. *Intervention*)	• empagliflozyna podawana doustnie w dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL, dodana do dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC, ang. *Standard of Care*)	• interwencja inna niż zdefiniowana
Komparatory (**C.** z ang. *Comparison*)	• kontynuacja dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insulin, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu, +/- placebo	• komparatory inne niż zdefiniowane (np. terapia behawioralna) • stosowanie innego inhibitora SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, inny)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (**O.** z ang. *Outcomes*)	• skuteczność kliniczna: o zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem) o zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) o zgon niezależnie od przyczyny (śmiertelność ogólna) o niewydolność serca o zdarzenia mikronaczyniowe o hospitalizacje o kontrola glikemii o kontrola masy ciała, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, leczenia przeciwzakrzepowego o utrzymanie czynności nerek o jakość życia • bezpieczeństwo	• 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 złożonych I-rzędowych punktów końcowych, nie zawierał żadnego z wymienionych): zgon niezależnie od przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem), zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), jakość życia • ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Rodzaj włączonych badań (**S.** z ang. *Study design*)	• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji	• badania na zwierzętach, badania *in vitro*, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań 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 dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa empagliflozyny stosowanej u chorych na cukrzycę typu 2, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz przeprowadzili krytyczną ocenę wyników i ich syntezę (Cook 1997). Uwzględniano przeglądy systematyczne celowane na empagliflozynę (wymagano, by przeglądy prezentowały wyniki dla leku w dawce 10 mg) w leczeniu cukrzycy typu 2 (T2DM) z obecnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi lub sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, prezentującymi wyniki w porównaniu do standardowego leczenia (w praktyce oznaczało to porównania z ramieniem placebo). Wymagano, by celem przeglądu była ocena istotnych punktów klinicznych sercowo-naczyniowych, takich jak zgony ogółem lub zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (tzn. punktów końcowych wybranych w niniejszej analizie). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2010 i później.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (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. 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 (A.P., Ł.K.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 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 6.3 (*Sterne 2019, Higgins 2022*). 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 2022*). 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 2022*).

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 wykonanego 6 czerwca 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 1206 w Pubmed, 2668 w Embase i 1117 w Cochrane (łącznie 4991, w tym 1630 duplikaty). Wśród nich zidentyfikowano 1367 opracowań wtórnych, spośród których 84 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych celowanych na empagliflozynę (wymagano, by przeglądy prezentowały wyniki dla leku w dawce 10 mg) w leczeniu cukrzycy typu 2 (T2DM) z obecnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi lub sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, prezentującymi wyniki w porównaniu do standardowego leczenia (w praktyce oznaczało to porównania z ramieniem placebo). Wymagano, by celem przeglądu była ocena istotnych punktów klinicznych sercowo-naczyniowych, takich jak zgony ogółem lub zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (tzn. punktów końcowych wybranych w niniejszej analizie).

Ostatecznie w ramach niniejszego raportu opisano 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: *Aronow 2017* i *Jiang 2022*. Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Celem przeglądu *Aronow 2017* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, natomiast drugi przegląd *Jiang 2022* porównywał względną skuteczność obecnie stosowanych i badanych leków z klasy SGLT-2 na zdarzenia sercowo-naczyniowe w leczeniu cukrzycy typu 2.

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

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
Aronow 2017	–	–	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
Jiang 2022	–	+/-	–	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Ogółem w analizowanych przeglądach systematycznych do oceny skuteczności klinicznej wykorzystano przede wszystkim takie punkty końcowe jak: zgon z jakiejkolwiek przyczyny, zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Do przeglądu *Aronow 2017* włączono 11 metaanaliz, publikacje oraz materiały zawierające nieopublikowane dane, obejmujące wyniki z 29 badań RCT i jedno nierandomizowane badanie, w którym analizowano korzyści i szkody wynikające ze stosowania empagliflozyny u osób z cukrzycą typu 2. W przeglądzie wykazano, że empagliflozyna zmniejsza śmiertelność z jakiejkolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2.

Przegląd *Jiang 2022* oceniał empagliflozynę w 2 różnych dawkach. Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz danych porównano inhibitory z klasy SGLT-2, a empagliflozyna wiązała się z niższym wskaźnikiem zgonów z jakiejkolwiek przyczyny oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2.

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

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie empagliflozyny w leczeniu chorych na T2DM.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Aronow 2017 Celem przeglądu było porównanie skuteczności empagliflozyny w zakresie śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2 Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: nie podano źródeł finansowania przeglądu	Przegląd systematyczny z metaanalizą: Przeszukane bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, clinicaltrials.gov i Pharma-Pendium (do maja 2017) Nie podano słów kluczowych lub strategii wyszukiwania Nie podano informacji o restrykcjach językowych Oceniana populacja: dorośli z cukrzycą typu 2 Oceniana interwencja: empagliflozyna, PBO, metformina, glimepiryd, linagliptyna, sitagliptyna Punkty końcowe: zgon z jakiejkolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, Rodzaj badań: RCT, non-RCT AMSTAR 2: Krytycznie niska wiarygodność	Do przeglądu systematycznego włączono 11 metaanaliz, niepublikowane dane z 29 badań RCT i jednego badania nierandomizowanego. Dodatkowo autorzy podkreślili, że jedynym dużym badaniem było badanie EMPA-REG OUTCOME, które opisywało populację docelową pacjentów opisywaną w raporcie.	**Porównanie pośrednie** Zgon z jakiejkolwiek przyczyny: EMPA vs PBO: **RR = 0,70 (95% CI: 0,59; 0,84)** Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: EMPA vs PBO: **RR = 0,63 (95% CI: 0,51; 0,79)** Zawał serca: EMPA vs PBO: RR = 1,16 (95% CI: 0,90; 1,52)	Empagliflozyna zmniejsza śmiertelność z jakiejkolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2.
Jiang 2022 Celem przeglądu jest porównanie względnej skuteczności obecnie stosowanych wyników sercowo-	Przegląd systematyczny z metaanalizą:	Do przeglądu systematycznego włączono 47 badań RCT. Autorzy przeglądu systematycznego włączyli również	**Porównanie pośrednie** Zgon z jakiejkolwiek przyczyny:	Badana empagliflozyna w dawce raz dziennie w porównaniu do innych inhibitorów SGLT-2 obniża ryzyko

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
naczyniowych wszystkich rodzajów i dawek inhibitorów SGLT-2 u chorych na cukrzycę typu 2 T2DM Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu	Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Library i clinicaltrials.gov (do 1 października 2020) Podano słowa kluczowe i kwerendy. Podano informację o braku restrykcji językowych. Oceniana populacja: dorośli z cukrzycą typu 2 Oceniana interwencja: PBO, dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna, Punkty końcowe: : zgon z jakiejkolwiek przyczyny, ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, zmniejszenie objętości wyrzutowej Rodzaj badań: RCT AMSTAR 2: Krytycznie niska wiarygodność	badanie EMPA-REG OUTCOME, które potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania ponieważ nie uwzględniono dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.	**EMPA vs PBO: OR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85)** Zdarzenia sercowo-naczyniowe: EMPA vs PBO: OR = 0,66 (95% CI: 0,31; 1,40) Zmniejszenie objętości wyrzutowej: EMPA vs PBO: OR = 1,02 (95% CI: 0,81; 1,28)	śmiertelności z jakiejkolwiek przyczyny oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 6 czerwca 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 1206 w Pubmed, 2668 w Embase oraz 1117 w Cochrane (łącznie 4991). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 1630.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 3361) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 3187 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 134;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 81;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 20;
- nieodpowiednia metodyka badania: 605.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (119), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (775) oraz opracowania wtórne (1453). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (174) rekordy, spośród których 166 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 2;
- nieprawidłowa interwencja: 21;
- nieodpowiednia populacja: 62;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 81.

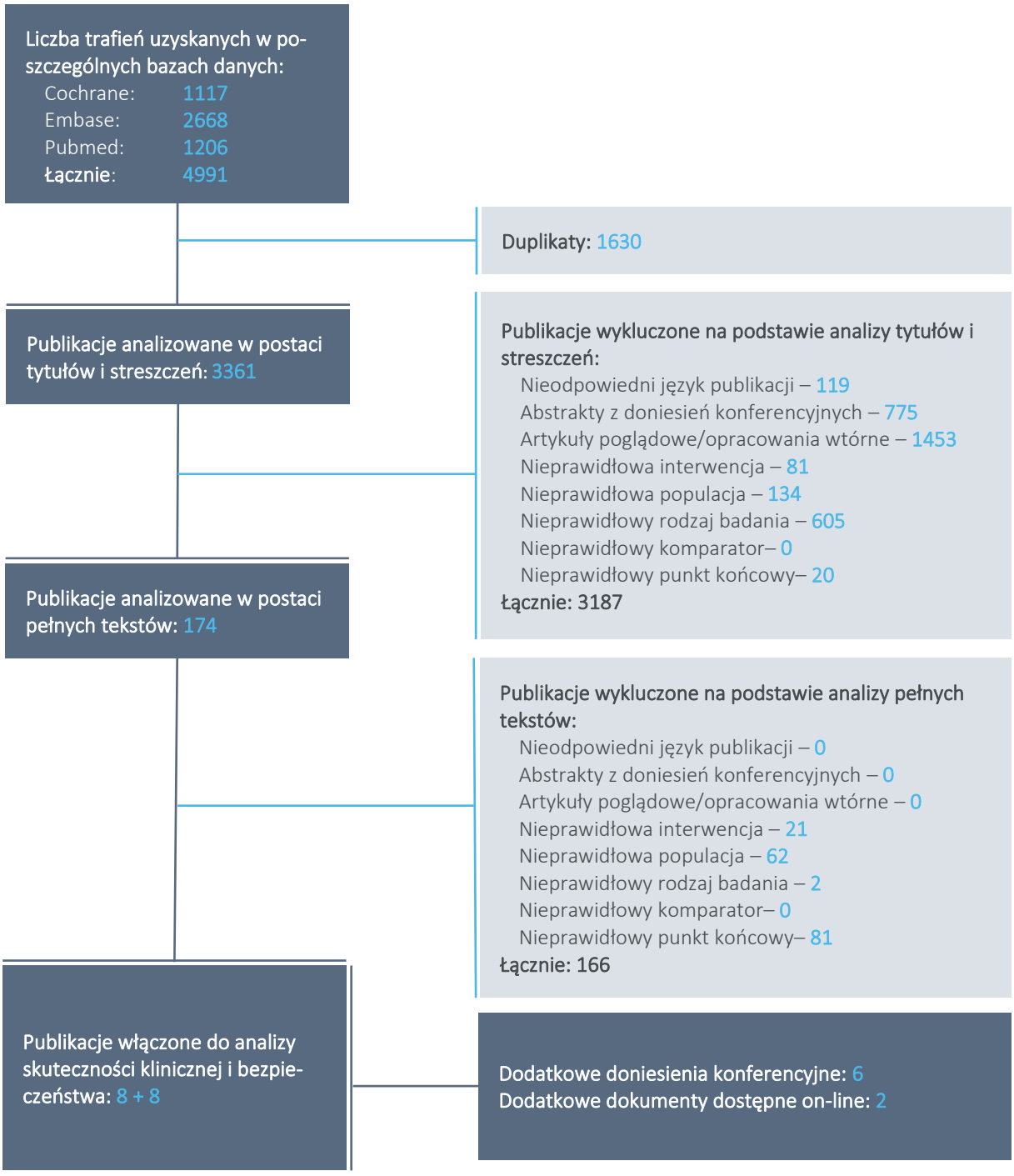
Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Ostatecznie, w analizie uwzględniono 8 publikacji, opisujących jedno badanie z randomizacją i grupą kontrolną, próbę *EMPA-REG OUTCOME*: *Zinman 2014*, *Zinman 2015*, *Zinman 2017*, *Fitchett 2016*, *Inzucchi 2020*, *Inzucchi 2018*, *McGuire 2020* oraz *Wanner 2016* (protokoły oraz załączniki dla tych publikacji również zostały uwzględnione, a także nieopublikowane materiały dostarczone przez producenta leku, tzw. *Clinical Trials Reports*).

Dodatkowo, w wyniku przeszukiwania doniesień konferencyjnych wybranych towarzystw naukowych, zidentyfikowano 6 abstraktów prezentujących dodatkowe dane do badania *EMPA REG OUTCOME*: *George 2017* (poster), *Jurišić-Eržen 2016* (wraz z posterem *Jurišić-Eržen 2016a*), *Fitchett 2016a, Neeland 2016* (wraz z posterem *Neeland 2016b*), *Schernthaner 2016* (wraz z posterem *Schernthaner 2016a*) oraz *Wanner 2016a.* Uwzględniono również prezentację będącą wprowadzeniem do badania *EMPA-REG OUTCOME*, którą zaprezentował główny autor na konferencji AESD w 2015 roku (*Zinman 2015a*), oraz prezentację w której przedstawiono główne wyniki badania, zaprezentowanej na konferencji EASD (*Inzucchi 2015*).

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

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Empagliflozyna vs standardowe leczenie hipoglikemizujące – badanie z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją w którym oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny, stosowanej w monoterapii lub leczeniu skojarzonym w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego, w porównaniu do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego bez udziału empagliflozyny: *EMPA-REG OUTCOME* (publikacje pełnotekstowe: *Zinman 2014, Zinman 2015, Zinman 2017, Fitchett 2016, Inzucchi 2018, Inzucchi 2020, McGuire 2020, Wanner 2016;* doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe dane: *Jurišić-Eržen 2016* (oraz poster *Jurišić-Eržen 2016a*), *Fitchett 2016a, Neeland 2016* (oraz poster *Neeland 2016b*), *Schernthaner 2016* (oraz poster *Schernthaner 2016a*), *Wanner 2016a*. Protokół badania *EMPA-REG OUTCOME* został upubliczniony w wersji skróconej, jako publikacja (*Zinman 2014*) oraz w wersji pełnej, jako załączniki do publikacji przedstawiających wyniki badania (*Zinman 2015, Wanner 2016*). Wyniki badania zostały także udostępnione w rejestrze badań klinicznych *ClinicalTrials*.gov (*ClinicalTrials.gov 2016*). Do przeglądu włączono wyniki opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (podstawowe źródła danych), a także dodatkowe (nie podane w pełnych publikacjach) wyniki zawarte w doniesieniach konferencyjnych. Wyniki analiz przeprowadzonych z wyodrębnieniem subpopulacji chorych specjalnego zainteresowania (pod względem towarzyszącego leczenia przeciwcukrzycowego, wyjściowej zawartości HbA1c) uzupełniono o dodatkowe dane niepublikowane, zidentyfikowane w końcowym raporcie z badania klinicznego (CTR – *Clinical Trial Report*), udostępnionym przez Zleceniodawcę na potrzeby przeglądu.

Pacjentów w badaniu przydzielono losowo w proporcji 1:1:1 do trzech równoległych grup, w których stosowano jako lek dodany do standardowego postępowania (*background therapy)*: empagliflozynę w dziennej dawce 10 mg (EMPA-10), empagliflozynę w dziennej dawce 25 mg (EMPA-25) [dawka nieuwzględniona w niniejszym raporcie] lub placebo (STD+PBO). Standardowe postępowanie, któremu pacjent był poddawany do momentu włączenia do badania, na które mogło składać się postępowanie dietetyczne, aktywność fizyczna oraz leczenie farmakologiczne – zgodnie z indywidualnymi wskazaniami, po upływie 12 tygodni od randomizacji mogło być modyfikowane przez lekarza prowadzącego w celu uzyskania kontroli glikemii na poziomie docelowym dla danego pacjenta, odpowiednio do zasad najlepszego standardu opieki zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego obowiązującymi w danym

regionie. Lekarze prowadzący byli również zachęcani do prowadzenia kontroli pozostałych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, z uwzględnieniem dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego, według najlepszych standardów, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi.

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

Charakterystyka	*EMPA-REG OUTCOME*
Hipoteza badawcza	Cztery hipotezy, testowane hierarchicznie (EMPA vs STD+PBO): ▪ *Non-inferiority* w 3P-MACE (bezpieczeństwo)* ▪ *Non-inferiority* w 4P-MACE (bezpieczeństwo) ▪ *Superiority* w 3P-MACE (skuteczność) ▪ *Superiority* w 4P-MACE (skuteczność) Każda kolejna hipoteza mogła zostać poddana testowi tylko wtedy, jeżeli hipoteza poprzedzającego stopnia nie została odrzucona przy wymaganym poziomie istotności statystycznej (α = 0,025, test jednostronny).
Klasyfikacja AOTMiT / punktacja Jadad	IIA / 5 (R2; B2; W1)
Okres obserwacji, mediana [lata]	3,1
Moc statystyczna	Tak (≥90%): badanie kontynuowano do momentu wystąpienia minimalnej liczby zdefiniowanych zdarzeń (691) niezbędnej do przeprowadzenia analizy statystycznej o wystarczającej mocy.**
Liczebność grup†	4687 vs 2333
Typ analiz	▪ Analiza główna *(primary)*- konfirmacyjna: • porównanie EMPA vs STD+PBO w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę testowanego leku (*treated set - mITT*), dla I- i podstawowego II-rzędowego punktu końcowego ▪ Analizy dodatkowe *(secondary)*- eksploracyjne: • porównania poszczególnych dawek (EMPA-10 i EMPA-25) vs STD+PBO oraz analizy dla wszystkich punktów końcowych innych niż I- i podstawowy II-rzędowy punkt końcowy ▪ Analiza wrażliwości: • w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę testowanego leku, z uwzględnieniem wyłącznie zdarzeń, które wystąpiły w okresie ≤30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku w badaniu; • w populacji pacjentów leczonych w badaniu przez ≥30 dni, z uwzględnieniem wyłącznie zdarzeń, które wystąpiły w okresie ≤30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku w badaniu *(on treatment set)*; • w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę testowanego leku, w przypadku których nie stwierdzono istotnych odstępstw od protokołu (*per-protocol set*; tylko dla I-rzędowego punktu końcowego) ▪ Analizy w subpopulacjach: • subpopulacje wyodrębnione ze względu na wiek, płeć, rasę, pochodzenie etniczne, region, zawartość HbA_{1C}, BMI, kontrolę ciśnienia krwi, eGFR (MDRD), ACR, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, stosowanie leków hipoglikemizujących, statyn/ezetymibu, leków hipotensyjnych i ASA ▪ Analiza bezpieczeństwa:

Charakterystyka	*EMPA-REG OUTCOME*
	• w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę testowanego leku (*treated set - mITT*)
Liczba ośrodków	592 (42 kraje- Europa, Ameryka Północna, Azja)^, w tym ośrodki w Polsce: 10
Sponsor	*Boehringer Ingelheim, Eli Lilly*

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

* *non-inferiority margin*: górna granica 95,02% CI wokół HR < 1,3 (wyznaczono na podstawie wytycznych FDA dotyczących rejestracji leków do stosowania w cukrzycy typu 2, *FDA 2008*)

** pacjenci, którzy przerwali leczenie wcześniej niż planowano byli proszeni o kontynuowanie wizyt zgodnie z harmonogramem;

† EMPA (10 lub 25 mg) vs placebo

^ odsetek pacjentów leczonych na danym kontynencie: Europa – 41%, Ameryka Płn. – 20%, Azja – 19%, Ameryka Łacińska – 15,4%, Południowa Afryka – 4%

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

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

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

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

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Podwójne zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
tak	Randomizacja ze stratyfikacją- warstwy: Zawartość HbA_{1C} podczas screeningu: < 8,5 / ≥8,5% BMI w momencie randomizacji: < 30 / ≥30 kg/m^2 czynność nerek – stadium PChN* podczas screeningu: 1 / 2 / 3;	tak	W podwójnie zaślepionej fazie badania pacjent otrzymywał opakowania opatrzone numerem badania klinicznego oraz numerem terapii wylosowanym w procedurze randomizacji, zawierające (w zależności od wyniku randomizacji): tabletki empagliflozyny 10 mg i tabletki placebo imitujące tabletki empagliflozyny 25 mg, tabletki empagliflozyny 25 mg i tabletki placebo imitujące tabletki empagliflozyny 10 mg,	tak

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Podwójne zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
	region: Ameryka Płn.+Australia+Nowa Zelandia / Ameryka Łacińska / Europa / Afryka / Azja; randomizacja blokowa; randomizacja komputerowa, przy użyciu systemu IVRS/IWRS; randomizacja w proporcji 1:1:1		tabletki placebo imitujące tabletki empagliflozyny 10 i 25 mg. Każdy pacjent przyjmował dwie identyczne tabletki raz dziennie (rano). Zaślepieniem odnośnie przypisanego leczenia objęto pacjentów, badaczy oraz inne osoby zaangażowane w prowadzenie badania lub analizę wyników, do momentu zamknięcia bazy danych. Centralna komisja orzekająca o wystąpieniu zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie definicji zdarzeń i dokumentacji pacjenta działała w sposób zaślepiony. Możliwość odślepienia leczenia przewidziana protokołem przysługiwała: w sytuacjach nagłych, wyłącznie wyznaczonym osobom (DMC), w celu zapewnienia właściwego leczenia w przypadku wystąpienia SUSAR; bioanalitykom, w celu prowadzenia analizy farmakokinetycznej, zobowiązanym do zachowania tajemnicy do momentu oficjalnego odślepienia badania.	

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

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

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej. W przypadku punktów końcowych o identycznej ocenie ryzyka błędu systematycznego wyniki oceny przedstawiono łącznie dla danej kategorii punktów końcowych.

Tabela 9. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Zgon (śmiertelność całkowita)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zdarzenia sercowo-naczyniowe, zdarzenia mózgowo-naczyniowe^	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Wyniki związane z niewydolnością serca	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zdarzenia mikronaczyniowe	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Całkowita częstość hospitalizacji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Parametry laboratoryjne, parametry związane z masą ciała	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Średnie
Punkty końcowe związane ze stosowanymi lekami	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

^ w tym m. in. zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej

Ogółem *EMPA-REG OUTCOME* jest próbą wysokiej jakości o metodologii minimalizującej ryzyko błędu systematycznego dla prawie wszystkich punktów końcowych.

Proces randomizacji w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* przeprowadzono i opisano w sposób prawidłowy. Zastosowano randomizację 1:1:1 z użyciem metody blokowej ze stratyfikacją uwzględniającą czynniki: zawartość HbA1C podczas skryningu (< 8,5 / ≥8,5%), BMI w momencie randomizacji (< 30 / ≥30 kg/m^2), czynność nerek – stadium PChN podczas screeningu (1 / 2 / 3), region (Ameryka Płn. + Australia + Nowa Zelandia / Ameryka Łacińska / Europa / Afryka / Azja). Chorych włączano do grup przy użyciu interaktywnego systemu głosowego/sieciowego, a charakterystyka populacji była zbalansowana między grupami.

Nie odnotowano znaczących odstępstw od zaplanowanych interwencji. W badaniu zastosowano zaślepienie pacjentów, badaczy oraz innych osób zaangażowanych w prowadzenie badania lub analizę wyników, do momentu zamknięcia bazy danych. Główną analizę wyników badania przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT, do której włączono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę

testowanego leku (lub placebo). Populacja mITT obejmowała 7020 z 7028 (99,9%) randomizowanych pacjentów.

Dla większości punktów końcowych ryzyko błędu wynikającego z brakujących wyników oceniono na niskie. Badanie ukończyło odpowiednio 96,5%, 97,3% i 97,1% pacjentów w grupach EMPA-10, EMPA-25 i STD+PBO, a wynik obserwacji przeżycia był dostępny u > 99% pacjentów we wszystkich grupach.

W przypadku punktu końcowego dotyczącego oceny nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii oraz obejmujących je złożonych punktów końcowych analiza uwzględniała chorych, u których wyjściowo nie stwierdzono makroalbuminurii i w przypadku których dostępne były wyniki pomiarów stężenia kreatyniny w osoczu (wyjściowe i późniejsze) oraz wyniki oceny wskaźnika albumina/kreatynina. Makroalbuminurię stwierdzono wyjściowo u ok. 11% chorych, a analizę tych punktów końcowych przeprowadzono u ok. 88% pacjentów, przez co można wnioskować, że dane do analizy były dostępne u prawie wszystkich analizowanych chorych.

W dłuższych okresach obserwacji dla punktów końcowych związanych z badaniami laboratoryjnymi i z masą ciała dane dla wielu pacjentów nie były dostępne., lecz uznano za mało prawdopodobne, by rzeczywiste wyniki pomiarów miały znaczący wpływ na uczestnictwo w wizytach kontrolnych. Sumarycznie ryzyko błędu dla tej kategorii punktów końcowych uznano za średnie.

Pomiaru punktów końcowych dokonywano w sposób typowy i jednakowo w obu grupach. Zaślepienie zastosowane w badaniu obejmowały osoby zaangażowane w analizę wyników, do momentu zamknięcia bazy danych. Centralna komisja orzekająca o wystąpieniu zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie definicji zdarzeń i dokumentacji pacjenta również działała w sposób zaślepiony.

Dane analizowano zgodnie z opublikowanym protokołem badania i planem analizy statystycznej. W odnalezionych publikacjach nie uwzględniono jedynie nielicznych punktów końcowych surogatowych, jednak wszystkie wyniki oceniane w badaniu zostały zawarte w udostępnionym końcowym raporcie z badania klinicznego. Ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono przez to na niskie dla wszystkich punktów końcowych.

Sumarycznie, ryzyko błędu systematycznego uznano za:

- niskie dla wszystkich punktów końcowych poza: parametry laboratoryjne, parametry związane z masą ciała,

- średnie dla punktów końcowych: parametry laboratoryjne, parametry związane z masą ciała (zwłaszcza w dłuższych okresach obserwacji).

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

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

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

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

Populacja	EMPA-10	STD+PBO
Przepływ pacjentów od momentu randomizacji, n (%)		
Pacjenci poddani randomizacji	7028^^	
- z czego wykluczono z powodu nie rozpoczęcia leczenia	*8 (0,1)*	
Populacja analizowana (mITT)**	7020^^ (99,9)	
	2345	2333
Pacjenci, dla których dostępny był wynik obserwacji przeżycia	2324 (99,1)	2316 (99,3)
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	2264 (96,5)	2266 (97,1)
- w tym przedwczesne przerwanie leczenia	*555 (23,7)*	*683 (29,3)*

Populacja	EMPA-10	STD+PBO
Przyczyny przedwczesnego przerwania leczenia, n (%)		
Zdarzenie niepożądane	267 (11,4)	303 (13,0)
Odmowa kontynuacji leczenia z innej przyczyny, niż zdarzenie niepożądane	118 (5,0)	172 (7,4)
Niestosowanie się do protokołu badania	15 (0,6)	15 (0,6)
Utrata z obserwacji	9 (0,4)	15 (0,6)
Nieskuteczność leczenia†	1 (< 0,1)	11 (0,5)
Inne	142 (6,1)	162 (6,9)
Brak danych	3 (0,1)	5 (0,2)
Dostępność informacji o statusie końcowym pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)		
Pacjenci, którzy nie ukończyli badania, w tym:	81 (3,5)	67 (2,9)
- w tym wycofanie zgody	*41 (1,7)*	*31 (1,3)*
- w tym zamknięcie ośrodka	*30 (1,3)*	*25 (1,1)*
- w tym utrata z obserwacji wyniku pierwszorzędowego	*10 (0,4)*	*11 (0,5)*
Informacja dostępna (ogółem)^	62†† (76,5)	50†† (74,6)
*- w tym pacjenci, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu^*	35 (43,2)	23 (34,3)
*- w tym pacjenci ośrodka, który został zamknięty^*	21 (25,9)	20 (29,9)
*- w tym pacjenci utraceni z obserwacji^*	6 (7,4)	7 (10,4)

* odsetki w tabeli obliczono na podstawie liczb dostępnych w publikacjach;
** pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku / placebo w badaniu (*mITT*);
† hiperglikemia przekraczająca wartość zdefiniowaną w protokole pomimo intensyfikacji leczenia lub dodania kolejnego leku;
†† obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;
^ odsetek z liczby pacjentów, którzy nie ukończyli badania w danej grupie;
^^ liczby podane w diagramie przepływu pacjentów załączonym do publikacji *Zinman 2015*; we wcześniejszej publikacji *Zinman 2014* (poprzedzającej analizę wyników badania) podano inną liczbą chorych poddanych randomizacji i leczeniu (odpowiednio 7042 i 7034).

Główną analizę wyników badania *EMPA-REG OUTCOME* przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT, do której włączono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę testowanego leku (lub placebo). Populacja mITT obejmowała 99,9% randomizowanych pacjentów (wykluczono 8 z 7028 chorych), w związku z czym odstępstwo od populacji ITT było bardzo niewielkie. Badanie ukończyło >96%, a informacja o końcowym statusie przeżycia była dostępna dla 99% pacjentów w każdej z grup. Grupy leczone empagliflozyną i grupa kontrolna były zrównoważone pod względem proporcji chorych utraconych z obserwacji. Kilkuprocentowa różnica pomiędzy grupami EMPA-10, a grupą STD-placebo wystąpiła w

częstości przedwczesnego przerywania leczenia, która była większa w grupie STD-placebo (23,7% vs 29,3%). Porównując przyczyny przerywania leczenia można stwierdzić, że pacjenci leczeni empagliflozyną rzadziej przerywali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego lub nieskuteczności leczenia, natomiast odsetek chorych niestosujących się do protokołu był w poszczególnych grupach zbliżony.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

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

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

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

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

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

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

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

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

Kryteria	Opis
Kryteria włączenia	▪ **cukrzyca typu 2**, w tym: • chorzy stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, dotychczas nieleczeni farmakologicznie (brak leczenia przeciwcukrzycowego w ciągu ≥12 tygodni poprzedzających randomizację) • pacjenci leczeni farmakologicznie (dowolna terapia*), przy zachowaniu następujących warunków: • stosowanie ustabilizowanego schematu leczenia, nie zmienianego w ciągu co najmniej 12 tygodni poprzedzających randomizację • w przypadku stosowania insuliny, różnica pomiędzy dawką przyjmowaną w momencie randomizacji a dawką stosowaną w okresie ostatnich 12 tygodni nie powinna przekraczać 10% ▪ **brak wystarczającej kontroli glikemii**, przy HbA_{1C} **w okresie screeningu w następującym zakresie**: • ≥7,0% (≥53 mmol/mol) i ≤9,0% (≤75 mmol/mol) - u pacjentów dotychczas nieleczonych farmakologicznie • ≥7,0% (≥53 mmol/mol) i ≤10,0 (≤86 mmol/mol) - u pacjentów leczonych farmakologicznie ▪ **wiek ≥18 lat**** ▪ **BMI ≤45 kg/m²** ▪ **wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych**, zdefiniowane jako spełnienie ≥1 z poniższych kryteriów: • potwierdzony, przebyty zawał serca (>2 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu) • udokumentowana wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa), z zajęciem **≥2 dużych naczyń wieńcowych lub tętnicy wieńcowej lewej, niezależnie od statusu rewaskularyzacji, tj.** ≥1 z poniższych: – obecność istotnego zwężenia (dokumentacja obrazowa zwężenia ≥50% średnicy światła naczynia w koronarografii lub wielorzędowej tomografii komputerowej naczyń) – rewaskularyzacja (PTCA z lub bez stentowania lub CABG) przeprowadzona ≥2 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu – rewaskularyzacja jednej głównej tętnicy wieńcowej (PTCA z lub bez stentowania lub CABG) ≥2 miesięcy przed wyrażeniem zgody oraz istotne zwężenie innego dużego naczynia wieńcowego (dokumentacja obrazowa zwężenia ≥50% średnicy światła naczynia w koronarografii lub wielorzędowej tomografii komputerowej naczyń) • udokumentowana jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca, z obecnością istotnego zwężenia, tj. dokumentacja obrazowa zwężenia ≥50% średnicy światła jednego z dużych naczyń wieńcowych (w koronarografii lub wielorzędowej tomografii komputerowej naczyń) w przypadku pacjentów, u których nie przeprowadzono skutecznej następowej rewaskularyzacji oraz spełnienie jednego lub obu poniższych kryteriów: • dodatni wynik nieinwazyjnej próby obciążeniowej, potwierdzonym jednym z poniższych: • dodatni wynik próby wysiłkowej u pacjentów, u których nie występuje całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, zespół Wolffa-Parkinsona-White'a lub komorowa stymulacja serca
Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Kryteria	Opis
	• dodatni wynik echokardiograficznej próby obciążeniowej serca, wykazujący zaburzenia funkcji skurczowej serca (odcinkowe zaburzenia kurczliwości) • dodatni wynik badania scyntygraficznego, wykazujący niedokrwienie w próbie obciążeniowej, tj. występowanie odwracalnych ubytków perfuzji w czasie obrazowania perfuzji mięśnia sercowego • pacjent wypisany ze szpitala z udokumentowanym rozpoznaniem niestabilnej dławicy piersiowej w okresie 12 miesięcy do zgody na udział w badaniu • niestabilna dławica piersiowa, ostatni epizod >2 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, z potwierdzonymi dowodami jedno- lub wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca (zgodnie z wyżej podanymi definicjami) • przebyty udar mózgu, niedokrwienny lub krwotoczny (>2 mies. przez wyrażeniem zgody) • choroba zarostowa tętnic obwodowych (objawowa bądź bezobjawowa), udokumentowana wystąpieniem jednego z poniższych: • przebyta angioplastyka naczyń krwionośnych kończyn, stentowanie lub wszczepienie pomostów naczyniowych • przebyta amputacja kończyny lub stopy z powodu niewydolności krążenia lub udokumentowane angiograficznie istotne (>50%) zwężenie naczyń obwodowych w co najmniej jednej kończynie • udokumentowane w nieinwazyjnym pomiarze, istotne (>50% lub opisane jako istotne hemodynamicznie) zwężenie naczyń obwodowych w co najmniej jednej kończynie • ABI < 0,9 w co najmniej jednej kończynie
Kryteria wykluczenia	▪ niekontrolowana hiperglikemia, przy porannym stężeniu glukozy na czczo >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) w fazie wstępnej (dwa pomiary w różnych dniach) ▪ wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na chorobę wątroby (ALT, AST lub ALP >3-krotności górnej granicy normy) w okresie screeningu lub fazie wstępnej ▪ zabieg kardiochirurgiczny lub angioplastyka planowane w ciągu 3 miesięcy ▪ eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 (wg równania MDRD) na etapie screeningu i fazie wstępnej ▪ operacja bariatryczna w okresie 2 ubiegłych lat lub inny zabieg w obrębie żołądka lub jelita wywołujący przewlekłe zaburzenia wchłaniania ▪ skaza krwotoczna lub inne schorzenie powodujące hemolizę lub niestabilność poziomu czerwonych krwinek (np. malaria, babeszjoza, niedokrwistość hemolityczna) ▪ złośliwy nowotwór (z wyłączeniem podstawnokomórkowego raka skóry) lub leczenie przeciwnowotworowe w ciągu ostatnich 5 lat ▪ przeciwwskazania do stosowania leczenia podstawowego (*background therapy*), zgodnie z miejscowymi charakterystykami stosowanych produktów leczniczych ▪ farmakologiczne leczenie otyłości w ciągu 3 miesięcy poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu lub inne leczenie w okresie screeningu prowadzące do destabilizacji masy ciała (np. leczenie chirurgiczne, agresywna dieta) ▪ systemowe leczenie steroidami w okresie wyrażania zgody na udział w badaniu lub zmiana dawkowania hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni poprzedzających wyrażenie zgody ▪ jakiekolwiek niekontrolowane zaburzenia endokrynologiczne poza cukrzycą typu 2 ▪ kobiety w wieku przedmenopauzalnym (ostatnia miesiączka do roku przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu) karmiące, w ciąży lub mogące zajść w ciążę i nie stosujące akceptowalnej, określonej w protokole badania, metody antykoncepcji (lub nie planujące jej stosowania w okresie badania) oraz nie wyrażające zgody na okresowe poddawanie się testom ciążowym w czasie udziału w badaniu ▪ nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych w okresie 3 miesięcy poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu, w stopniu mogącym zakłócać uczestnictwo w badaniu

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Kryteria	Opis
	lub inny trwający stan prowadzący do zmniejszenia poziomu stosowania się do procedur wymaganych protokołem badania, w tym wymogu przyjmowania testowanych leków ▪ przyjmowanie eksperymentalnych leków w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* lub udział w innym badaniu obejmujący przyjmowanie eksperymentalnego leku i/lub obserwacja po leczeniu lekiem eksperymentalnym ▪ jakikolwiek stan kliniczny, który mógłby ograniczać bezpieczeństwo pacjenta w związku z udziałem w badaniu†

ABI – wskaźnik kostkowo-ramienny (ang. *Ankle Brachial Index*); **ALT** - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine AminoTransferase*); **ALP** - fosfataza zasadowa (ang. *ALkaline Phosphatase*); **AST** - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate AminoTransferase*); **BMI** – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); **CABG** – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *Coronary Artery Bypass Grafting*); **eGFR** – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*); **HbA_{1c}** – hemoglobina glikowana; **MDRD** – równanie MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease study equation*); **PTCA** – angioplastyka naczyń wieńcowych serca (ang. *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*);
* Japonia: z wyłączeniem pioglitazonu;
** Japonia: ≥20 lat, Indie: ≤65 lat;
† Kanada: zakażenie dróg moczowo-płciowych – czynne lub w okresie 2 tygodni poprzedzających zgodę na udział w badaniu.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabelaryczne zestawienie wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych pacjentów w grupach leczonych empagliflozyną (z wyróżnieniem dawki 10 mg oraz łącznie dla dawek dawki 10 mg i 25 mg) i grupie kontrolnej przedstawiono poniżej.

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

Charakterystyka wyjściowa	EMPA-10 N = 2345	EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333
Ogólna charakterystyka demograficzna			
Wiek, średnia (SD) [lata]	63,0 (8,6)	63,1 (8,6)	63,2 (8,8)
Płeć męska, n (%)	1653 (70,5)	3336 (71,2)	1680 (72,0)
Rasa, n (%)			
Biała	1707 (72,8)	3403 (72,6)	1678 (71,9)
Azjatycka	505 (21,5)	1006 (21,5)	511 (21,9)
Czarna/Afro-amerykanie	119 (5,1)	237 (5,1)	120 (5,1)
Inna/bd.	14 (0,6)	41 (0,9)	24 (1,0)
Region, n (%)			
Europa	966 (41,2)	1926 (41,1)	959 (41,1)
Ameryka Płn., Australia lub Nowa Zelandia	466 (19,9)	932 (19,9)	462 (19,8)
Azja	447 (19,1)	897 (19,1)	450 (19,3)
Ameryka Łacińska	359 (15,3)	721 (15,4)	360 (15,4)
Afryka	107 (4,6)	211 (4,5)	102 (4,4)
Współistniejąca choroba układu sercowo-naczyniowego, n (%)			
Czynnik wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (współistniejąca ChUSN)- ogółem	2333 (99,5)	4657 (99,4)	2307 (98,9)
Choroba niedokrwienna serca	1782 (76,0)	3545 (75,6)	1763 (75,6)
Wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca	1078 (46,0)	2179 (46,5)	1100 (47,1)
Przebyty zawał serca	1107 (47,2)	2190 (46,7)	1083 (46,4)
Pomosty aortalno-wieńcowe	594 (25,3)	1175 (25,1)	563 (24,1)
Przebyty udar mózgu†	535 (22,8)	1084 (23,1)	553 (23,7)
Choroba zarostowa tętnic obwodowych	465 (19,8)	982 (21,0)	479 (20,5)
Jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca†	258 (11,0)	498 (10,6)	238 (10,2)
Niewydolność serca††	240 (10,2)	462 (9,9)	244 (10,5)
Powikłania mikronaczyniowe cukrzycy, n (%)			
Retinopatia cukrzycowa$	bd.	1023 (21,8)	523 (22,4)
Nefropatia cukrzycowa$	bd.	904 (19,3)	467 (20,0)

Charakterystyka wyjściowa	EMPA-10 N = 2345	EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333
Inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego			
Zawartość HbA1C, średnia (SD) [%]‡	8,07 (0,86)	8,07 (0,85)	8,08 (0,84)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	85,9 (18,8)	86,2 (18,9)	86,6 (19,1)
BMI, średnia (SD) [kg/m2]	30,6 (5,2)	30,6 (5,3)	30,7 (5,2)
Czas od rozpoznania cukrzycy typu 2 **≤1 roku,** n (%)	68 (2,9)	128 (2,7)	52 (2,2)
Czas od rozpoznania cukrzycy typu 2 **>1 do 5 roku,** n (%)	68 (2,9)	128 (2,7)	52 (2,2)
Czas od rozpoznania cukrzycy typu 2 **>5 do 10 roku,** n (%)	338 (14,4)	712 (15,2)	371 (15,9)
Czas od rozpoznania cukrzycy typu 2 **>10 roku,** n (%)	585 (24,9)	1175 (25,1)	571 (24,5)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	134,9 (16,8)	135,3 (16,9)	135,8 (17,2)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	76,6 (9,8)	76,6 (9,7)	76,8 (10,1)
Stężenie lipidów TC‡‡, średnia (SD) [mg/dl]	163,7 (45,2)	163,5 (44,2)	161,9 (43,1)
Stężenie lipidów LDL-C¥, średnia (SD) [mg/dl]	86,3 (36,7)	85,9 (36,0)	84,9 (35,3)
Stężenie lipidów HDL-C‡‡, średnia (SD) [mg/dl]	44,7 (12,0)	44,6 (11,9)	44,0 (11,3)
Stężenie lipidów TG‡‡, średnia (SD) [mg/dl]	168,4 (127,3)	170,5 (129,7)	170,7 (121,2)
Parametry czynności nerek			
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m^2]¥¥	74,3 (21,8)	74,2 (21,6)	73,8 (21,1)
eGFR ≥90, n (%)¥¥ [ml/min/1,73 m^2]	519 (22,1)	1050 (22,4)	488 (20,9)
eGFR 60 do < 90, n (%)¥¥ [ml/min/1,73 m^2]	1221 (52,1)	2423 (51,7)	1238 (53,1)
eGFR < 60, n (%)¥¥ [ml/min/1,73 m^2]	605 (25,8)	1212 (25,9)	607 (26,0)
Wskaźnik albumina/kreatynina < 30, n (%) [mg/g]£	1405 (59,9)	2789 (59,5)	1382 (59,2)
Wskaźnik albumina/kreatynina 30 do 300, n (%) [mg/g]£	645 (27,5)	1338 (28,5)	675 (28,9)
Wskaźnik albumina/kreatynina >300, n (%) [mg/g]£	261 (11,1)	509 (10,9)	260 (11,1)

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

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

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

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

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

‡‡ dane dostępne dla 2309 pacjentów w grupie STD+PBO, 2318 – w grupie EMPA-10 i 2308 – EMPA-25; stosowany przelicznik: 1 mg/dl=0,02586 mmol/l dla cholesterolu i 1 mg/dl=0,01129 mmol/l dla trójglicerydów;

¥ dane dostępne dla 2309 pacjentów w grupie STD+PBO, 2317 – w grupie EMPA-10 i 2306 – EMPA-25;

¥¥ dane niedostępne dla 2 pacjentów w grupie EMPA-25; eGRF wyliczano przy użyciu równania MDRD;

£ dane niedostępne dla 16 pacjentów w grupie STD+PBO, 34 – w grupie EMPA-10 i 17 w grupie EMPA-25.

Autorzy badania nie stwierdzili istotnych ($p < 0,05$) różnic pomiędzy grupami EMPA i STD+PBO w zakresie żadnej z opisanych charakterystyk wyjściowych, co potwierdza, że wyjściowo grupy EMPA i STD+PBO

były odpowiednio zrównoważone pod względem istotnych czynników rokowniczych, takich jak wiek, płeć i rodzaj przebytych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

5.2.3 Wyjściowa charakterystyka osób badanych pod względem dotychczasowego leczenia

Pod względem dotychczas stosowanego leczenia próba badania *EMPA-REG OUTCOME* składała się prawie wyłącznie (ok. 98%) z chorych leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym. W momencie włączenia do badania monoterapię lekiem hipoglikemizującym otrzymywało ok. 30% pacjentów, a terapię dwulekową – blisko 50%. Do najczęściej stosowanych leków należały: metformina (74%), pochodne sulfonylomocznika (43% grupy EMPA, 42,5% grupy STD+PBO) i insulina (48% grupy EMPA, 49% grupy STD+PBO). Insulinę w monoterapii stosowało około 13% chorych, monoterapię metforminą ok. 11% pacjentów a monoterapię pochodną sulfonylomocznika ok 4,7% pacjentów.

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

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

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

Charakterystyka wyjściowa	EMPA-10 N = 2345	EMPA 25 N = 4687	STD+PBO N = 2333
Leczenie hipoglikemizujące, n (%)			
Leczenie hipoglikemizujące ogółem	bd.		6906* (98,2*)
Monoterapia	704 (30,0)	1380 (29,4)	691 (29,6)
Monoterapia insuliną	317 (13,5)	626 (13,4%)	326 (14,0)
Monoterapia metforminą	264 (11,3)	506 (10,8%)	234 (10,0)
Monoterapia pochodną sulfonylomocznika	107 (4,6)	219 (4,7%)	113 (4,8)
Terapia dwulekowa	1110 (47,3)	2259 (48,2)	1148 (49,2)
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym- metformina	1729 (73,7)	3459 (73,8)	1734 (74,3)

Charakterystyka wyjściowa	EMPA-10 N = 2345	EMPA 25 N = 4687	STD+PBO N = 2333
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym - pochodna sulfonylomocznika	985 (42,0)	2014 (43,0)	992 (42,5)
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym - inhibitor DPP-4	282 (12,0)	529 (11,3)	267 (11,4)
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym - agonista PPAR-γ	96 (4,1)	198 (4,2)	101 (4,3)
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym - agonista GLP-1	68 (2,9)	126 (2,7)	70 (3,0)
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym - insulina	1132 (48,3)	2252 (48,0)	1135 (48,6)
Dzienna dawka insuliny, mediana [j.m.]†	52,5	54,0	52,0
Postępowanie bez udziału insuliny	1213** (51,7**)	2435 (52,0**)	1198 (51,8**)
Leczenie hipotensyjne, n (%)			
Leczenie hipotensyjne ogółem	2227 (95,0)	4446 (94,9)	2221 (95,2)
Inhibitory konwertazy angiotensyny	1896 (80,9)	3798 (81,0)	1868 (80,1)
Leki beta-adrenolityczne	1530 (65,2)	3056 (65,2)	1498 (64,2)
Leki moczopędne	1036 (44,2)	2047 (43,7)	988 (42,3)
Antagoniści wapnia	781 (33,3)	1529 (32,6)	788 (33,8)
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego	157 (6,7)	305 (6,5)	136 (5,8)
Inhibitory reniny	16 (0,7)	27 (0,6)	19 (0,8)
Inne	193 (8,2)	383 (8,2)	191 (8,2)
Leczenie hipolipemizujące, n (%)			
Leczenie hipolipemizujące ogółem	1926 (82,1)	3820 (81,5)	1864 (79,9)
Statyny	1827 (77,9)	3630 (77,4)	1773 (76,0)
Fibraty	214 (9,1)	431 (9,2)	199 (8,5)
Ezetymib	95 (4,1)	189 (4,0)	81 (3,5)
Kwas nikotynowy	56 (2,4)	91 (1,9)	35 (1,5)
Inne	172 (7,3)	365 (7,8)	175 (7,5)
Leczenie przeciwkrzepliwe, n (%)			
Leczenie przeciwkrzepliwe ogółem	2098 (89,5)	4162 (88,8)	2090 (89,6)
Kwas acetylosalicylowy	1939 (82,7)	3876 (82,7)	1927 (82,6)
Klopidogrel	253 (10,8)	494 (10,5)	249 (10,7)
Antagoniści witaminy K	141 (6,0)	266 (5,7)	156 (6,7)

* obliczono na podstawie danych z publikacji *Zinman 2014*, dla N=7034 (liczba pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie wg *Zinman 2014*);
** obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;
† dane niedostępne dla 18 pacjentów w grupie STD-placebo, 10 – w grupie EMPA-10 i 14 – w EMPA-25.

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

5.2.4 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym – wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z zapisami ChPL produkt leczniczy Jardiance® został zarejestrowany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:

- w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy (*ChPL Jardiance 2022*).

W chwili obecnej lek ten jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c ≥ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
   - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet,
   - dyslipidemia,
   - nadciśnienie tętnicze,
   - palenie tytoniu,
   - otyłość (*MZ 21/06/2022*).

Populację docelową dla produktu leczniczego Jardiance® stanowić będą pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub

2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
    - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
    - dyslipidemia,
    - nadciśnienie tętnicze,
    - palenie tytoniu,
    - otyłość.

Planowane jest więc rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny tj. zniesienie wymogu zastosowania co najmniej dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c ≥ 8 % i jednoczesne objęcie leczeniem pacjentów stosujących wcześniej insulinę. Warunki dotyczące bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego pozostaną niezmienione. Pozwoli to na objęcie leczeniem pacjentów w zakresie całości wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Jardiance®, zgodnie z zaleceniami polskich i zagranicznych gremiów naukowych.

Zarówno w ramach wskazania refundacyjnego jak i do badania RCT *EMPA-REG OUTCOME* kwalifikowani będą chorzy z cukrzycą typu 2, niekontrolowaną pomimo stosowanego leczenia – przy czym w próbie *EMPA-REG OUTCOME* mogli wziąć udział również pacjenci nieleczeni wcześniej farmakologicznie, u których dotychczas stosowano wyłącznie dietę i ćwiczenia fizyczne. Należy jednak podkreślić, że pacjenci stosujący uprzednie leczenie hipoglikemizujące stanowili łącznie 98,2% wszystkich włączonych do badania. W momencie włączenia do badania monoterapię lekiem hipoglikemizującym otrzymywało ok. 30% pacjentów. Do najczęściej stosowanych leków należały: metformina (74%), pochodne sulfonylomocznika (43% grupy EMPA, 42,5% grupy STD+PBO) i insulina (48% grupy EMPA, 49% grupy STD+PBO). Insulinę w monoterapii stosowało około 13% chorych, monoterapię metforminą ok. 11% pacjentów a monoterapię pochodną sulfonylomocznika ok 4,7% pacjentów.

Od chorych włączanych do próby *EMPA-REG OUTCOME* wymagano braku kontroli glikemii tj. by zawartość hemoglobiny glikowanej (HbA1C) zawierała się w zakresie od 7,0 do 10,0% u chorych leczonych wcześniej farmakologicznie i od 7,0 do 9,0% a u chorych dotychczas nieleczonych. Obecnie wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że docelowe wartości kontroli glikemii stanowią zindywidualizowany cel terapeutyczny, określany w oparciu m.in. o obecność chorób współistniejących. Średnie wartości HbA1C wśród pacjentów włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME* mieściły się w zakresie ok. 8,08%, 68%

leczonych charakteryzowało się wartościami ≥8,5%. Wnioskowane wskazanie refundacyjne nie definiuje poziomu HbA1C, jednak z uwagi na aktualnie obowiązujące zasady refundacji empagliflozyny poszukiwano wyników dla populacji nieobjętej obecnie finansowaniem ze środków publicznych tj. pacjentów z HbA1C w zakresie 7,0%-8,0%. Pacjenci z wartościami HbA1C w zakresie 7,0%-8,0% stanowili odpowiednio 43,6% i 44,1% włączonych do grup EMPA i STD-PBO włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME*. Dla tak wyróżnionej podgrupy dostępne były wyniki oceny ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz złożonego punktu końcowego hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Podstawowym kryterium włączenia do badania *EMPA-REG OUTCOME* było wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zdefiniowane poprzez wcześniejsze wystąpienie u pacjenta określonych incydentów sercowo-naczyniowych – zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej, choroby niedokrwiennej serca potwierdzonej w koronarografii lub testami wysiłkowymi, udaru mózgu lub choroby zarostowej tętnic obwodowych. Byli to więc pacjenci z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, co odpowiada kryteriom wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wg proponowanego wskazania refundacyjnego. Wnioskowane warunki refundacji pozwalają na objęcie leczeniem, obok chorych z udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową, również pacjentów z uszkodzeniem innych narządów objawiającym się poprzez białkomocz (np. z retinopatią) lub z obecnością trzech lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego stwierdzono u 98,9%-99,5% włączonych. Spośród osób uwzględnionych w próbie 21,8%-22,4% pacjentów miało potwierdzoną retinopatię. Średni wiek pacjentów włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME* wynosił 63,0-63,3 lat. Średnie stężenie lipidów TC wyniosło 161,9-163,7 mg/dl, stężenie lipidów LDL-C 84,9-86,3 mg/dl; lipidów HDL-C 44,0-44,7 mg/dl a lipidów TG 168,4-170,7 mg/dl, a więc byli to pacjenci z dyslipidemią. Wartości średnie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi wynosiły odpowiednio 134,9-135,8 mmHg i 76,6-76,8 mmHg w grupach EMPA-10 i STD+PBO, a pacjenci z wartościami ≥140 mmHg skurczowego ciśnienia krwi i ≥90 mmHg rozkurczowego ciśnienia krwi definiującymi nadciśnienie tętnicze stanowili 38,7%. Około 59% pacjentów było obecnymi lub byłymi palaczami. Średnie BMI mieściło się w zakresie 30,6-30,7 kg/m^2, a 20% chorych leczonych miało BMI ≥35 kg/m^2, świadczące o otyłości.

Ogółem można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniu RCT uwzględnionym w raporcie dobrze odpowiada populacji, która będzie leczona w ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego.

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 14. Zestawienie wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Jardiance® z kryteriami włączenia i wykluczenia w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*.

Kryterium	Wnioskowane wskazanie refundacyjne	*EMPA-REG OUTCOME*
Ogólne	Wiek ≥ 18 lat	+
Jednostka chorobowa	Rozpoznanie cukrzycy typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym rozumianym jako: 1.) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2.) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3.) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet; dyslipidemii; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu; otyłość.	+ Wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zdefiniowano poprzez wcześniejsze wystąpienie u pacjenta określonych incydentów sercowo-naczyniowych- zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej, choroby niedokrwiennej serca potwierdzonej w koronarografii lub testami wysiłkowymi, udaru mózgu lub choroby zarostowej tętnic obwodowych, czyli z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Na podstawie charakterystyk wyjściowych można stwierdzić, że większość pacjentów spełniała wszystkie kryteria wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Włączonych do próby pacjentów charakteryzował: średni wiek wynosił 63,0-63,3 lat; średnie stężenie lipidów TC wyniosło 161,9-163,7 mg/dl, stężenie lipidów LDL-C 84,9-86,3 mg/dl; lipidów HDL-C 44,0-44,7 mg/dl a lipidów TG 168,4-170,7 mg/dl; wartości średnie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi wynosiły odpowiednio 134,9-135,8 mmHg i 76,6-76,8 mmHg w grupach EMPA-10 i STD+PBO, a pacjenci z wartościami ≥140 mmHg skurczowego ciśnienia krwi i ≥90 mmHg rozkurczowego ciśnienia krwi definiującymi nadciśnienie tętnicze stanowili 38,7%; 59% pacjentów stanowili byli/obecni palacze; średnie BMI mieściło się w zakresie 30,6-30,7 kg/m^2, a 20% chorych leczonych miało BMI ≥35 kg/m^2; współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego stwierdzono u 98,9%-99,5% włączonych.
Aktywność choroby i wcześniejsze leczenie	Choroba niekontrolowana pomimo leczenia co najmniej jednym lekiem przeciwcukrzycowym	+ Do badania włączano pacjentów wcześniej leczonych farmakologicznie, u których dotychczasowe postępowanie farmakologiczne obejmowało dowolne leki hipoglikemizujące, jak również chorych nieleczonych farmakologicznie (*drug-naive*), u których dotychczas stosowano wyłącznie dietę i ćwiczenia fizyczne. Włączenie pacjenta do badania było możliwe, jeżeli tak określone dotychczasowe postępowanie nie zapewniało właściwej kontroli glikemii, przy czym wymagano, aby u chorych leczonych farmakologicznie zawartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1C}) zawierała się w zakresie od 7,0 do 10,0%, a u chorych dotychczas nieleczonych – od 7,0 do 9,0%. Na podstawie charakterystyk wyjściowych można stwierdzić, że pacjenci stosujący uprzednie leczenie hipoglikemizujące stanowili łącznie 98,2% wszystkich włączonych do badania. W momencie włączenia do badania monoterapię lekiem hipoglikemizującym otrzymywało ok. 30% pacjentów. Do najczęściej stosowanych leków należały: metformina (74%), pochodne sulfonylomocznika (43% grupy EMPA, 42,5% grupy

Kryterium	Wnioskowane wskazanie refundacyjne	*EMPA-REG OUTCOME*
		STD+PBO) i insulina (48% grupy EMPA, 49% grupy STD+PBO). Insulinę w monoterapii stosowało około 13% chorych, monoterapię metforminą ok. 11% pacjentów a monoterapię pochodną sulfonylomocznika ok 4,7% pacjentów. Średnie wartości HbA1C wśród pacjentów włączonych do badania mieściły się w zakresie 8,07%-8,08%. Pacjenci z wartościami HbA1C w zakresie 7,0%-8,0% stanowili 43,6% i 44,1% włączonych do grup EMPA i STD-PBO włączonych do badania. Dla tak wyróżnionej podgrupy dostępne były wyniki oceny ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz złożonego punktu końcowego hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

kryteria w pełni zgodne z wnioskowanym wskazaniem | kryteria częściowo zgodne z wnioskowanym wskazaniem | kryteria niezgodne z wnioskowanym wskazaniem

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); **HbA_{1C}** – hemoglobina glikowana.

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

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

Pacjenci, którzy po okresie wstępnym wyrazili zgodę na udział w badaniu i nadal spełniali pozostałe kryteria włączenia zostali poddani randomizacji do jednej z trzech grup: leczenia z udziałem empagliflozyny w dziennej dawce 10 mg (EMPA-10), leczenia z udziałem empagliflozyny w dziennej dawce 25 mg (EMPA-25) lub leczenia standardowego - bez udziału empagliflozyny, zamiast której pacjenci otrzymywali tabletki placebo (STD+PBO). Z uwagi na fakt, że obecnie wniosek o refundację obejmuje empagliflozynę w dawce 10 mg, wyniki dla ramienia EMPA-25 nie były prezentowane w niniejszej analizie.

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

(1) postępowanie standardowe, prowadzone według lokalnych wytycznych (odpowiednio do regionu, w którym znajduje się dany ośrodek):

   a) leczenie podstawowe (*background therapy*) – ustabilizowane postępowanie, któremu pacjent był poddawany przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

(farmakologiczne bądź wyłącznie dieta i ćwiczenia – zgodnie z lokalnymi wytycznymi), powinno być kontynuowane w sposób niezmieniony przez pierwsze 12 tygodni badania, od momentu randomizacji (o ile nie zaszła potrzeba wdrożenia leczenia ratunkowego);

b) ewentualna modyfikacja leczenia hipoglikemizującego, jeżeli było to konieczne w celu uzyskania kontroli glikemii na poziomie właściwym dla danego pacjenta, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego, po upływie co najmniej 12 tygodni od randomizacji – zwiększenie dawek dotychczas stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku lub całkowita zmiana leczenia;

(2) leczenie oceniane, przypisane w wyniku randomizacji (empagliflozyna doustnie, w dziennej dawce 10 lub 25 mg lub placebo), podwójnie zaślepione.

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

Tabela 15. Opis interwencji leczniczych stosowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*.

Etap badania	Czas trwania	Stosowane leczenie		
		EMPA-10	EMPA-25	STD+PBO
Faza wstępna (*run-in*)	2 tygodnie (poprzedzające randomizację)	terapia podstawowa (*background therapy*) + placebo – *p.o.* 1×dz.	Faza wstępna (*run-in*)	2 tygodnie (poprzedzające randomizację)
Faza podwójnie zaślepiona, pierwsze 12 tygodni	12 tygodni (od momentu randomizacji)	terapia podstawowa (*background therapy*)		
		empagliflozyna 10 mg (1 tabletka) + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletka) – *p.o.* 1×dz.	empagliflozyna 25 mg (1 tabletka) + placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletka) – *p.o.* 1×dz.	placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletka) + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletka) – *p.o.* 1×dz.
Faza podwójnie zaślepiona, po upływie 12 tygodni	Zróżnicowany u poszczególnych pacjentów – do zakończenia badania*	terapia podstawowa (*background therapy*)		
		empagliflozyna 10 mg (1 tabletka) + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletka) – *p.o.* 1×dz.	empagliflozyna 25 mg (1 tabletka) + placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletka) – *p.o.* 1×dz.	placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletka) + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletka) – *p.o.* 1×dz.
		decyzja lekarza, w zależności od uzyskiwanej kontroli glikemii: możliwa modyfikacja leczenia hipoglikemizującego		

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

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

Protokół przewidywał także możliwość wcześniejszej (niż po upływie 12 tygodni) modyfikacji terapii, w postaci wdrożenia leczenia ratunkowego (*rescue therapy*), jeżeli stężenie glukozy na czczo u danego pacjenta przekroczyło poziom 240 mg/dl (13,3 mmol/l). W leczeniu ratunkowym nie było dozwolone stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT-2; w pozostałym zakresie sposób leczenia ratunkowego zależał od decyzji lekarza prowadzącego. Szczegółowo zasady wdrożenia leczenia ratunkowego w poszczególnych fazach badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zasady wdrażania leczenia ratunkowego w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*.

Etap badania	Zasady wdrażania leczenia ratunkowego *(rescue therapy)*
Ogółem	▪ Podstawowe leczenie hipoglikemizujące powinno być kontynuowane w niezmieniony sposób (o ile to możliwe) przez pierwsze 12 tygodni od randomizacji, ale dozwolone było zainicjowanie leczenia ratunkowego. ▪ Po upływie 12 tygodni zmiana leczenia, podejmowana w celu uzyskania pożądanej kontroli glikemii była dozwolona, według uznania lekarza prowadzącego, tak, aby leczenie było prowadzone według najlepszych standardów określonych w wytycznych właściwych dla danego ośrodka.
Pierwsze 12 tygodni leczenia	▪ W trakcie pierwszych 12 tygodni po randomizacji, leczenie ratunkowe z powodu hiperglikemii mogło zostać zainicjowane, jeżeli stężenie glukozy na czczo (po całonocnym okresie niespożywania pokarmów) u danego pacjenta przekroczyło poziom 240 mg/dl (13,3 mmol/l)*, w dwukrotnym pomiarze, przy czym co najmniej jeden pomiar powinien zostać wykonany w ośrodku prowadzącym badanie po całonocnym okresie niespożywania pokarmów oraz w innym dniu, niż wykonano pomiar pierwszy. ▪ Rozpoczęcie, wybór i dawkowanie leków ratunkowych należy do decyzji lekarza prowadzącego (badacza), przy czym: • leczenie ratunkowe może uwzględniać zwiększenie dawki leku stosowanego w ramach leczenia podstawowego, • jeżeli leczenie podstawowe obejmuje insulinę, za leczenie ratunkowe uznawana jest zmiana dawki insuliny o >10% całkowitej przepisanej dziennej dawki, • stosowanie w leczeniu ratunkowym innych leków z grupy inhibitorów SGLT-2 nie było dozwolone**. ▪ Wszystkie leki ratunkowe powinny być stosowane zgodnie z zatwierdzonymi w danym regionie zaleceniami (ulotką), z uwzględnieniem potencjalnych przeciwwskazań. ▪ W przypadku wystąpienia objawowej lub ciężkiej hipoglikemii, można zainicjować właściwą modyfikację leczenia hipoglikemizującego, np. w postaci zmniejszenia dawki, przerwania stosowania leczenia ratunkowego lub leczenia podstawowego, przy czym zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia ratunkowego powinno zostać rozważone w pierwszej kolejności (przed przerwaniem leczenia podstawowego).
Po upływie 12 tygodni. leczenia	▪ Po upływie 12 tygodni badacze mogli intensyfikować leczenie hipoglikemizujące, w celu uzyskania poziomu opieki zgodnej z najlepszym standardem, określonym wytycznymi właściwymi dla danego ośrodka, na podstawie stężenia glikemii na czczo (FPG) i HbA_{1C}.†

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.4 Skuteczność kliniczna

Punkty końcowe

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

Jako predefiniowane w protokole wyniki drugorzędowe oceniono również śmiertelność całkowitą (zgony, bez względu na przyczynę), częstości występowania innych zdarzeń sercowo-naczyniowych, wyniki związane z niewydolnością serca, zdarzenia mikronaczyniowe (w tym zdarzenia związane z rozwojem nefropatii i retinopatii), wskaźniki kontroli glikemii i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz bezpieczeństwo.

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

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

Tabela 17. Definicje i sposób oceny wyników w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
	Zgony i hospitalizacje
Zgon *(death from any cause)*	Zgon bez względu na przyczynę. Za przyczynę zgonu uznawano stan (chorobę), który spowodował zgon, a nie bezpośrednią przyczynę zgonu. Wszystkie informacje dostępne na temat zgonu były analizowane przez członków komisji CEC *(Clinical Events Committee),* którzy następnie orzekali o przyczynie zgonu,

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
	bazując również na własnym doświadczeniu klinicznym. W protokole wyróżniono zgony sercowo-naczyniowe (*CV death*) oraz zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (*non-CV death*).
Zgon sercowo-naczyniowy *(Cardiovascular death, CV death)*	Za przyczynę zgonu uznawano stan (chorobę), który spowodował zgon, a nie bezpośrednią przyczynę zgonu. Wszystkie informacje dostępne na temat zgonu były analizowane przez członków CEC, którzy następnie orzekali o przyczynie zgonu, bazując również na własnym doświadczeniu klinicznym. Wszystkie zgony, które nie zostały przypisane do poszczególnych kategorii zgonów sercowo-naczyniowych ani do kategorii zgonów z innych przyczyn, niż sercowo-naczyniowe, uznawano za zgony sercowo-naczyniowe. W przypadku każdego zmarłego pacjenta dostarczano, o ile było to możliwe, akt zgonu lub skrócony akt zgonu, zawierający datę i informację o okolicznościach śmierci. Jednak jeżeli akt zgonu był jedyną informacją, poza profilem pacjenta w bazie badania klinicznego, CEC mógł zadecydować o niewykorzystywaniu informacji o przyczynie zgonu z aktu zgonu, jeżeli inna etiologia śmierci była bardziej prawdopodobna. W orzekaniu o przyczynie zgonu posługiwano się następującymi definicjami: <u>Nagły zgon sercowy</u> – niespodziewany zgon pacjenta uprzednio w stanie stabilnym, z uwzględnieniem następujących zdarzeń: • natychmiastowy zgon w obecności świadków, niepoprzedzony nowymi objawami lub pogorszeniem; • zgon w obecności świadków w ciągu godziny od wystąpienia nowych objawów lub pogorszenia objawów sercowych; • zgon w obecności świadków przypisany zidentyfikowanej niemiarowości serca; • osoby, u których nie powiodła się resuscytacja po zatrzymaniu akcji serca lub osoby, u których przywrócono krążenie ale zmarły w okresie 24 godzin, przy braku identyfikacji niekardiologicznej przyczyny zgonu; • zgon, do którego doszło bez świadków i nie określono innej przyczyny, niezwiązanej z układem sercowo-naczyniowym. <u>Nagły zgon spowodowany świeżym zawałem serca (zawał serca typu 3)</u>- nagła śmierć, która wystąpiła do 14 dni po udokumentowanym świeżym zawale serca (weryfikacja na podstawie kryteriów diagnostycznych świeżego zawału serca lub wynikach autopsji wykazujących świeży zawał serca lub świeży zakrzep w tętnicy wieńcowej), przy braku definitywnych dowodów wystąpienia innej przyczyny zgonu. Jeżeli zgon poprzedził możliwość biochemicznego potwierdzenia martwicy mięśnia sercowego, orzeczenie o przyczynie zgonu powinno być oparte o obraz kliniczny lub dokumentację elektrokardiograficzną. <u>Zgon w wyniku niewydolności serca lub wstrząsu kardiogennego</u> – śmierć, której towarzyszyły kliniczne objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe pogorszenia zastoinowej niewydolności serca, przy braku dowodów innej przyczyny zgonu. Nowe objawy lub objawy pogorszenia zastoinowej niewydolności serca obejmowały którykolwiek z poniższych: • nowe lub narastające objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe niewydolności serca wymagającej rozpoczęcia lub intensyfikacji leczenia niewydolności serca lub obecne u chorego już poddawanego maksymalnie intensywnej terapii niewydolności serca; • przedmiotowe i/lub podmiotowe objawy niewydolności serca wymagające stosowania ciągłej terapii dożylnej lub podawania tlenu; • pacjent leżący, głównie z powodu objawów niewydolności serca; • obrzęk płuc wystarczający do przyspieszenia oddechu (*tachypnöe*) i dolegliwości niewystępujących w przebiegu świeżego zawału serca ani w następstwie niemiarowości serca występującej przy braku pogorszenia niewydolności serca; • wstrząs kardiogenny nie towarzyszący świeżemu zawałowi serca ani niemiarowości serca występującej przy braku pogorszenia niewydolności serca (szczegółową definicję wstrząsu kardiogennego podano w publikacji *Zinman 2015- Supplementary Appendix,* s. 21-22). <u>Zgon z w wyniku udaru mózgu, zdarzenia mózgowo-naczyniowego</u> – zgon, który wystąpił do 30 dni po udarze, spowodowany udarem lub powikłaniem udaru. <u>Zgon w wyniku innej przyczyny sercowo-naczyniowej</u> – zgon, który nastąpił w wyniku w pełni udokumentowanej przyczyny sercowo-naczyniowej, innej niż ujętej w w/w kategoriach, np. dysrytmii,

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
	zatorowości płucnej lub interwencji sercowo-naczyniowej. Także zgon spowodowany zawałem serca, który był bezpośrednim następstwem badania/procedury/operacji sercowo-naczyniowej.
Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową (*non-CV death*)	Każdy zgon, który nie został sklasyfikowany jako zgon sercowy lub zgon naczyniowy. Komisja CEC wskazywała najbardziej prawdopodobną przyczynę zgonu. Przykładowe przyczyny zgonów tej kategorii: płucne, nerkowe, związane z układem trawiennym, zakażenie (w tym posocznica), przyczyna niezakaźna (np. zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej), nowotwór złośliwy, krwotok (inny niż wewnątrzczaszkowy), wypadek lub uraz, samobójstwo, niewydolność narządowa inna niż sercowo-naczyniowa (np. niewydolność wątroby), zabieg chirurgiczny inny niż w obrębie serca lub naczyń krwionośnych.
Hospitalizacja *(all-cause hospitalisation)*	Hospitalizacja z powodu dowolnego zdarzenia niepożądanego. Punkt końcowy oceniony dodatkowo (nie był predefiniowany w protokole badania).
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	
3P-MACE (*3-Point Major Adverse Cardiovascular Event*)	Wystąpienie jednego z trzech następujących, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: • zgon sercowo-naczyniowy, • zawał serca (niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawału niemego), • udar mózgu (niezakończony zgonem). Powyższe zdarzenia zostały zdefiniowane w protokole badania, a o ich wystąpieniu bądź niewystąpieniu orzekała centralna komisja CEC, w sposób zaślepiony, na podstawie dokumentacji pacjenta.
4P-MACE (4-Point Major Adverse Cardiovascular Event)	Wystąpienie jednego z czterech następujących, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: • zgon sercowo-naczyniowy, • zawał serca (niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawału niemego), • udar mózgu (niezakończony zgonem), • hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Powyższe zdarzenia zostały zdefiniowane w protokole badania, a o ich wystąpieniu bądź niewystąpieniu orzekała centralna komisja CEC, w sposób zaślepiony, na podstawie dokumentacji pacjenta.
Zawał serca (niezakończony zgonem)	Termin „zawał serca" mógł być stosowany przy obecności dowodów martwicy mięśnia sercowego i obrazie klinicznym odpowiadającym niedokrwieniu mięśnia sercowego oraz jeżeli spełnione były kryteria definicji samoistnego zawału serca (zawał serca typu 1), zawału serca wtórnego do zwiększonego zapotrzebowania w tlen lub spadku jego podaży (zawał serca typu 2) lub zawału serca związanego z przezskórnymi interwencjami wieńcowymi lub udokumentowaną zakrzepicą w stencie (zawał serca typu 4a/4b). Szczegółowe definicje zawałów serca stosowane w badaniu podano w publikacji *Zinman 2015* (*Supplementary Appendix*, s. 22-25). Do zawałów serca nie zaliczano zawałów niemych.
Niemy zawał serca	Niemy zawał serca zdefiniowano poprzez wystąpienie określonych cech elektrokardiogramu (protokół badania, załączony do publikacji *Zinman 2015, s. 82*). Jako wystąpienie zdarzenia odnotowywano wyłącznie nowe przypadki zawału niemego (cechy zawału niemego nieobecne w wyjściowym elektrokardiogramie), u pacjentów, u których nie stwierdzono wystąpienia świeżego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, procedury angioplastyki naczyń wieńcowych ani zakrzepicy w stencie pomiędzy randomizacją a dniem wykonania pomiaru EKG. Ocena tego punktu końcowego nie była możliwa do przeprowadzenia u pacjentów, u których niemy zawał serca stwierdzono w wyjściowym elektrokardiogramie, chorych z określonymi zaburzeniami układu bodźcowo-przewodzącego, pacjentów u których nie dokonano pomiaru EKG poza pomiarem wyjściowym lub u których pomiaru dokonano jedynie po wystąpieniu świeżego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych lub zakrzepicy stentu.
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	Wystąpienie niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji można było stwierdzić pod warunkiem spełnienia każdego z poniższych kryteriów: • brak podwyższenia biochemicznych wskaźników zawału serca, zgodnie z konwencjonalnie stosowanymi badaniami lub badaniami o porównywalnej czułości diagnostycznej;

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
	• obraz kliniczny- objawy sercowe trwające ≥10 minut i uznane w końcowym rozpoznaniu za objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, przy obecności jednego z następujących: dolegliwości występujące w spoczynku (rest angina), nowy przypadek (< 2 mies.) ciężkiej dławicy piersiowej, nasilająca się dławica piersiowa; • konieczność odbycia nieplanowej wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej lub przyjęcia całonocnego; • niedokrwienie mięśnia sercowego udokumentowane wynikiem badania elektrokardiograficznego, obrazowania serca lub badania angiograficznego (szczegółowe kryteria- *Zinman 2015 - Supplementary Appendix,* s. 26). Data tego zdarzenia odpowiada dacie hospitalizacji, z uwzględnieniem całonocnego pozostawania pacjenta w szpitalnym oddziale ratunkowym lub oddziale diagnostyki bólu w klatce piersiowej.
Angioplastyka naczyń wieńcowych	Pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG; ang. Coronary Artery Bypass Grafting) lub przezskórna interwencja wieńcowa (PCI; ang. Percutaneous Coronary Intervention), np. angioplastyka lub stentowanie tętnic wieńcowych (szczegółowe definicje zdarzeń odnotowywanych jako CABG i PCI podano w publikacji *Zinman 2015 – Supplementary Appendix, s. 30*). W przypadkach, w których następstwem procedury był zawał serca (typ 4a, 4b lub 5) zdarzenie uznawano za zawał serca.
Udar mózgu	Nagłe wystąpienie nowego, przetrwałego ubytku neurologicznego, przypisanego zatorowi naczyń mózgowych lub krwotokowi mózgowemu, przy braku przyczyny innej niż naczyniowa. Wyniki badań neuroobrazowych mogły posłużyć jako wsparcie diagnozy klinicznej oraz ustaleniu, czy można wskazać ogniskowe uszkodzenie odpowiadające ostremu udarowi. Udary klasyfikowano jako niedokrwienne, krwotoczne lub o nieustalonej etiologii. Bardziej szczegółowo kryteria rozpoznania udaru mózgu oraz stosowaną w badaniu klasyfikacja udarów opisano w publikacji (*Zinman 2015 – Supplementary Appendix*, s. 30-33).
Przemijający napad niedokrwienny	Przemijający epizod dysfunkcji neurologicznej spowodowany ogniskowym niedokrwieniem mózgu, rdzenia kręgowego lub epizod niedokrwienia siatkówki, bez ostrego udaru mózgu.
Wyniki związane z niewydolnością serca	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Wystąpienie niewydolności serca wymagającej hospitalizacji można było stwierdzić pod warunkiem spełnienia każdego z poniższych kryteriów: • konieczność hospitalizacji zdefiniowana jako przyjęcie do szpitala lub c najmniej 12-godzinny pobyt w szpitalnym oddziale ratunkowym; • kliniczna manifestacja niewydolności serca (nowe wystąpienie lub pogorszenie), obejmująca co najmniej jeden z następujących: duszność, *orthopnoë*, napadowa duszność nocna, obrzęk, przypodstawne trzeszczenia, rozdęcie żył szyjnych, obecność trzeciego tonu lub rytmu cwałowego, radiologiczne dowody pogorszenia niewydolności serca; • zastosowanie dodatkowej lub intensyfikacja dotychczas stosowanej terapii – co najmniej jedno z następujących: rozpoczęcie leczenia doustnym lub dożylnym, lekiem działającym inotropowo lub obkurczającym naczynia; zwiększenie dawki doustnego lub dożylnego leku moczopędnego; rozpoczęcie mechanicznego wspomagania krążenia lub interwencja chirurgiczna (mechaniczne wspomaganie krążenia, przeszczepienie serca, stymulacja komorowa w celu poprawy czynności serca) lub zastosowanie ultrafiltracji, hemofiltracji lub dializ ukierunkowanych na leczenie niewydolności serca. Zmiany wartości wskaźników biochemicznych (np. peptydu natriuretycznego typu B) spójne z rozpoznaniem zastoinowej niewydolności serca mogły stanowić wsparcie dla diagnozy. Data tego zdarzenia odpowiada dacie hospitalizacji, z uwzględnieniem całonocnego pozostawania pacjenta w szpitalnym oddziale ratunkowym lub oddziale diagnostyki bólu w klatce piersiowej.
Niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	Zdarzenia identyfikowano na podstawie standardowego zapytania MedDRA SMQ (*narrow standardized MedDRA query*) „cardiac failure”, odwołującego się do następujących haseł: „acute pulmonary oedema”; „cardiac failure”; „cardiac failure, acute”; „cardiac failure, chronic”; „cardiac failure, congestive”; „cardiogenic shock”; „cardiopulmonary failure”; „left ventricular failure”; „pulmonary oedema”; „right ventricular failure”.

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
	Punkt końcowy nie podlegał ocenie komisji CEC.
Ciężka *(serious)* niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	Zdarzenia identyfikowano na podstawie standardowego zapytania MedDRA SMQ (*narrow standardized MedDRA query*) „cardiac failure", odwołującego się do następujących haseł: „acute pulmonary oedema"; „cardiac failure"; „cardiac failure, acute"; „cardiac failure, chronic"; „cardiac failure, congestive"; „cardiogenic shock"; „cardiopulmonary failure"; „left ventricular failure"; „pulmonary oedema"; „right ventricular failure". Stopień ciężkości był oceniany przez badacza raportującego dane zdarzenie. Punkt końcowy nie podlegał ocenie komisji CEC.
Zdarzenia mikronaczyniowe	
Zdarzenie mikronaczyniowe – złożony punkt końcowy	Pierwsze wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: • rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii, • krwotok do ciała szklistego, • ślepota związana z cukrzycą, • nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii.
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	Wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: • wystąpienie wcześniej nieobecnej makroalbuminurii, • podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2 (MDRD), • rozpoczęcie terapii nerkozastępczej, • zgon z powodu choroby nerek lub zgon sercowo-naczyniowy.
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	Wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: • wystąpienie wcześniej nieobecnej makroalbuminurii, • podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2 (MDRD), • rozpoczęcie terapii nerkozastępczej, • zgon z powodu choroby nerek.
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2, rozpoczęcie terapii nerkozastępczej lub zgon z powodu choroby nerek	Wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: • podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2, • rozpoczęcie terapii nerkozastępczej, • zgon z powodu choroby nerek.
Progresja do makroalbuminurii	Wartość wskaźnika albumina/kreatynina >300 mg/g.
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2	Podwojenie stężenia kreatyniny (tj. wzrost stężenia kreatyniny do co najmniej dwukrotności wartości wyjściowej) oceniano względem wyjściowego stężenia kreatyniny w osoczu, tj. ostatniego oznaczenia poprzedzającego pierwsze przyjęcie leku w badaniu i jednocześnie wymagane było stwierdzenie wartości eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2 (MDRD) w tej samej próbce.
Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej	Konieczność rozpoczęcia ciągłej terapii nerkozastępczej. Definicja ciągłej terapii nerkozastępczej została zawarta w PDMAP; brak dalszych szczegółów w opublikowanym protokole.
Wystąpienie albuminurii	Wartość wskaźnika albumina/kreatynina ≥ 30mg/g. Punkt końcowy oceniany wyłącznie u chorych z wyjściowo prawidłowym stężeniem albumin.
Zgon z powodu choroby nerek	Stwierdzenie wystąpienia zgonu z powodu choroby nerek wymagało spełnienia każdego z następujących kryteriów:

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny

	• eGFR < 10 w każdym pomiarze lub wystąpienie ostrej niewydolności nerek (wg szerokiego zapytania SMQ, z uwzględnieniem zespołu nerczycowego), uznane przez badania za przyczynę zgonu
	• spełnienie jednego z dwóch poniższych warunków:
	  • pacjent nie był dializowany w momencie randomizacji,
	  • był dializowany ale ostatnia dializa została wykonana ponad 14 dni przed zgonem;
	• nie stwierdzono sercowo-naczyniowej przyczyny zgonu.

Rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii	Rozpoczęcie zabiegów fotokoagulacji siatkówki oka. Definicja fotokoagulacji siatkówki została zawarta w PDMAP; brak dalszych szczegółów w opublikowanym protokole.
Krwotok do ciała szklistego	Definicja krwotoku do ciała szklistego została zawarta w PDMAP; brak dalszych szczegółów w opublikowanym protokole.
Ślepota związana z cukrzycą	Za ślepotę związaną z cukrzycą uznawano każdy zgłoszony przypadek wystąpienia ślepoty. Szczegółowa definicja została zawarta w PDMAP; brak dalszych szczegółów w opublikowanym protokole.
	Kontrola glikemii
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej	Dodanie leku hipoglikemizującego – dodanie nowego leku hipoglikemizującego stosowanego przez co najmniej 7 dni lub do momentu przerwania leczenia w badaniu. Intensyfikacja terapii hipoglikemizującej- zwiększenie dawki dotychczas stosowanego leku powyżej poziomu dawki wyjściowej (w przypadku insuliny – wzrost całkowitej przepisanej dawki dziennej o >10% u pacjentów stosujących ≥40 jednostek dziennie lub o >4 jednostki dziennie u pacjentów leczonych w dawce < 40 jednostek dziennie) przez co najmniej 7 dni lub do momentu przerwania leczenia w badaniu.
Zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1C})	Próbki krwi do oceny zawartości HbA_{1C} pobierano podczas wizyt kontrolnych, zgodnie z harmonogramem wizyt określonych w protokole badania. Krew pobierano w godzinach porannych, przed śniadaniem i przyjęciem badanych leków. Analizę próbek przeprowadzano w laboratorium centralnym.
Zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (FPG)	Próbki krwi do oceny stężenia FPG pobierano po całonocnym niespożywaniu posiłków, przed śniadaniem i przyjęciem badanych leków. Analizę próbek przeprowadzano w laboratorium centralnym.
	Kontrola masy ciała
Zmiana wagi ciała	Pomiary przeprowadzano podczas wizyt kontrolnych, zgodnie z harmonogramem wizyt określonych w protokole badania. Pomiarów dokonywano u pacjenta na czczo, po opróżnieniu pęcherza moczowego, bez obuwia i odzieży wierzchniej, bez ciężkich przedmiotów w kieszeniach, zawsze według tej samej skali pomiarowej dla danego pacjenta.
Inne mierniki otyłości i otłuszczenia ciała	Obwód talii (ang. *waist circumference;* WC)- pomiary przeprowadzano podczas wizyt kontrolnych, zgodnie z harmonogramem wizyt określonych w protokole badania. Pomiaru dokonywano przy odsłoniętym brzuchu chorego, po wydechu, bez obuwia, w pozycji stojącej, ze złączonymi stopami i luźno opuszczonymi ramionami, przy pomocy taśmy pomiarowej wykonanej z nierozciągliwego materiału. Obwód talii określano w punkcie środkowym pomiędzy najniższym żebrem a grzebieniem kości biodrowej. Wskaźnik otyłości centralnej (ang. *index of central obesity;* ICO) – obliczano jako stosunek WC do wzrostu. Odsetkowy wskaźnik zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie (ang. *estimated total body fat;* TBF) – obliczano ze wzoru YMCA: • dla mężczyzn: 100 x (-98,42 + [4,15 x WC]- [0,082 x waga])/waga • dla kobiet: 100 x (-76,76 + [4,15 x WC]- [0.082 x waga])/waga)

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
Kontrola ciśnienia tętniczego krwi	
Dodanie leku hipotensyjnego	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie badania rozpoczęto stosowanie nowego leku hipotensyjnego (nie stosowanego wyjściowo u danego pacjenta).
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi, zmiana rytmu serca	Pomiar podczas wizyt kontrolnych, zgodnie z harmonogramem wizyt określonych w protokole badania. Pomiaru dokonywano u pacjenta pozostającego w spoczynku przez co najmniej 2 minuty, w pozycji siedzącej. Pomiaru ciśnienia krwi każdorazowo dokonywano trzykrotnie, a do formularza wyników wpisywano średnią wartość z trzech pomiarów.
Kontrola stężenia lipidów	
Dodanie leku hipolipemizującego	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie badania rozpoczęto stosowanie nowego leku hipolipemizującego (nie stosowanego wyjściowo u danego pacjenta).
Zmiana stężenia cholesterolu we krwi - LDL i HDL	Stężenia lipidów podlegały okresowemu oznaczaniu w ramach monitorowania bezpieczeństwa terapii (*safety laboratory parameters*). Próbki do analizy pobierano po nocy, w czasie której pacjent nie przyjmował pokarmów i płynów przez co najmniej 10 godzin, na czczo, przed przyjęciem leków stosowanych w badaniu. Analizę próbek wykonywało laboratorium centralne.
Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej	
Dodanie leku przeciwzakrzepowego	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie badania rozpoczęto stosowanie nowego leku przeciwzakrzepowego (nie stosowanego wyjściowo u danego pacjenta).
Utrzymanie czynności nerek	
Zmiana wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR)	Zmianę czynności nerek w czasie analizowano na podstawie zmian wartości eGFR (CKD-EPI), względem poziomu wyjściowego oraz w podziale na 3 okresy: (1) od pomiaru wyjściowego do 4. tygodnia badania; (2) od 4. do ostatniego tygodnia leczenia; (3) od ostatniego dnia leczenia do ukończenia obserwacji w badaniu (faza bez przyjmowania badanego leku).
Zmiana stężenia kwasu moczowego	Stężenie kwasu moczowego podlegał okresowemu oznaczaniu w ramach monitorowania bezpieczeństwa terapii (*safety laboratory parameters*). Próbki do analizy pobierano po nocy, w czasie której pacjent nie przyjmował pokarmów i płynów przez co najmniej 10 godzin, na czczo, przed przyjęciem leków stosowanych w badaniu. Analizę próbek wykonywało laboratorium centralne.

CEC - *Clinical Events Committee*; **CKD-EPI** – równanie CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)*; **eGFR** – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*); **FPG** – stężenie glukozy na czczo (ang. *Fasing Plasma Glucose*); **HDL** - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *High Density Lipoprotein*); **MDRD -** równanie MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease study equation*); **LDL** – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein*); **PDMAP** - *Project Data Management and Analysis Plan;* **SMQ** - *Standardized MedDRA Query.*

Główną (*primary*) analizą w badaniu była analiza różnic pomiędzy łączną grupą chorych leczoną empagliflozyną (EMPA) a grupą kontrolną (STD+PBO) w populacji mITT – analiza ta objęła większość punktów końcowych ocenianych w badaniu. W predefiniowanej protokołem subpopulacji chorych wyróżnionych względem wcześniejszego leczenia insuliną oceniono częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego 3P-MACE, zgonu sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego oraz nowego rozpoznania lub pogorszenia nefropatii. Analizy dodatkowe z podziałem na grupy leczone empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg przeprowadzono dla większości wyników sercowo-naczyniowych oraz związanych z niewydolnością serca, a także dla ogółu zgonów i hospitalizacji – z uwagi na zakres wniosku refundacyjnego, w niniejszej analizie przedstawiono dodatkowo wyniki oceny dawki 10 mg, natomiast

wyniki dla dawki 25 mg nie były prezentowane. Dodatkowo, wyróżniano również wyniki w podgrupach specjalnego zainteresowania – zbliżonych do populacji, o którą poszerzy się zakres refundacji, a więc podgrup wyróżnionych ze względu na rodzaj leczenia towarzyszącego (w szczególności, chorzy leczeni insuliną, a także chorzy otrzymujący przynajmniej 1 leczenie hipoglikemizujące) czy wyjściową zawartość HbA1c (w szczególności podgrupa z wyjściową zawartością HbA1c < 8%, obecnie nie kwalifikująca się do refundacji). Szczegółowe zestawienie punktów końcowych ocenionych w populacji mITT, w subpopulacji specjalnego zainteresowania oraz w podgrupie otrzymującej dawkę 10 mg przedstawia tabela poniżej. W zestawieniu wskazano także źródło (publikacja, doniesienie konferencyjne lub CTR), z którego zaczerpnięto dane do analizy własnej.

Tabela 18. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* w wyodrębnieniem analiz: głównej (mITT), oraz w podgrupach będących przedmiotem zainteresowania.

Punkt końcowy	EMPA vs STD+PBO populacja mITT	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na leczenie towarzyszące	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na HbA1c	EMPA-10 Vs STD+PBO	Źródła
Zgony i hospitalizacje					
Zgon (śmiertelność całkowita)	+	+	-	+	*Zinman 2015, Inzucchi 2020, Jurišić-Eržen 2016$, CTR McGuire 2020*
Zgon sercowo-naczyniowy	+	+†	+	+	*Zinman 2015, Zinman 2017, Inzucchi 2018, Inzucchi 2020, CTR McGuire 2020, Inzucchi 2018*
Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową	+	-	-	-	*Fitchett 2016a$*
Hospitalizacja (bez względu na przyczynę)†	+	-	-	+	*Fitchett 2016*
Zdarzenia sercowo-naczyniowe					
I-rzędowy punkt końcowy: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	+	+	+	+	*Zinman 2015, McGuire 2020,* CTR
Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon	+	+	+	+	*Zinman 2015, McGuire 2020,* CTR

Punkt końcowy	EMPA vs STD+PBO populacja mITT	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na leczenie towarzyszące	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na HbA1c	EMPA-10 Vs STD+PBO	Źródła
sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)					
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	+	+	-	+	*Zinman 2015*, *McGuire 2020,* CTR
Zawał serca niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawałów niemych	+	-	-	+	*Zinman 2015*
Niemy zawał serca	+	-	-	+	*Zinman 2015*
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	+	-	-	+	*Zinman 2015, McGuire 2020*
Angioplastyka naczyń wieńcowych	+	-	-	+	*Zinman 2015, McGuire 2020*
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	+	+	-	+	*Zinman 2015*, *Zinman 2017, McGuire 2020,* CTR
Udar mózgu niezakończony zgonem	+	-	-	+	*Zinman 2015, Zinman 2017*
Przemijający napad niedokrwienny	+	-	-	+	*Zinman 2015, Zinman 2017, McGuire 2020*
Wyniki związane z niewydolnością serca					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	+	+	-	+	*Zinman 2015, Fitchett 2016, CTR*
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	+	-	+	+	*Fitchett 2016, Inzucchi 2018*
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	+	+	+	+	*Zinman 2015, Fitchett 2016, Inzucchi 2018, Jurišić-Eržen 2016$, CTR*
Niewydolność serca	+	-	-	+	*Fitchett 2016*
Ciężka niewydolność serca	+	-	-	+	*Fitchett 2016*
Rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych	+†	-	-	-	*Fitchett 2016*

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA vs STD+PBO populacja mITT	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na leczenie towarzyszące	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na HbA1c	EMPA-10 Vs STD+PBO	Źródła
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych	+†	-	-	-	*Fitchett 2016*
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy lub rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych	+†	-	-	-	*Fitchett 2016*
Zdarzenia mikronaczyniowe					
Zdarzenie mikronaczyniowe (MV) – złożony punkt końcowy	+	-	-	-	*Wanner 2016*
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	+	-	-	+	*Wanner 2016*
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	+	+	-	+	*Wanner 2016*, CTR
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2, rozpoczęcie terapii nerkozastępczej lub zgon z powodu choroby nerek	+†	-	-	-	*Wanner 2016*
Progresja do makroalbuminurii	+	-	-	-	*Wanner 2016*
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2	+	-	-	-	*Wanner 2016*
Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej	+	-	-	-	*Wanner 2016*
Wystąpienie albuminurii	+	-	-	-	*Wanner 2016*
Zgon z powodu choroby nerek	+	-	-	-	*Wanner 2016*
Rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii	+	-	-	-	*Wanner 2016*
Krwotok do ciała szklistego	+	-	-	-	*Wanner 2016*

Punkt końcowy	EMPA vs STD+PBO populacja mITT	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na leczenie towarzyszące	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na HbA1c	EMPA-10 Vs STD+PBO	Źródła
Ślepota związana z cukrzycą	+	-	-	-	*Wanner 2016*
Kontrola glikemii					
Dodanie leku hipoglikemizującego (w pełnym okresie obserwacji)	+	-	-	-	*Zinman 2015*
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej (w fazie leczenia)	+	-	-	+	*Schernthaner 2016$, Schernthaner 2016a$*
Zmiana zawartości HbA1C	+**	-	-	+	*Jurišić-Eržen 2016$, Jurišić-Eržen 2016a$, Zinman 2015, Schernthaner 2016$, Schernthaner 2016a$*
Zmiana stężenia FPG	-	-	-	+	*Schernthaner 2016$, Schernthaner 2016a$*
Kontrola masy ciała					
Zmiana masy ciała	-	-	-	+	*Zinman 2015, Jurišić-Eržen 2016$, Jurišić-Eržen 2016a$, Schernthaner 2016$, Schernthaner 2016a$, Neeland 2016[b]*
Inne mierniki otyłości i otłuszczenia ciała	-	-	-	+	*Zinman 2015, Neeland 2016$*
Kontrola ciśnienia tętniczego krwi					
Dodanie leku hipotensyjnego	+	-	-	-	*Zinman 2015*
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi	-	-	-	+*	*Zinman 2015, CTR*
Zmiana częstości rytmu serca	-	-	-	+*	*Zinman 2015, CTR*
Kontrola stężenia lipidów					
Dodanie leku hipolipemizującego	+	-	-	-	*Zinman 2015*
Zmiana stężenia cholesterolu we krwi	-	-	-	+*	*Zinman 2015, CTR*

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA vs STD+PBO populacja mITT	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na leczenie towarzyszące	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na HbA1c	EMPA-10 Vs STD+PBO	Źródła
Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej					
Dodanie leku przeciwzakrzepowego	+	-	-	-	*Zinman 2015*
Utrzymanie czynności nerek					
Zmiana wartości eGFR	-	-	-	+	*Wanner 2016*
Zmiana stężenia kwasu moczowego	-	-	-	+*	*Zinman 2015*

CTR – raport końcowy z badania klinicznego (ang. *Clinical Trial Report*), dane niepublikowane;
* wyniki przedstawione wyłącznie w postaci graficznej (wykres), brak dokładnych danych liczbowych ;
** brak testu istotności statystycznej różnicy międzygrupowej (i brak możliwości jej przeprowadzenia z powodu braku miar rozrzutu);
† analiza dodatkowa, nie zdefiniowana w protokole badania *(post-hoc);*
$ doniesienie konferencyjne.

Czas leczenia i obserwacji

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

Tabela 19. Przeciętny okres leczenia i obserwacji w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*.

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

W momencie analizy wyników (*Zinman 2015*) mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 roku (w tym mediana czasu leczenia: 2,6 lat); okres leczenia i obserwacji był zbliżony w grupach EMPA i STD+PBO. Badanie *EMPA-REG OUTCOME* zostało, zgodnie z protokołem, ukończone po wystąpieniu liczby zdarzeń

wystarczającej do przeprowadzenia analizy statystycznej z wysoką mocą, co oznacza, że okres obserwacji był wystarczający do przeprowadzenia ostatecznej oceny efektywności klinicznej terapii.

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

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

Prezentacja wyników w analizie własnej

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

- EMPA vs STD+PBO
    - wyniki w populacji mITT
    - wyniki w subpopulacji chorych w podziale na wyjściowe wartości HbA1c
    - wyniki w subpopulacji chorych w podziale na leczenie towarzyszące
- EMPA-10 vs STD+PBO
    - wyniki w populacji mITT
    - wyniki w subpopulacji chorych w podziale na wyjściowe wartości HbA1c
    - wyniki w subpopulacji chorych w podziale na leczenie towarzyszące

Uwzględnienie danego porównania lub zbioru danych było uwarunkowane dostępnością poszukiwanych wyników w źródłach włączonych do przeglądu systematycznego. W pierwszej kolejności, poszukiwano danych dla populacji mITT oraz podgrup specjalnego zainteresowania w opublikowanych materiałach (publikacjach dotyczących badania oraz załącznikach do nich). W przypadku braku takich informacji, poszukiwano brakujących danych w dostępnych abstraktach z doniesień konferencyjnych dotyczących uwzględnionego badania. W ostateczności, gdy inne źródła danych nie były dostępne,

korzystano z pełnego raportu odnośnie badania (CTR) dostarczonego przez producenta leku – z uwagi na obszerną ilość danych w tym opracowaniu, prezentowano tylko najważniejsze wyniki.

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

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

- analizy w wyodrębnionych podgrupach na podstawie charakterystyk wyjściowych (poza wspomnianymi wcześniej subpopulacjami wyodrębnionymi ze względu na leczenie insuliną), przeprowadzonej przez autorów badania,
- analizy wrażliwości przeprowadzonej przez autorów badania, uwzględniającej różnie zdefiniowaną populację docelową (w odróżnieniu od mITT, dla której wykonywano główną analizę).

Badanie *EMPA-REG OUTCOME* zaprojektowano w sposób umożliwiający z odpowiednią mocą statystyczną ocenić zakładane punkty końcowe wśród chorych leczonych empagliflozyną – bez względu na dawkowanie. Przedstawione dodatkowe analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na dawkę empagliflozyny miały charakter eksploracyjny i z uwagi na fakt, że liczebności tych podgrup były około dwukrotnie mniejszej niż cała oceniana grupa często obserwowano w ramach ich oceny utratę istotności statystycznej efektu – niemniej jednak, wyniki tych podgrup wskazywały na podobny kierunek i wielkość efektu, a utrata istotności wynikała jedynie z obniżenia liczebności ocenianej grupy i w konsekwencji utratę mocy statystycznej. W związku z tym, wyniki w podgrupie chorych otrzymujących dawkę 10 mg należy traktować jedynie w kontekście zgodności z wynikami analizy niezależnie od dawki.

5.4.1 Zgon (śmiertelność całkowita)

W opublikowanej analizie śmiertelności w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* uwzględniano wszystkie zgony, jakie wystąpiły w całym okresie leczenia i obserwacji, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita). Wyniki zostały wyrażone w wartości hazardu względnego (HR) i bezwzględnej różnicy częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (*Rate difference*) w analizie EMPA vs STD+PBO oraz jako HR w analizach z rozbiciem na dawki empagliflozyny (EMPA-10 vs STD+PBO). Ponadto wyniki analizy śmiertelności przeprowadzone z wyodrębnieniem subpopulacji pacjentów stosujących wcześniej insulinę,

metforminę i pochodne sulfonylomocznika zidentyfikowano w publikacji pełnotekstowej *Inzucchi 2020*, doniesieniach konferencyjnych (abstrakt konferencyjny *Jurišić-Eržen 2016*) oraz CTR.

5.4.1.1 EMPA vs STD+PBO

5.4.1.1.1 Wyniki w populacji mITT

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

Tabela 20. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

pt-y – liczba osobolat (ang. *patient-year*);
† wartość obliczona przez autorów badania, przy założeniu rozkładu wykładniczego;
‡ różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (n/1000 osobolat), ang. *incidence rate difference*.

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

5.4.1.1.2 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

Wyniki analizy śmiertelności (zgony, bez względu na przyczynę) przeprowadzonej w podziale na wcześniejsze leczenie, w tym subpopulacji chorych leczonych uprzednio insuliną przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA vs STD+PBO (Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
Subpopulacja: pacjenci leczeni metforminą					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	3459	176 (5,1)	1734	115 (6,6)	**0,78 (0,61; 0,98)**
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni metforminą					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	1288	93 (7,6)	599	79 (13,2)	**0,54 (0,40; 0,72)**
Subpopulacja: pacjenci leczeni pochodnymi sulfonylomocznika					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	2014	102 (5,1)	992	76 (7,7)	**0,66 (0,49; 0,88)**
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni pochodnymi sulfonylomocznika					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	2673	167 (6,2)	1341	118 (8,8)	**0,70 (0,55; 0,89)**

^ dane niepublikowane (CTR).

[redacted]

Wyniki oceny śmiertelności całkowitej przeprowadzone w subpopulacji pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej metforminą były zbliżone i wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego zdarzenia podczas leczenia empagliflozyną w porównaniu z leczeniem standardowym, odpowiednio: HR = 0,78 (95% CI: 0,61; 0,98) i HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,72). Zmniejszenie ryzyka wystąpienia analizowanego zdarzenia w subpopulacji chorych uprzednio nieleczonej metforminą było niższe

niż w populacji mITT i subpopulacji chorych nieleczonych tą substancją (46% vs 32% vs 22%). Interakcja pomiędzy stosowanym leczeniem a stosowaniem metforminy nie była istotna statystycznie (p = 0,06).

W odniesieniu do analizy przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów leczonych i nieleczonych pochodnymi sulfonylomocznika były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji mITT – zastosowanie empagliflozyny w rozpatrywanej subpopulacji związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego; wartości HR wyniosły odpowiednio HR = 0,66 (95% CI: 0,49; 0,88) i HR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,89). Efekt zmniejszenia ryzyka zgonu, związany z zastosowaniem empagliflozyny był liczbowo wyższy w subpopulacji chorych leczonych pochodnymi sulfonylomocznika niż w populacji mITT i subpopulacji chorych nieleczonych pochodnymi sulfonylomocznika (34% vs 32% vs 30%). Interakcja pomiędzy stosowanym leczeniem a stosowaniem metforminy nie była istotna statystycznie (p = 0,73).

5.4.1.2 EMPA-10 vs STD+PBO

5.4.1.2.1 Wyniki w populacji mITT

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

Tabela 22. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

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

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

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

5.4.1.2.2 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

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

Tabela 23. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI)[£]
	N	n (%)[£]	N	n (%)[£]	
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

[£] dane niepublikowane (CTR)

[redacted]

5.4.2 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Ocena wpływu empagliflozyny na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych była głównym celem badania *EMPA-REG OUTCOME* i została przeprowadzona dla porównania wyników uzyskanych w łącznej grupie

pacjentów leczonych empagliflozyną względem grupy kontrolnej (analiza główna) w populacji mITT, w predefiniowanych subpopulacjach – z uwzględnieniem chorych leczonych insuliną.

W populacji mITT przeprowadzono ocenę złożonych punktów końcowych, stanowiących pierwszo- i podstawowy drugorzędowy punkt końcowy badania, tj. wystąpienie jednego z trzech poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych – zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu (3P-MACE); wystąpienie jednego z czterech poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych - zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, udaru mózgu lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; a także występowanie poszczególnych zdarzeń analizowanych odrębnie: zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca (zawałów śmiertelnych i niezakończonych zgonem, zawałów niezakończonych zgonem oraz zawałów niemych), hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, konieczności przeprowadzenia zabiegu angioplastyki naczyń wieńcowych, udaru mózgu (udarów śmiertelnych i niezakończonych zgonem i udarów mózgu niezakończonych zgonem) oraz przemijających napadów niedokrwiennych. W subpopulacjach chorych wyróżnianych z uwagi na wcześniejsze leczenie oceniano: wśród pacjentów leczonych insuliną – wynik pierwszorzędowy (3P-MACE), podstawowy wynik drugorzędowy (4P-MACE), zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca i udar mózgu; wśród pacjentów leczonych wcześniej metforminą lub pochodnymi sulfonylomocznika – wynik pierwszorzędowy (3P-MACE), podstawowy wynik drugorzędowy (4P-MACE). W subpopulacjach chorych wyróżnionych z uwagi na wyjściowe wartości HbA1c oceniano z kolei wynik pierwszorzędowy (3P-MACE) i podstawowy wynik drugorzędowy (4P-MACE) [pacjenci z wyjściowym HbA_{1c} <8,5% i ≥8,5%] oraz zgon sercowo-naczyniowy (pacjenci z wyjściowym HbA_{1c} <7%, 7-8%, 8-9% i ≥9%). Dane dotyczące subpopulacji chorych nieleczonych insuliną zostały uzupełnione na podstawie CTR.

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

5.4.2.1 EMPA vs STD+PBO

5.4.2.1.1 Wyniki w populacji mITT

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

Tabela 24. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		HR (95% CI), p^	IRD‡ (95% CI)
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y		
Pierwszorzędowy i podstawowy drugorzędowy punkt końcowy badania						
I-rzędowy punkt końcowy: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)$	490 (10,5)	37,4	282 (12,1)	43,9	**0,86 (0,74; 0,99)•; *non-inferiority*: p < 0,001 *superiority:* p = 0,04**	**-6,5 (-12,6;-0,4) p = 0,04**
Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)$	599 (12,8)	46,4	333 (14,3)	52,5	**0,89 (0,78; 1,01); *non-inferiority*: p < 0,001** *superiority:* p = 0,08	-6,1* (bd.)
Inne punkty końcowe ocenione w kategorii wyników sercowo-naczyniowych						
Zgon sercowo-naczyniowy3P,4P	172 (3,7)	12,4	137 (5,9)	20,2	**0,62 (0,49; 0,77) p < 0,001**	**-7,7 (-11,6;-3,9) p < 0,001**
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	223 (4,8)	16,8	126 (5,4)	19,3	0,87 (0,70; 1,09) p = 0,23	-2,5* (bd.)
Zawał serca niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawałów niemych3P,4P	213 (4,5)	16,0	121 (5,2)	18,5	0,87 (0,70; 1,09) p = 0,22	-2,5* (bd.)
Niemy zawał serca†	38 (1,6)	7,0	15 (1,2)	5,4	1,28 (0,70; 2,33) p = 0,42	1,6* (bd.)
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej4P	133 (2,8)	10,0	66 (2,8)	10,0	0,99 (0,74; 1,34) p = 0,97	0,0* (bd.)
Angioplastyka naczyń wieńcowych	329 (7,0)	25,1	186 (8,0)	29,1	0,86 (0,72; 1,04) p = 0,11	-4,0* (bd.)
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	164 (3,5)	12,3	69 (3,0)	10,5	1,18 (0,89; 1,56) p = 0,26	1,8* (bd.)
Udar mózgu niezakończony zgonem3P,4P	150 (3,2)	11,2	60 (2,6)	9,1	1,24 (0,92; 1,67) p = 0,16	2,1* (bd.)
Przemijający napad niedokrwienny	39 (0,8)	2,9	23 (1,0)	3,5	0,85 (0,51; 1,42) p = 0,54	-0,6* (bd.)

pt-y – liczba osobolat (ang. *patient-year*);
* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;
‡ różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (n/1000 osobolat), ang. *incidence rate difference*;
^ wynik testu jednostronnego dla hipotez *non-inferiority* i obustronnego dla hipotez *superiority;*
$ hipotezy testowane hierarchicznie, w kolejności: non-inferiority w I-rzędowym punkcie końcowym (3P-MACE) -> non-inferiority w podstawowym II-rzędowym punkcie końcowym (4P-MACE) -> superiority w I-rzędowym punkcie końcowym (3P-MACE) -> superiority w podstawowym II-rzędowym punkcie końcowym (4P-MACE); każda kolejna hipoteza mogła zostać poddana testowi pod warunkiem uzyskania przyjętego poziomu istotności w teście hipotezy poprzedzającej;
• 95,02% CI;
† częstość występowania niemego zawału serca zbadano w subpopulacji 2378 pacjentów w grupie EPA i 1211 pacjentów w grupie STD+PBO (oceny tego punktu końcowego nie wykonywano u pacjentów, u których niemy zawał serca stwierdzono w wyjściowym elektrokardiogramie, z określonymi zaburzeniami układu bodźcowo-przewodzącego, u których nie dokonano pomiaru EKG poza pomiarem wyjściowym,

oraz u których pomiaru dokonano jedynie po wystąpieniu świeżego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych lub zakrzepicy stentu);
[3P] składowa złożonego punktu końcowego 3P-MACE;
[4P] składowa złożonego punktu końcowego 4P-MACE.

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

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

empagliflozyna nie była przyczyną wzrostu częstości występowania udarów w porównaniu do grupy stosującej leczenia standardowe.

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

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

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

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

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

Zgon sercowo-naczyniowy: kategorie	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)
Udar mózgu	16 (0,3)	11 (0,5)
Wstrząs kardiogenny	3 (0,1)	3 (0,1)
Inny zgon sercowo-naczyniowy	74 (1,6)	55 (2,4)

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

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

5.4.2.1.2 Wyniki w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej

Dostępne są również dane dotyczące częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w łącznej grupie pacjentów leczonych empagliflozyną oraz w grupie kontrolnej w podziale na wyjściowe wartości HbA_{1c}, które przedstawiono w publikacji pełnotekstowej *Inzucchi 2018* oraz w CTR. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA_{1c} 7-8%					
Zgon sercowo-naczyniowy	2042	75 (3,7)	1029	63 (6,1)	**0,59 (0,42; 0,83)**
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA_{1c} <7%					
Zgon sercowo-naczyniowy	297	7 (2,4)	127	10 (7,9)	**0,30 (0,12; 0,80)**

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA_{1c} 8-9%					
Zgon sercowo-naczyniowy	1534	56 (3,7)	795	43 (5,4)	**0,67 (0,45; 0,99)**
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA_{1c} ≥9%					
Zgon sercowo-naczyniowy	812	34 (4,2)	382	21 (5,5)	0,76 (0,44; 1,31)

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;
£ dane niepublikowane (CTR).

Wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji z wyjściową wartością HbA_{1c} 7-8% wskazują, że zastosowanie empagliflozyny w rozpatrywanej subpopulacji związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego; HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,83). Zmniejszenie ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego w subpopulacji chorych wyjściową wartością HbA_{1c} 7-8% było wyższe niż w populacji mITT (41% vs 38%).

Istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego odnotowano również wśród pacjentów z subpopulacji z wyjściowym HbA_{1c} <7% i 8-9%, odpowiednio HR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,80) i HR = 0,67 (95% CI: 0,45; 0,99). Dla subpopulacji z wyjściowym HbA_{1c} ≥9% również odnotowano zmniejszenie odsetka pacjentów, u których odnotowano zgon sercowo-naczyniowy w trakcie leczenia EMPA vs STD-PBO, 4,2% vs 5,5%, jednak różnice te nie były znamienne; HR = 0,76 (95% CI: 0,44; 1,31).

Interakcja pomiędzy stosowanym leczeniem a wyjściowymi wartościami HbA_{1c} nie była istotna statystycznie (p = 0,410).

[redacted]

5.4.2.1.3 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

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

Tabela 27. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Subpopulacja: pacjenci leczeni pochodnymi sulfonylomocznika					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	2014	229 (11,4)	992	131 (13,2)	0,85 (0,69; 1,06) p = 0,1431
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni pochodnymi sulfonylomocznika					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	2673	370 (13,8)	1341	202 (15,1)	0,91 (0,77; 1,08) p = 0,2883

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;
£ dane niepublikowane (CTR).

[redacted]

Względne ryzyko wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE, zdarzenia 4P-MACE, zawału serca i udaru mózgu u chorych leczonych empagliflozyną, w porównaniu do pacjentów leczonych wyłącznie standardowo nie były istotne statystycznie. [redacted]

[redacted] Dla pozostałych subpopulacji (leczonych uprzednio metforminą oraz leczonych i nieleczonych pochodnymi sulfonylomocznika) również odnotowano niższą częstość występowania tych zdarzeń w grupach EMPA vs STD-PBO. Interakcja dla stosowania metforminy i pochodnych sulfonylomocznika nie była istotna statystycznie, odpowiednio p = 0,14 i p = 0,83.

5.4.2.2 EMPA-10 vs STD+PBO

5.4.2.2.1 Wyniki w populacji mITT

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

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

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

Punkt końcowy	EMPA-10 N = 2345 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	HR (95% CI)
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	85 (3,6)	69 (3,0)	1,22 (0,89; 1,68), p = 0,21
Udar mózgu niezakończony zgonem[3P,4P]	77 (3,3)	60 (2,6)	1,27 (0,91; 1,79), p = 0,16
Przemijający napad niedokrwienny	19 (0,8)	23 (1,0)	0,83 (0,45; 1,53), p = 0,56

† częstość występowania niemego zawału serca zbadano w subpopulacji 1211 pacjentów w grupie STD+PBO i 1174 pacjentów w grupie EMPA-10;
[3P] składowa złożonego punktu końcowego 3P-MACE;
[4P] składowa złożonego punktu końcowego 4P-MACE.

Wyniki analizy ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przeprowadzonej z wyodrębnieniem grupy chorych leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg były spójne z wynikiem głównego porównania, przeprowadzonego dla łącznej grupy leczonej empagliflozyną. W grupie leczonej empagliflozyną 10 mg obserwowano niższe ryzyko wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE, poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE, zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca (z wyłączeniem zawału niemego), zawału serca niezakończonego zgonem (z wyłączeniem zawału niemego), angioplastyki naczyń wieńcowych oraz przemijającego napadu niedokrwiennego. Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej występowała ze zbliżoną częstością w obu grupach badania, a zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzenia u chorych leczonych empagliflozyną odnotowano w odniesieniu do niemych zawałów serca, udarów mózgu oraz udarów mózgu niezakończonych zgonem.

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

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

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

Zgon sercowo-naczyniowy: kategorie	EMPA-10 N = 2345 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)
Wstrząs kardiogenny	1 (< 0,1)	3 (0,1)
Inny zgon sercowo-naczyniowy	37 (1,6)	55 (2,4)

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

5.4.2.2.2 Wyniki w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej

Dostępne są również dane dotyczące częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg oraz w grupie kontrolnej w podziale na wyjściowe wartości HbA1c, które przedstawiono w CTR. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
[redacted]					

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;
£ dane niepublikowane (CTR).

[redacted]

5.4.2.2.3 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

Ocenę ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych dla dawki EMPA 10 mg, w podziale na wcześniejsze leczenie, z wyodrębnieniem subpopulacji chorych, którzy przed włączeniem do badania byli leczeni insuliną, przeprowadzono dla pięciu punktów końcowych: 3P-MACE, 4P-MACE, zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca i udaru mózgu. Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano dane zdarzenie oraz wyniki analizy porównawczej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI)£
	N	n (%)£	N	n (%)£	
[redacted]					

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI)£
	N	n (%)£	N	n (%)£	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI)[£]
	N	n (%)[£]	N	n (%)[£]	
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;
[£] dane niepublikowane (CTR).

[redacted]

5.4.2.3 Wyniki analizy w wyodrębnionych podgrupach chorych

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

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

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

Tabela 32. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – pełna analiza subpopulacji dla punktu końcowego 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
Wszyscy pacjenci (mITT)	4687	490 (10,5)	2333	282 (12,1)	**0,86 (0,74; 0,99)**
Wiek (p = 0,01)					
< 65 lat	2596	251 (9,7)	1297	121 (9,3)	1,04 (0,84; 1,29)
≥65 lat	2091	239 (11,4)	1036	161 (15,5)	**0,71 (0,59; 0,87)**
Płeć (p = 0,81)					
Mężczyźni	3336	367 (11)	1680	212 (12,6)	0,87 (0,73; 1,02)
Kobiety	1351	123 (9,1)	653	70 (10,7)	0,83 (0,62; 1,11)
Rasa (p = 0,09)					
Biała	3403	366 (10,8)	1678	205 (12,2)	0,88 (0,74; 1,04)
Azjatycka	1006	79 (7,9)	511	58 (11,4)	**0,68 (0,48; 0,95)**
Czarna/Afroamerykanie	237	39 (16,5)	120	14 (11,7)	1,48 (0,80; 2,72)

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

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

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
Nie	241	21 (8,7)	112	11 (9,8)	0,94 (0,45; 1,95)
Tak	4446	469 (10,5)	2221	271 (12,2)	**0,85 (0,73; 0,99)**
Stosowane leki hipotensyjne: ACEi/ARBs (p = 0,49)					
Nie	889	91 (10,2)	465	61 (13,1)	0,77 (0,56; 1,07)
Tak	3798	399 (10,5)	1868	221 (11,8)	0,88 (0,75; 1,04)
Stosowane leki hipotensyjne: antagonista wapnia (p = 0,71)					
Nie	3158	321 (10,2)	1545	179 (11,6)	0,87 (0,73; 1,05)
Tak	1529	169 (11,1)	788	103 (13,1)	0,83 (0,65; 1,06)
Stosowane leki hipotensyjne: lek beta-adrenolityczny (p = 0,61)					
Nie	1631	159 (9,7)	835	90 (10,8)	0,90 (0,70; 1,17)
Tak	3056	331 (10,8)	1498	192 (12,8)	0,83 (0,70; 1,00)
Stosowane leki hipotensyjne: lek moczopędny (p = 0,72)					
Nie	2640	228 (8,6)	1345	138 (10,3)	0,83 (0,67; 1,02)
Tak	2047	262 (12,8)	988	144 (14,6)	0,88 (0,71; 1,07)
Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (p = 0,66)					
Nie	811	88 (10,9)	406	53 (13,1)	0,80 (0,57; 1,12)
Tak	3876	402 (10,4)	1927	229 (11,9)	0,87 (0,74; 1,02)

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji.

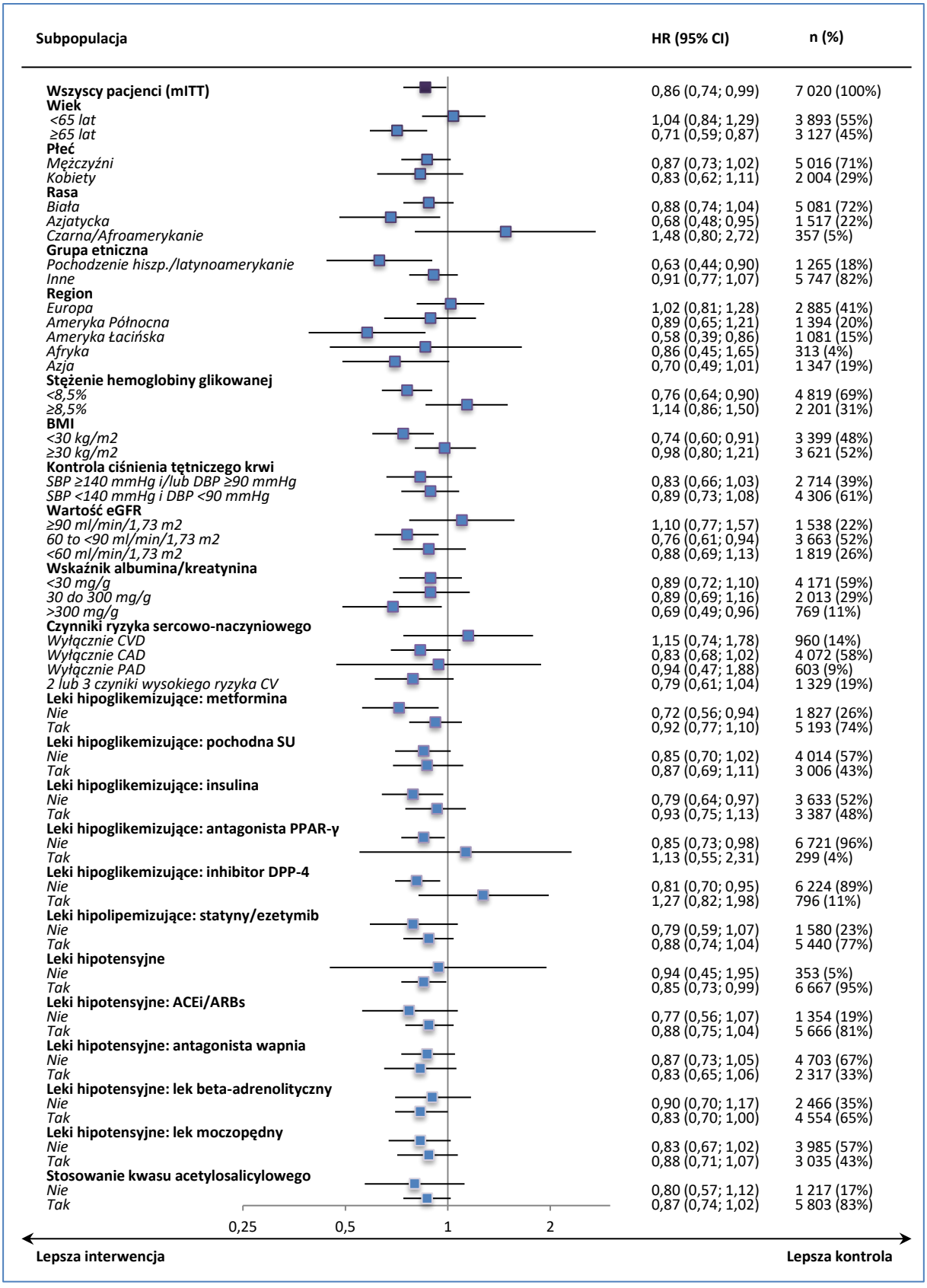
Planowa analiza podgrup w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego 3P-MACE wykazała spójność kierunku efektu empagliflozyny w rozpatrywanych subpopulacjach z wynikiem uzyskanym w populacji mITT (tj. zmniejszenie ryzyka 3P-MACE u leczonych empagliflozyną) w zakresie większości badanych charakterystyk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

Odwrócenie kierunku efektu empagliflozyny (zwiększenie ryzyka 3P-MACE u leczonych empagliflozyną), obserwowano z następującymi wyjściowymi charakterystykami pacjentów: wiek < 65 r.ż., rasa czarna, region Europa, zawartość HbA1C ≥ 8,5%, wartość eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2, obciążenie wysokim

ryzykiem sercowo-naczyniowym wyłącznie ze względu na chorobę naczyń mózgowych, stosowanie leku z grupy antagonistów PPAR-γ oraz stosowanie inhibitora DPP-4. W przypadku żadnej z rozpatrywanych subpopulacji zwiększenie ryzyka 3P-MACE nie było istotne statystycznie. Istotność statystyczną interakcji czynników testowanego leczenia i charakterystyki wyjściowej stwierdzono wyłącznie w odniesieniu do wieku (< / ≥ 65 r.ż.; p = 0,01) i zawartości HbA_{1C} (< / ≥ 8,5%; p = 0,01).

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

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



Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Tabela 33. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – pełna analiza subpopulacji dla punktu końcowego zgon sercowo-naczyniowy; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

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

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
Stosowane leki hipoglikemizujące: pochodna sulfonylomocznika (p = 0,85)					
Nie	2673	105 (3,9)	1341	86 (6,4)	**0,61 (0,46; 0,81)**
Tak	2014	67 (3,3)	992	51 (5,1)	**0,64 (0,44; 0,92)**
Stosowane leki hipoglikemizujące: insulina (p = 0,92)					
Nie	2435	79 (3,2)	1198	63 (5,3)	**0,61 (0,44; 0,85)**
Tak	2252	93 (4,1)	1135	74 (6,5)	**0,63 (0,46; 0,85)**
Stosowane leki hipoglikemizujące: antagonista PPAR-γ (p = n.d.†)					
Nie	4489	165 (3,7)	2232	131 (5,9)	n.d.†
Tak	198	7 (3,5)	101	6 (5,9)	n.d.†
Stosowane leki hipoglikemizujące: inhibitor DPP-4 (p = 0,11)					
Nie	4158	156 (3,8)	2066	130 (6,3)	**0,59 (0,46; 0,74)**
Tak	529	16 (3,0)	267	7 (2,6)	1,23 (0,51; 2,99)
Stosowane leki hipolipemizujące: statyny/ezetymib (p = 0,23)					
Nie	1029	41 (4,0)	551	43 (7,8)	**0,50 (0,32; 0,76)**
Tak	3658	131 (3,6)	1782	94 (5,3)	**0,68 (0,52; 0,88)**
Stosowanie leków hipotensyjnych (p = 0,41)					
Nie	241	10 (4,1)	112	5 (4,5)	0,97 (0,33; 2,83)
Tak	4446	162 (3,6)	2221	132 (5,9)	**0,61 (0,48; 0,76)**
Stosowane leki hipotensyjne: ACEi/ARBs (p = 0,86)					
Nie	889	35 (3,9)	465	28 (6)	0,65 (0,39; 1,06)
Tak	3798	137 (3,6)	1868	109 (5,8)	**0,61 (0,48; 0,79)**
Stosowane leki hipotensyjne: antagonista wapnia (p = 0,29)					
Nie	3158	120 (3,8)	1545	87 (5,6)	**0,67 (0,51; 0,89)**
Tak	1529	52 (3,4)	788	50 (6,3)	**0,52 (0,35; 0,77)**
Stosowane leki hipotensyjne: lek beta-adrenolityczny (p = 0,99)					

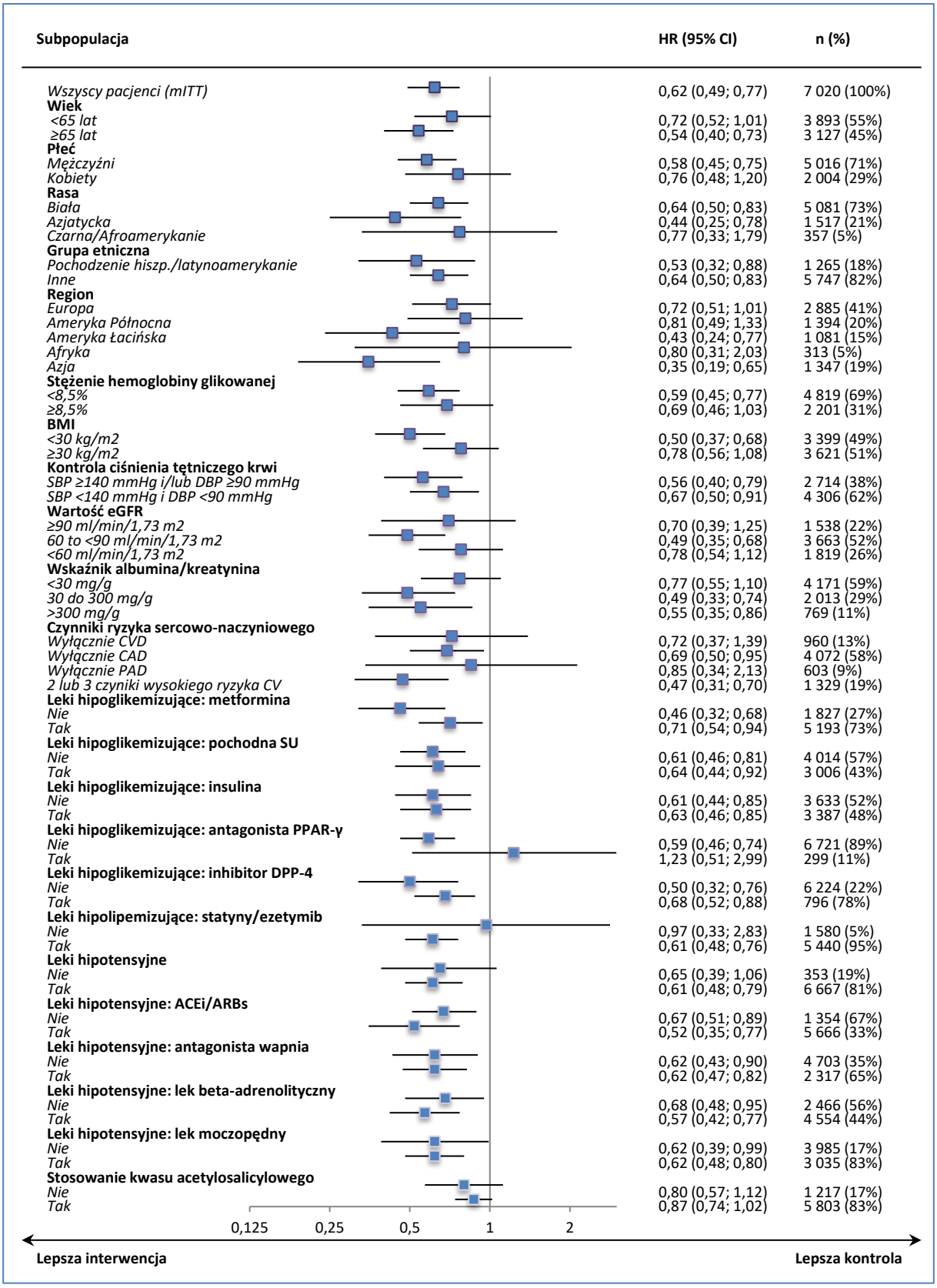
Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
Nie	1631	61 (3,7)	835	49 (5,9)	**0,62 (0,43; 0,90)**
Tak	3056	111 (3,6)	1498	88 (5,9)	**0,62 (0,47; 0,82)**
Stosowane leki hipotensyjne: lek moczopędny (p = 0,46)					
Nie	2640	76 (2,9)	1345	57 (4,2)	**0,68 (0,48; 0,95)**
Tak	2047	96 (4,7)	988	80 (8,1)	**0,57 (0,42; 0,77)**
Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (p = 0,99)					
Nie	811	40 (4,9)	406	31 (7,6)	**0,62 (0,39; 0,99)**
Tak	3876	132 (3,4)	1927	106 (5,5)	**0,62 (0,48; 0,80)**

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;
† zgodnie z protokołem badania hazardu zgonu nie analizowano, jeżeli liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie w co najmniej jednej podgrupie była < 14.

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

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

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



Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.4.2.4 Wyniki analizy wrażliwości

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

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

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

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

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

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oszacowania efektu empagliflozyny na definicję zestawu danych w analizie, w odniesieniu do zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca ogółem (zawał śmiertelny lub nie), zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu ogółem (udar śmiertelny lub nie) oraz udaru mózgu niezakończonego zgonem. Interpretując wyniki w tabeli należy mieć na uwadze zmniejszenie mocy statystycznej, związane ze zmniejszeniem liczby analizowanych zdarzeń w porównaniu do analizy głównej.

Tabela 35. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – analiza wrażliwości dla pozostałych zdarzeń sercowo-naczyniowych; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

† analizy *post-hoc;*
†† *on treatment set.*

Zarówno analiza wrażliwości predefiniowana w protokole (w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę leku, z uwzględnieniem zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku), jak i dodatkowy wariant analizy wrażliwości wykonany *post-hoc* (w populacji pacjentów leczonych łącznie przez co najmniej 30 dni, z uwzględnieniem zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku) nie wykazały wrażliwości wyników analizy głównej na założenia dotyczące definicji zestawu

wyników. W odniesieniu do udarów mózgu autorzy badania zauważają, że zawężenie zakresu analizowanych zdarzeń do udarów, które wystąpiły nie później niż 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku w badaniu (analiza planowa) skutkuje zbliżeniem częstości występowania tego powikłania w grupie empagliflozyny i kontrolnej (zbliżenie wartości HR do jedności w porównaniu z analizą ITT).

5.4.3 Ocena częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych analizowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*

W publikacji *McGuire 2020* odnaleziono dodatkowe informacje na temat prezentowanych już wyżej punktów końcowych z badania *EMPA-REG OUTCOME*, a także nowych punktów końcowych, prezentując wyniki jako ocenę stosunku częstości (*rate ratio*), zamiast analizy czasu do pierwszego zdarzenia danego typu.

Wykazano, że empagliflozyna w porównaniu do grupy kontrolnej istotnie redukuje ryzyko wystąpienia pierwszego, jak i wszystkich przypadków poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru, odpowiednio stosunek częstość wyniósł 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), p = 0,038 i 0,78 (95% CI: 0,67; 0,91), p = 0,0020. Nie stwierdzono znamiennych różnic w ocenie pierwszych występujących przypadków poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, udaru lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, jak i tylko zawału serca. Istotne różnice w zakresie tych punktów końcowych na korzyść EMPA w odniesieniu do STD+PBO odnotowano natomiast dla oceny wszystkich takich zdarzeń, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95), p = 0,0081 i 0,79 (95% CI: 0,62; 0,998), p = 0,049. Znamienne różnice, wskazujące na korzystny wpływ zastosowania terapii empagliflozyną zarówno dla pierwszych, jak i wszystkich przypadków odnotowano też w analizie: hospitalizacji z powodu niewydolności serca (odpowiednio stosunek częstości: 0,65 [95% CI: 0,50; 0,85], p = 0,0018 i 0,58 [95% CI: 0,42; 0,81], p = 0,0012), hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy, z wyjątkiem śmiertelnego udaru mózgu (odpowiednio stosunek częstości: 0,66 [95% CI: 0,55; 0,79], p < 0,0001 i 0,56 [95% CI: 0,45; 0,69], p < 0,0001) oraz hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu (odpowiednio stosunek częstości: 0,88 [95% CI: 0,81; 0,96], p = 0,0021 i 0,83 [95% CI: 0,76; 0,91], p < 0,0001). Dodatkowo dla oceny łącznej liczby przypadków głównego i poszerzonego wyniku wieńcowego stwierdzono istotne różnice faworyzujące EMPA, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,80 (95% CI: 0,67; 0,95), p = 0,012 i 0,83 (95% CI: 0,70; 0,99), p = 0,033. Istotne różnice między empagliflozyną a grupą kontrolną, zaobserwowano także, podobnie jak w analizie z użyciem HR, dla zgonu z jakiegokolwiek powodu, jak i zgonu

sercowo-naczyniowego (odpowiednio stosunek częstości: 0,69 [95% CI: 0,57; 0,83], p < 0,0001 i 0,62 [95% CI: 0,50; 0,78], p < 0,0001).

Dla wszystkich pozostałych analizowanych punktów końcowych (zarówno dla ich pierwszego wystąpienia, jak i ocenie łącznej liczby przypadków) różnice między wyróżnionymi grupami były nieistotne.

Odnalezione dane podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 36. Ocena punktów końcowych wyrażona jako stosunek częstości (pierwsze zdarzenia vs łączna liczba zdarzeń); EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		Stosunek częstości (95% CI), p	Szacunkowa liczba uniknięty ch zdarzeń (95% CI)
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y		
Pierwsze zdarzenie						
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	490 (10,5%)	36,3	282 (12,1%)	42,4	**0,86 (0,74; 0,99), p = 0,038**	6,46 (0,37; 12,59)
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	599 (12,8%)	46,0	333 (14,3%)	51,8	0,89 (0,78; 1,01), p = 0,080	6,08 (-0,68; 12,83)
Zawał serca	223 (4,8%)	16,6	126 (5,4%)	19,0	0,87 (0,70; 1,09), p = 0,23	2,55 (-1,48; 6,57)
Udar mózgu	164 (3,5%)	10,6	69 (3,0%)	9,0	1,18 (0,89; 1,56), p = 0,26	-1,77 (-4,88; 1,33)
Przejściowy napad niedokrwienny	39 (0,8%)	2,1	23 (1,0%)	2,5	0,85 (0,51; 1,42), p = 0,54	0,58 (-1,10; 2,26)
Udar lub przejściowy napad niedokrwienny	194 (4,1%)	13,0	91 (3,9%)	12,3	1,-5 (0,82; 1,35), p = 0,68	-0,65 (-4,17; 2,86)
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	133 (2,8%)	10,4	66 (2,8%)	10,5	1,00 (0,74; 1,34), p = 0,97	0,08 (-2,88; 3,03)
Rewaskularyzacja wieńcowa	329 (7,0%)	23,1	186 (8,0%)	26,7	0,87 (0,72; 1,04), p = 0,11	4,00 (-1,00; 8,99)
Główny wynik wieńcowy – rewaskularyzacja wieńcowa lub zawał serca	424 (9,0%)	31,5	242 (10,4%)	36,8	0,86 (0,73; 1,00), p = 0,055	5,60 (-0,14; 11,34)
Rozszerzony wynik wieńcowy – rewaskularyzacja wieńcowa lub zawał serca lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	477 (10,2%)	35,9	266 (11,4%)	40,9	0,88 (0,76; 1,02), p = 0,088	5,29 (-0,80; 11,38)

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		Stosunek częstości (95% CI), p	Szacunkowa liczba uniknięty zdarzeń (95% CI)
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	126 (2,7%)	9,1	95 (4,1%)	13,9	**0,65 (0,50; 0,85), p = 0,0018**	5,10 (1,77; 8,44)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyjątkiem śmiertelnego udaru mózgu)	265 (5,7%)	19,1	198 (8,5%)	29,0	**0,66 (0,55; 0,79), p < 0,0001**	10,46 (5,63; 15,28)
Hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu	1725 (36,8%)	168,1	925 (39,6%)	190,6	**0,88 (0,81; 0,96), p = 0,0021**	21,45 (7,37; 35,52)
Zgon z jakiegokolwiek powodu	269 (5,7%)	19,6	194 (8,3%)	28,5	**0,69 (0,57; 0,83), p < 0,0001**	9,11 (4,47; 13,75)
Zgon sercowo-naczyniowy	172 (3,7%)	11,9	137 (5,9%)	19,1	**0,62 (0,50; 0,78), p < 0,0001**	7,73 (3,88; 11,58)
Łączna liczba zdarzeń						
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	585	44,9	351	57,6	**0,78 (0,67; 0,91), p = 0,0020**	12,88 (3,74; 22,02)
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	741	58,5	425	71,0	**0,82 (0,71; 0,95), p = 0,0081**	12,34 (2,44; 22,24)
Zawał serca	265	19,6	156	24,9	**0,79 (0,62; 0,998), p = 0,049**	4,97 (-0,68; 10,61)
Udar mózgu	179	11,5	80	10,4	1,10 (0,82; 1,49), p = 0,52	-1,24 (-4,94; 2,46)
Przejściowy napad niedokrwienny	44	2,4	26	2,9	0,84 (0,49; 1,44), p = 0,52	0,65 (-1,41; 2,72)
Udar lub przejściowy napad niedokrwienny	223	14,7	106	14,1	1,04 (0,80; 1,36), p = 0,77	-0,60 (-5,00; 3,81)
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	156	12,5	74	12,1	1,03 (0,76; 1,41), p = 0,83	-0,38 (-3,87; 3,12)
Rewaskularyzacja wieńcowa	372	25,8	213	30,3	0,85 (0,71; 1,03), p = 0,093	4,82 (-0,82; 10,46)
Główny wynik wieńcowy – rewaskularyzacja wieńcowa lub zawał serca	637	46,3	369	58,2	**0,80 (0,67; 0,95), p = 0,012**	11,65 (1,25; 22,05)
Rozszerzony wynik wieńcowy – rewaskularyzacja wieńcowa lub zawał serca lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	793	59,7	443	71,8	**0,83 (0,70; 0,99), p = 0,033**	11,89 (-0,43; 24,21)

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		Stosunek częstości (95% CI), p	Szacunkowa liczba uniknięty zdarzeń (95% CI)
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	177	11,9	144	20,5	**0,58 (0,42; 0,81), p = 0,0012**	9,67 (3,07; 16,28)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyjątkiem śmiertelnego udaru mózgu)	333	26,2	270	47,1	**0,56 (0,45; 0,69), p < 0,0001**	22,68 (12,15; 33,21)
Hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu	3168	242,0	1863	291,6	**0,83 (0,76; 0,91), p < 0,0001**	50,41 (26,20; 74,63)

Ponadto odnaleziono dane na temat analizy 3P-MACE, jak i 4P-MACE w grupie pacjentów leczonych tylko dawkę 10 mg na dzień EMPA. Zebrano je w kolejnej tabeli. Dla oceny pierwszych zdarzeń różnice między empagliflozyną a grupą kontrolną nie były istotne, natomiast dla oceny łącznej liczby zdarzeń okazały się znamienne na korzyść EMPA-10, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,76 (95% CI: 0,63; 0,91), p = 0,0030 i 0,81 (95% CI: 0,69; 0,96), p = 0,0126.

Tabela 37. Ocena punktów końcowych wyrażona jako stosunek częstości (pierwsze zdarzenia vs łączna liczba zdarzeń); EMPA-10 vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA-10 N = 2345		STD+PBO N = 2333		Stosunek częstości (95% CI), p
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y	
Pierwsze zdarzenie					
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	243 (10,4%)	36,14	282 (12,1%)	42,42	0,85 (0,72; 1,01), p = 0,0671
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	300 (12,8%)	46,15	333 (14,3%)	51,82	0,89 (0,76; 1,04), p = 0,1462
Łączna liczba zdarzeń					
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	279	43,68	351	57,56	**0,76 (0,63; 0,91), p = 0,0030**
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	359	57,33	425	71,01	**0,81 (0,69; 0,96), p = 0,0126**

Dodatkowo w publikacji *McGuire 2020* zaprezentowano również informacje na temat oceny częstości hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu w zależności od liczby przypadków przypadających na pacjenta – dane te prezentuje kolejna tabela. Odnotowano, że wraz ze wzrostem liczby takich przypadków hazard ich wystąpienia (poza analizą ≥ 2 zdarzeń – wynik na granicy istotności statystycznej [p = 0,056]) jest znamiennie, coraz mniejszy na korzyść terapii EMPA – dla oceny ≥ 1 hospitalizacji bez względu na przyczynę HR = 0,89 (95% CI: 0,82; 0,96), p = 0,0035, a dla ≥ 6 hospitalizacji z jakiejkolwiek przyczyny HR = 0,47 (95% CI: 0,31; 0,70), p = 0,0003).

Tabela 38. Hospitalizacja bez względu na przyczynę w zależności od liczby takich zdarzeń na pacjenta; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	HR (95% CI), p
≥ 1 zdarzenie	1725 (36,8%)	925 (39,6%)	**0,89 (95% CI: 0,82; 0,96), p = 0,0035**
≥ 2 zdarzenia	738 (15,7%)	404 (17,3%)	0,89 (0,79; 1,00), p = 0,056
≥ 3 zdarzenia	343 (7,3%)	210 (9,0%)	**0,79 (0,67; 0,94), p = 0,0085**
≥ 4 zdarzenia	167 (3,6%)	125 (5,4%)	**0,66 (0,52; 0,83), p = 0,0004**
≥ 5 zdarzeń	83 (1,8%)	72 (3,1%)	**0,57 (95% CI: 0,42; 0,78), p = 0,0005**
≥ 6 zdarzeń	45 (1,0%)	48 (2,1%)	**0,47 (0,31; 0,70), p = 0,0003**

We wspomnianej publikacji odnaleziono także informacje na temat analizy częstości poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru, jak i hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu w zależności od wyjściowego stężenia HbA1c. W obu przypadkach dla stężenia HbA1c < 8,5% wyniki były znamiennie na korzyść EMPA (odpowiedni stosunek częstości: 0,67 [95% CI: 0,56; 0,81], p = 0,0084 i 0,78 [95% CI: 0,70; 0,88], p = 0,0458), a dla stężenia ≥ 8,5% nieistotnie statystycznie (odpowiedni stosunek częstości: 1,09 [95% CI: 0,81; 1,47] i 0,95 [95% CI: 0,81; 1,11]).

5.4.4 Wyniki związane z niewydolnością serca

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

W populacji mITT przeprowadzono ocenę częstości występowania zdarzeń „niewydolność serca", „ciężka niewydolność serca", „hospitalizacja z powodu niewydolności serca", „rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych" oraz złożonych punktów końcowych, zdefiniowanych jako „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu", „hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca", „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych" oraz „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy lub rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych". Analiza z podziałem grupy leczonej empagliflozyną na dawki 10 mg i 25 mg obejmowała wszystkie wymienione punkty końcowe, z wyłączeniem wyników obejmujących ocenę stosowania diuretyków pętlowych. W subpopulacji chorych wyróżnionych ze względu na leczenie insuliną oceniono dwa złożone punkty końcowe - „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu" oraz „hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca". Dodatkowe dane (wartości HR) z analizy hospitalizacji z powodu niewydolności serca odnaleziono w materiałach konferencyjnych (abstrakt konferencyjny *Jurišić-Eržen 2016*), a dane dotyczące subpopulacji wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze leczenie zostały uzupełnione na podstawie publikacji pełnotekstowej *Inzucchi 2020* i CTR.

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

5.4.4.1 EMPA vs STD+PBO

5.4.4.1.1 Wyniki w populacji mITT

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

Tabela 39. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

pt-y – liczba osobolat (ang. *patient-year*);
- obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

** z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu;
‡ różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (n/1000 osobolat), ang. *incidence rate difference*;
‡‡ dane dostępne dla N=3962 w grupie EMPA i N=1969 w grupie STD+PBO;
^ dane dostępne dla N=4027 w grupie EMPA i N=2013 w grupie STD+PBO;
^^ dane dostępne dla N=4066 w grupie EMPA i N=2044 w grupie STD+PBO.

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

Wielkości efektu w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych były zbliżone i mieściły się w zakresie od HR = 0,61 (95% CI: 0,47; 0,79) dla hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca do HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87) dla niewydolności serca. Leczenie empagliflozyną w dziennej dawce 10 lub 25 mg pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca o 39% ($p < 0,001$), konieczności rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych – o 38% ($p < 0,001$), hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych – o 37% ($p < 0,001$), hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych – o 36% ($p < 0,001$), hospitalizacji z powodu niewydolności serca – o 35% ($p = 0,002$), hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu) – o 34% ($p < 0,001$), ciężkiej niewydolności serca – o 31% ($p = 0,001$) oraz niewydolności serca (ogółem) – o 30% ($p = 0,001$), względem terapii standardowej.

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

Tabela 40. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy – rozkład częstości zdarzeń wielokrotnych; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

Punkt końcowy	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy		Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	
	EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333	EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
8 zdarzeń	0	0	1 (< 0,1)	0
9 zdarzeń	1 (< 0,1)	0	0	0
Częstotliwość zdarzeń				
Co najmniej jeden nawrót (powtórne zdarzenie) w populacji pacjentów co najmniej raz hospitalizowanych z powodu niewydolności serca	43/126	43/95	35/126	25/95
Całkowita liczba nawrotów (powtórnych zdarzeń) w populacji pacjentów co najmniej raz hospitalizowanych z powodu niewydolności serca	111/126	115/95	86/126	74/95

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

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

5.4.4.1.2 Wyniki w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej

Dostępne są również dane dotyczące częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca w łącznej grupie pacjentów leczonych empagliflozyną oraz w grupie kontrolnej w podziale na wyjściowe wartości HbA1c, które przedstawiono w publikacji pełnotekstowej *Inzucchi 2018*. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (mITT); (w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA1c 7-8%					
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	2042	114 (5,6)	1029	86 (8,4)	**0,66 (0,50; 0,87)**
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	2042	56 (2,7)	1029	43 (4,2)	**0,66 (0,44; 0,98)**
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA1c <7%					
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	297	16 (5,4)	127	15 (11,8)	**0,44 (0,22; 0,89)**
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	297	10 (3,4)	127	7 (5,5)	0,56 (0,21; 1,48)
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA1c 8-9%					
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	1534	77 (5,0)	795	60 (7,5)	**0,65 (0,46; 0,91)**
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	1534	30 (2,0)	795	27 (3,4)	**0,56 (0,34; 0,95)**
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA1c ≥9%					
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	812	57 (7,0)	382	37 (9,7)	0,72 (0,48; 1,10)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	812	29 (3,6)	382	95 (4,1)	**0,64 (0,49; 0,83)**

Wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji z wyjściową wartością HbA1c 7-8% wskazują, że zastosowanie empagliflozyny w rozpatrywanej subpopulacji związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca; HR = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). Zmniejszenie ryzyka hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca w subpopulacji chorych wyjściową wartością HbA1c 7-8% było niższe niż w populacji mITT (34% vs 39%).

Istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca odnotowano również wśród pacjentów z subpopulacji z wyjściowym HbA1c <7% i 8-9%, odpowiednio HR = 0,44 (95% CI: 0,22; 0,89)) i HR = 0,65 (95% CI:0,46; 0,91). Dla subpopulacji z wyjściowym HbA1c ≥9% również odnotowano zmniejszenie odsetka pacjentów, u których odnotowano zgon sercowo-naczyniowy w trakcie leczenia EMPA vs STD-PBO, 7,0% vs 9,7%, jednak różnice te nie były znamienne; HR = 0,72 (95% CI: 0,48; 1,10). Interakcja pomiędzy wyjściowymi wartościami HbA1c a stosowaniem insuliny nie była istotna statystycznie (p = 0,888).

Ponadto, wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji z wyjściową wartością HbA1c 7-8% wskazują, że zastosowanie empagliflozyny w rozpatrywanej subpopulacji związane było z istotnym statystycznie

zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca; HR = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98). Zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca w subpopulacji chorych wyjściową wartością HbA1c 7-8% było niższe niż w populacji mITT (34% vs 35%).

Istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca odnotowano również wśród pacjentów z subpopulacji z wyjściowym HbA1c 8-9% i ≥9%, odpowiednio HR = 0,56 (95% CI: 0,34; 0,95) i HR = 0,64 (95%CI: 0,49; 0,83). Dla subpopulacji z wyjściowym HbA1c <7% również odnotowano zmniejszenie odsetka pacjentów, u których odnotowano zgon sercowo-naczyniowy w trakcie leczenia EMPA vs STD-PBO, 3,4% vs 5,5%, jednak różnice te nie były znamienne; HR = 0,56 (95%CI: 0,21; 1,48). Interakcja pomiędzy wyjściowymi wartościami HbA1c a stosowaniem insuliny nie była istotna statystycznie (p = 0,688).

5.4.4.1.3 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

Ocenę ryzyka zdarzeń związanych z niewydolnością serca w podziale na wcześniejsze leczenie, z wyodrębnieniem subpopulacji chorych, którzy przed włączeniem do badania byli leczeni insuliną, przeprowadzono dla dwóch punktów końcowych: „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy" oraz „hospitalizacja z powodu niewydolności serca". Wartości liczbowe, przedstawione w poniższej tabeli, zostały zaczerpnięte z publikacji pełnotekstowej *Inzucchi 2020* oraz CTR.

Tabela 42. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Subpopulacja: pacjenci leczeni metforminą					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	3459	173 (5,0)	1734	123(7,1)	**0,71 (0,57; 0,90)**
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	3459	79 (2,3)	1734	59 (3,4)	**0,68 (0,49; 0,95)**
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni metforminą					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	1228	92 (7,5)	599	75 (12,5)	**0,55 (0,40; 0,74)**
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	1228	47 (3,8)	599	36 (6,0)	**0,59 (0,38; 0,91)**
Subpopulacja: pacjenci leczeni pochodnymi sulfonylomocznika					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	2014	96 (4,8)	992	67 (6,8)	**0,69 (0,51; 0,94)**
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	2014	40 (2,0)	992	30 (3,0)	**0,65 (0,40; 1,04)**
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni pochodnymi sulfonylomocznika					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	2673	169 (6,3)	1341	131 (9,8)	**0,64 (0,51; 0,80)**
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	2673	86 (3,2)	1341	65 (4,8)	**0,66 (0,48; 0,91)**

£ dane niepublikowane (CTR).

[redacted]

[redacted]

Wyniki oceny punktu końcowego „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy" przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej metforminą były zbliżone i wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego zdarzenia podczas leczenia empagliflozyną w porównaniu z leczeniem standardowym, odpowiednio: HR = 0,71 (95% CI: 0,57; 0,90) i HR = 0,55 (95% CI: 0,40; 0,74). Zmniejszenie ryzyka wystąpienia analizowanego zdarzenia w subpopulacji chorych leczonych uprzednio metforminą było niższe niż w populacji mITT i wyższe niż subpopulacji chorych nieleczonych tą substancją (29% vs 34% vs 45%). Wynik testu interakcji czynników leczenia i dotychczasowego stosowania metforminy nie był istotny statystycznie (p = 0,18). W odniesieniu do hospitalizacji z powodu niewydolności serca, wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio metforminą były spójne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej (mITT) i potwierdziły, że leczenie empagliflozyną znamiennie obniża ryzyko wystąpienia tego zdarzenia w porównaniu do leczenie standardowego, HR = 0,68 (95% CI: 0,49; 0,95). Efekt ten był bardziej widoczny również w subpopulacji chorych nieleczonych wcześniej metforminą, HR = 0,59 (95% CI: 0,38; 0,91). Wielkość korzyści klinicznej ze stosowania empagliflozyny w postaci zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie chorych leczonych wcześniej metforminą jest mniejsza liczbowo niż w populacji mITT oraz w populacji chorych leczonych wcześniej insuliną (32% vs 35% vs 41%). Wynik testu interakcji czynników leczenia i dotychczasowego stosowania metforminy nie był istotny statystycznie (p = 0,61).

Wyniki oceny punktu końcowego „hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy" przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów leczonych i nieleczonych pochodnymi sulfonylomocznika były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji mITT – zastosowanie empagliflozyny w rozpatrywanej subpopulacji związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego; wartości HR wyniosły odpowiednio HR = 0,69 (95% CI: 0,51; 0,94) i HR = 0,64 (95% CI: 0,51; 0,80). Efekt zmniejszenia ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego, związany z zastosowaniem empagliflozyny był liczbowo najmniejszy w subpopulacji chorych nieleczonych pochodnymi sulfonylomocznika niż w populacji mITT i subpopulacji chorych leczonych pochodnymi sulfonylomocznika (31% vs 34% vs 36%). Wynik testu interakcji czynników leczenia i dotychczasowego stosowania metforminy nie był istotny statystycznie

(p = 0,69). Ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca w subpopulacji pacjentów leczonych pochodnymi sulfonylomocznika było istotnie statystycznie niższe w trakcie terapii empagliflozyną w porównaniu do leczenie standardowego, 2,0% vs 3,0%; HR = 0,65 (95% CI: 0,40; 1,04). Również w populacji chorych nieleczonych wcześniej pochodnymi sulfonylomocznika obserwowano podobną zależność – częstości tego zdarzenia wynosiły 3,2% vs 4,8% w grupach EMPA i STD+PBO, a wartość HR = 0,66 (95% CI: 0,48; 0,91). Wielkość korzyści klinicznej ze stosowania empagliflozyny w postaci zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie chorych leczonych wcześniej pochodnymi sulfonylomocznika była taka sama jak w populacji ITT i nieznacznie niższa niż w subpopulacji pacjentów niestosujących uprzednio leków z tej grupy (35% vs 35% vs 34%). Wynik testu interakcji czynników leczenia i dotychczasowego stosowania metforminy nie był istotny statystycznie (p = 0,95).

5.4.4.2 EMPA-10 vs STD+PBO

5.4.4.2.1 Wyniki w populacji mITT

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

Tabela 43. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

Wyniki analizy ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z niewydolnością serca przeprowadzonej z wyodrębnieniem grupy chorych leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg były spójne z wynikiem głównego porównania, przeprowadzonego dla łącznej grupy leczonej empagliflozyną. Stosowanie empagliflozyny 10 mg związane było ze zmniejszeniem ryzyka każdego z ocenionych punktów końcowych, a wartości HR były zbliżone do uzyskanych w analizie EMPA vs STD+placebo. Pomimo zmniejszenia mocy

statystycznej względem analizy głównej (mniejsza liczebność grupy pacjentów leczonych empagliflozyną), każda z ocenionych różnic była statystycznie istotna na korzyść empagliflozyny.

5.4.4.2.2 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

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

Tabela 44. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI)[£]
	N	n (%)[£]	N	n (%)[£]	
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[£] dane niepublikowane (CTR).

[redacted]

[redacted]

5.4.5 Zdarzenia mikronaczyniowe

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

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

- „nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii";
- „podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2, rozpoczęcie terapii nerkozastępczej lub zgon z powodu choroby nerek";
- „progresja do makroalbuminurii";
- „podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2";
- „rozpoczęcie terapii nerkozastępczej";
- „wystąpienie albuminurii";
- zgon z powodu choroby nerek.

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

Analizie w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (mITT) zostały poddane wszystkie wyżej wymienione punkty końcowe, w ramach porównania EMPA vs STD+PBO, przy czym zgodnie z protokołem ocenę nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii (analizowanej odrębnie lub jako składowa złożonego punktu końcowego) przeprowadzono wyłącznie z uwzględnieniem chorych, u których wyjściowo nie stwierdzono makroalbuminurii i w przypadku których dostępne były wyniki pomiarów stężenia kreatyniny w osoczu (wyjściowe i późniejsze) oraz wyniki oceny wskaźnika albumina/kreatynina. W subpopulacji chorych wyróżnionej ze względu na leczenie insuliną oceniono punkt końcowy „nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii" (dane uzupełnione na podstawie CTR). Analiza z podziałem grupy leczonej empagliflozyną na dawki 10 mg i 25 mg obejmowała wyniki zdefiniowane jako „nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy" oraz „nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii".

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

5.4.5.1 EMPA vs STD+PBO

5.4.5.1.1 Wyniki w populacji mITT

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

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

Punkt końcowy	EMPA			STD+PBO			HR (95% CI)	IRD‡
	N	n (%)	n/1000 pt-y	N	n (%)	n/1000 pt-y		
Złożone punkty końcowe obejmujące zróżnicowane zdarzenia mikronaczyniowe								
Zdarzenie mikronaczyniowe (MV) – złożony punkt końcowy$	4132$$	577 (14,0)	52,8	2068	424 (20,5)	83,6	**0,62 (0,54; 0,70) p < 0,001**	-30,8*
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	4170$$	**675 (16,2)**	60,7	2102	**497 (23,6)**	95,9	**0,61 (0,55; 0,69) p < 0,001**	-35,2*
Nefropatia cukrzycowa								
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii[MV]	4124$$	525 (12,7)	47,8	2061	388 (18,8)	76,0	**0,61 (0,53; 0,70) p < 0,001**	-28,2*

Punkt końcowy	EMPA			STD+PBO			HR (95% CI)	IRD‡
	N	n (%)	n/1000 pt-y	N	n (%)	n/1000 pt-y		
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2, rozpoczęcie terapii nerkozastępczej lub zgon z powodu choroby nerek	4645	81 (1,7)	6,3	2323	71 (3,1)	11,5	**0,54 (0,40; 0,75) p < 0,001**	-5,2*
Progresja do makroalbuminurii	4091	459 (11,2)	41,8	2033	330 (16,2)	64,9	**0,62 (0,54; 0,72) p < 0,001**	-23,1*
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2	4645	70 (1,5)	5,5	2323	60 (2,6)	9,7	**0,56 (0,39; 0,79) p < 0,001**	-4,2*
Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej	4687	13 (0,3)	1,0	2333	14 (0,6)	2,1	**0,45 (0,21; 0,97) p = 0,04**	-1,1*
Wystąpienie albuminurii**	2779	1430 (51,5)	252,5	1374	703 (51,2)	266,0	0,95 (0,87; 1,04) p = 0,25	-13,5*
Zgon z powodu choroby nerek	4687	3 (0,1)	bd.	2333	0	0	3,49 (0,18; 67,44)† p = 0,4089	n.d.
Retinopatia cukrzycowa								
Rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii [MV]	4687	41 (0,9)	3,0	2333	29 (1,2)	4,4	0,69 (0,43; 1,12) p = 0,134	-1,4*
Krwotok do ciała szklistego [MV]	4687	30 (0,6)	2,2	2333	16 (0,7)	2,4	0,93 (0,51; 1,71) p = 0,815	-0,2*
Ślepota związana z cukrzycą [MV]	4687	4 (0,1)	0,3	2333	2 (0,1)	0,3	1,00 (0,18; 5,43)† p = 0,9959	-0,0*

‡ różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (n/1000 osobolat), ang. *incidence rate difference*;
$ rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii, krwotok do ciała szklistego, ślepota związana z cukrzycą, nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii;
$$ zgodnie z protokołem ocenę nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii (analizowanej odrębnie lub jako składowa złożonego punktu końcowego) przeprowadzono w populacji chorych leczonych, u których wyjściowo nie stwierdzono makroalbuminurii i w przypadku których dostępne były wyniki pomiarów stężenia kreatyniny w osoczu (wyjściowe i późniejsze) oraz wyniki oceny wskaźnika albumina/kreatynina;
* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;
** u pacjentów z wyjściowo prawidłowym stężeniem albumin;
† wartość RR (obliczenia własne), brak możliwości oszacowania HR - autorzy badania nie przeprowadzili analizy statystycznej dla tego punktu końcowego ze względu na zbyt niską liczbę pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie (zasada predefiniowana w protokole badania);
MV składowa złożonego mikronaczyniowego punktu końcowego (MV).

Analiza wyników mikronaczyniowych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* wykazała, że w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą ChUSN, w przeciętnie (mediana) 3,1-letnim okresie obserwacji, leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie (p < 0,001) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń mikronaczyniowych (rozpoczęcia laserowej terapii retinopatii, krwotoku do ciała szklistego, ślepoty związanej z cukrzycą lub nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii) o 38% względem terapii standardowej; HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,70). Z analizy różnic w zakresie wyników składowych można wnioskować, że do końcowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego mikronaczyniowego punktu końcowego przyczyniła się w największym stopniu redukcja ryzyka nowego wystąpienia

lub pogorszenia nefropatii (statystycznie istotna różnica na korzyść empagliflozyny); w mniejszym stopniu – zmniejszenie ryzyka konieczności rozpoczęcia laserowej terapii retinopatii i ryzyka krwotoku do ciała szklistego (nieistotne statystycznie różnice na korzyść empagliflozyny), natomiast brak względnej redukcji ryzyka ślepoty związanej z cukrzycą miało prawdopodobnie marginalny wpływ na końcowy wynik (ryzyko względne bliskie jedności, bardzo mała liczba zdarzeń).

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

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

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

5.4.5.1.2 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

Ocena ryzyka zdarzeń mikronaczyniowych w podziale na wcześniej stosowane leczenie, z wyodrębnieniem subpopulacji chorych, którzy przed włączeniem do badania byli leczeni insuliną, metforminą lub pochodnymi sulfonylomocznika była ograniczona do jednego punktu końcowego: „nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii". Dane liczbowe do analizy własnej zaczerpnięto z publikacji pełnotekstowej *Inzucchi 2020* oraz z CTR. Dostępne dane liczbowe i wynik analizy porównawczej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA vs STD+PBO (wyniki w podziale na wcześniej stosowane leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
Subpopulacja: pacjenci leczeni metforminą					
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	3080	382 (12,4)	1552	263 (16,9)	**0,68 (0,58; 0,79)**
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni metforminą					
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	1044	143 (13,7)	509	125 (24,6)	**0,47 (0,37; 0,59)**
Subpopulacja: pacjenci leczeni pochodnymi sulfonylomocznika					
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	1799	220 (12,2)	895	159 (17,8)	**0,62 (0,51; 0,77)**
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni pochodnymi sulfonylomocznika					
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	2325	305 (13,1)	1166	229 (19,6)	**0,60 (0,51; 0,71)**

£ dane niepublikowane (CTR).

[redacted]

Wyniki analiz przeprowadzonych w subpopulacji chorych leczonych i nieleczonych wcześniej metforminą potwierdziły wnioskowanie z głównej analizy w populacji mITT. Stosowanie empagliflozyny pozwala na skuteczne, istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nowego wystąpienia lub pogorszenia istniejącej nefropatii, odpowiednio HR = 0,68 (95% CI: 0,58; 0,79) i HR = 0,47 (95% CI: 0,37; 0,59). Wielkość korzyści klinicznej ze stosowania empagliflozyny w postaci zmniejszenia ryzyka nowego wystąpienia lub pogorszenia istniejącej nefropatii w grupie chorych nieleczonych wcześniej metforminą była wyższa niż

populacji mITT i w subpopulacji leczonej tą substancją (53% vs 39% vs 32%). Interakcja pomiędzy stosowanym leczeniem a stosowaniem metforminy była istotna statystycznie (p = 0,01).

Wyniki oceny punktu końcowego „„nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii" przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów leczonych i nieleczonych pochodnymi sulfonylomocznika były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji mITT – zastosowanie empagliflozyny w rozpatrywanej subpopulacji związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego; wartości HR wyniosły odpowiednio HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,77) i HR = 0,60 (95% CI: 0,51; 0,71). Efekt zmniejszenia ryzyka wystąpienia rozpatrywanego zdarzenia związany z zastosowaniem empagliflozyny był liczbowo największy w subpopulacji chorych nieleczonych pochodnymi sulfonylomocznika w porównaniu do subpopulacji chorych leczonych pochodnymi sulfonylomocznika i populacji mITT (40% vs 38% vs 39%). Interakcja pomiędzy stosowanym leczeniem a stosowaniem pochodnych sulfonylomocznika nie była istotna statystycznie (p = 0,78).

5.4.5.2 EMPA-10 vs STD+PBO

5.4.5.2.1 Wyniki w subpopulacji mITT

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

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

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

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

(mniejsza liczebność grupy pacjentów leczonych empagliflozyną), każda z ocenionych różnic była statystycznie istotna na korzyść empagliflozyny.

5.4.5.2.2 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

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

Tabela 48. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO (subpopulacja chorych leczonych insuliną); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI)[£]
	N	n (%)[£]	N	n (%)[£]	
[redacted]					

[£] dane niepublikowane (CTR)

[redacted]

5.4.6 Zdarzenia mózgowo-naczyniowe

Szczegółową ocenę zdarzeń mózgowo-naczyniowych, obserwowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, odnaleziono w publikacji *Zinman 2017*. Autorzy przedstawili ocenę czasu do wystąpienia

określonych zdarzeń mózgowo-naczyniowych dla połączonej grupy chorych otrzymujących empagliflozynę (10 mg oraz 25 mg) oraz placebo – wyniki te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 49. Ocena zdarzeń mózgowo-naczyniowych, populacja mITT badania *EMPA-REG OUTCOME*, publikacja *Zinman 2017*.

Oceniany punkt końcowy	EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333	HR (95% CI), p
Udar (bez względu na śmiertelność)	164 (3,5%)	69 (3,0%)	1,18 (0,89; 1,56), p = 0,26
Udar zakończony zgonem	16 (0,3%)	11 (0,5%)	0,72 (0,33; 1,55), p = 0,40
Udar niezakończony zgonem	150 (3,2%)	60 (2,6%)	1,24 (0,92; 1,67), p = 0,16
Przemijający atak niedokrwienny	39 (0,8%)	23 (1,0%)	0,85 (0,51; 1,42), p = 0,54
Udar bez względu na śmiertelność lub przejściowy atak niedokrwienny	194 (4,1%)	91 (3,9%)	1,05 (0,82; 1,35), p = 0,67
Udar niezakończony zgonem, ale z upośledzeniem funkcjonowania pacjenta lub udar zakończony zgonem	26 (0,6%)	16 (0,7%)	0,81 (0,43; 1,50), p = 0,50
Zgon sercowo-naczyniowy lub udar niezakończony zgonem	307 (6,6%)	193 (8,3%)	0,79 (0,66; 0,94), p = 0,009

W przeprowadzonej analizie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym udaru bez względu na śmiertelność, HR = 1,18 (95% CI: 0,89; 1,56), p = 0,26 lub przejściowego ataku niedokrwiennego, HR = 0,85 (95% CI: 0,51; 1,42), p = 0,54. W przypadku oceny udaru bez względu na śmiertelność, autorzy przeprowadzili również dodatkowo analizę wrażliwości, w której dane odnośnie zdarzenia zbierano w okresie leczenia oraz do 90 dni po jego zakończeniu (a nie tylko w okresie leczenia, jak w wariancie podstawowym analizy) – analiza ta potwierdziła wnioski płynące z głównej analizy, wskazując na podobne ryzyko wystąpienia opisywanego zdarzenia w rozpatrywanych grupach leczenia: HR = 1,08 (95% CI: 0,81; 1,45), p = 0,60. Podobne wyniki obserwowano przyjmując okres oceny do 7 oraz 30 dni po zakończeniu leczenia.

W tabeli poniżej zamieszczono również wyniki oceny czasu do pojawienia się pierwszego zdarzenia udaru (niezależnie od śmiertelności) w podgrupach chorych, wyróżnionych ze względu na zawartość hemoglobiny glikowanej oraz wcześniejsze leczenie insuliną.

Tabela 50. Ocena czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia udaru w wybranych, najważniejszych podgrupach chorych, populacja mITT badania *EMPA-REG OUTCOME*, publikacja *Zinman 2017*.

Oceniany punkt końcowy	EMPA	STD+PBO	HR (95% CI)
HbA1c < 8,5%	▪ n (%): 54 (3,4%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 12,0	▪ n (%): 100 (3,1%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 10,9	0,91 (0,66; 1,27)
HbA1c ≥ 8,5%	▪ n (%): 15 (2,1%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 7,2	▪ n (%): 64 (4,3%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 15,2	**2,13 (1,21; 3,74)**
Wcześniejsze leczenie insuliną: tak	▪ n (%): 28 (2,5%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 8,9	▪ n (%): 89 (4,0%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 14,1	**1,57 (1,03; 2,41)**
Wcześniejsze leczenie insuliną: nie	▪ n (%): 41 (3,4%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 11,9	▪ n (%): 75 (3,1%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 10,6	0,91 (0,62; 1,33)

W dodatkowej ocenie, ryzyko wystąpienia pierwszego udaru nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami wśród pacjentów z zawartością HbA1c < 8,5%, HR = 0,91 (95% CI: 0,66; 1,27) oraz wśród chorych nie otrzymujących wcześniej insuliny, HR = 0,91 (95% CI: 0,62; 1,33). Natomiast w przypadku chorych z wyjściowo wyższą zawartością hemoglobiny glikowanej (HbA1c ≥ 8,5%) oraz otrzymujących wcześniej leczenie insuliną obserwowano zwiększenie ryzyka pierwszego zdarzenia udaru, odpowiednio HR = 2,13 (95% CI: 1,21; 3,74) oraz HR = 1,57 (95% CI: 1,03; 2,41), przy czym dla oceny w podgrupach wyróżnionych względem HbA1c odnotowano istotny wynik testu interakcji ocenianego czynnika z wynikiem hazardu względnego (p = 0,01). Niemniej jednak, nie obserwowano istotnej interakcji ocenianych podgrup z obserwowanym wynikiem hazardu względnego w przypadku dodatkowej oceny, w której oceniano 10 kategorii wyjściowej zawartości HbA1c (p = 0,1920).

5.4.7 Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową

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

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

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

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

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

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

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

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

^ podane liczby zgonów z określonej przyczyny nie sumują się do całkowitej liczby zgonów niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową, co może sugerować zakwalifikowanie jednego pacjenta do kilku kategorii przyczyn zgonu;
† Identyfikacja na podstawie haseł MedDRA (*preferred terms*).

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

5.4.8 Hospitalizacja

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

5.4.8.1 EMPA vs STD+PBO

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

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

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

pt-y – liczba osobolat (ang. *patient-year*);
‡ różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (n/1000 osobolat), ang. *incidence rate difference*.

W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* leczenie empagliflozyną związane było z niższą częstością hospitalizacji, niż stosowanie wyłącznie terapii standardowej (36,8% vs 39,6%). W grupie pacjentów przyjmujących empagliflozynę uzyskano istotne statystycznie (p = 0,003) zmniejszenie ryzyka hospitalizacji o 11% względem terapii standardowej; HR = 0,89 (95% CI: 0,82; 0,96).

5.4.8.2 EMPA-10 vs STD+PBO

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

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

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

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

efekt empagliflozyny 10 mg względem terapii STD+placebo (wyrażony wartością HR) był nieznacznie większy, niż w uzyskany w porównaniu EMPA vs STD+placebo.

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

5.4.9 Kontrola glikemii

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

5.4.9.1 Zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1C})

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

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

5.4.9.1.1 EMPA vs STD+PBO

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

Tabela 55. Średnie zawartości HbA1C; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;
^ średnie zawartości HbA_{1C} w każdym tygodniu obserwacji w każdej grupie przedstawiono wyłącznie na wykresie, w publikacji *Zinman 2015* (*Figure 3*).

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

5.4.9.1.2 EMPA-10 vs STD+PBO

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

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

Tabela 56. Średnia zmiana zawartości HbA_{1C}; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Okres obserwacji	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)* [%]
	N	średnia (SE) [%]	N	średnia (SE) [%]	
12 tygodni†	2272	-0,65 (0,02)	2272	-0,11 (0,02)	**-0,54 (-0,58;-0,49) p < 0,001**
94 tygodnie	bd.	bd.^	bd.	bd.^	**-0,42 (-0,48;-0,36), bd.**
164 tygodnie	1006	-0,29 (0,03)	962	0,03 (0,03)	**-0,31 (-0,40;-0,23) p < 0,001**

Okres obserwacji	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)* [%]
	N	średnia (SE) [%]	N	średnia (SE) [%]	
206 tygodni	bd.	bd.^	bd.	bd.^	**-0,24 (-0,40;-0,08), bd.**

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających;
† okres utrzymywania stabilnego leczenia podstawowego;
^ średnie zawartości HbA_{1C} w każdym tygodniu obserwacji w każdej grupie przedstawiono wyłącznie na wykresie, w publikacji *Zinman 2015* (*Figure 3*).

Po 12 tygodniach trwania badania średnie zmniejszenie zawartość HbA_{1C} było większe w grupie leczonych empagliflozyną 10 mg od średniego zmniejszenia zawartości w grupie kontrolnej, o 0,54 (95% CI: 0,49; 0,58) p.p., co było znamienną statystycznie różnicą (p < 0,001). W kolejnych tygodniach również obserwowano istotnie większą poprawę zawartości HbA1c u chorych leczonych empagliflozyną, w porównaniu do kontroli: po 94 tygodniach leczenia różnica wyniosła -0,42 (95% CI: -0,48; -0,36) p.p., po 164 tygodniach -0,31 (95% CI: -0,40; -0,23) p.p., natomiast po 206 tygodniach -0,24 (95% CI: -0,40; -0,08) p.p. Podane różnice średnich na korzyść empagliflozyny 10 mg były istotne statystycznie w każdym analizowanym punkcie czasowym, niemniej w miarę upływu czasu następowało stopniowe zbliżanie się do siebie średnich HbA_{1C} w porównywanych grupach, o czym świadczy malejąca różnica efektu między grupami.

5.4.9.1.2.1 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

W posterze dla doniesienia konferencyjnego *Jurišić-Eržen 2016* przedstawiono informacje o zmianie zawartości HbA_{1c} po 164 tygodniach leczenia w podziale na podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wcześniejszego leczenia insuliną, natomiast w posterze dla doniesienia *George 2017* informacje o zmianach tego parametru w podgrupie chorych leczonych lub nieleczonych wcześniej sulfonylomocznikiem – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Średnia zmiana zawartości HbA_{1C}; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

Okres obserwacji	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)* [%]
	N	średnia (SE) [%]	N	średnia (SE) [%]	
Subpopulacja: pacjenci leczeni sulfonylomocznikiem					
164 tygodnie	452	-0,27 (0,05)	444	0,10 (0,05)	**-0,36 (-0,49;-0,23), p < 0,0001**
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni sulfonylomocznikiem					
164 tygodnie	554	-0,31 (0,04)	518	-0,03 (0,04)	**-0,28 (-0,40;-0,16), p < 0,0001**

Wśród pacjentów leczonych wcześniej insuliną obserwowano znamiennie wyższy wpływ empagliflozyny 10 mg na poprawę zawartości HbA_{1c} w porównaniu do grupy kontrolnej, MD = -0,24 (95% CI: -0,37; -0,11) p.p., p = 0,0004 i efekt ten był nieco niższy niż w populacji ogólnej (-0,31). W populacji chorych nieotrzymujących wcześniej leczenia insuliną efekt był wyższy (-0,38), zarówno w porównaniu do populacji ogólnej, jak i subpopulacji leczonych wcześniej insuliną. Podobnie, empagliflozyna istotnie zmniejszała zawartość HbA_{1c} w porównaniu z leczeniem kontrolnym, niezależnie od stosowanego wyjściowo sulfonylomocznika.

5.4.9.2 Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej

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

W publikacjach z badania *EMPA-REG OUTCOME* podano dane pozwalające ocenić wpływ stosowania empagliflozyny na intensywność stosowania innych leków hipoglikemizujących (z uwzględnieniem insulin). W publikacji z badania (*Zinman 2015*) podano liczby i odsetki pacjentów, u których rozpoczęto stosowanie nowego leku podczas trwania badania (w pełnym okresie obserwacji), w grupie EMPA i STD+PBO (populacja mITT). Dodatkowo w materiałach konferencyjnych (abstrakt *Schernthaner 2016* i poster *Schernthaner 2016a*) podano odsetki pacjentów, u których w czasie badania dokonano intensyfikacji terapii hipoglikemizującej stosowanej wyjściowo u pacjenta, dodano lek hipoglikemizujący, bądź wdrożono obie z wymienionych modyfikacji przebiegu leczenia. Opisane informacje podano dla populacji mITT, z podziałem na grupy przyjmujące empagliflozynę w dawkach 10 i 25 mg (dawkowanie nieuwzględnione w niniejszej analizie).

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

5.4.9.2.1 EMPA vs STD+PBO

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

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

Tabela 58. Ordynacja dodatkowych leków hipoglikemizujących lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipoglikemizującej; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Charakterystyka wyjściowa	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dodanie leku hipoglikemizującego w trakcie trwania badania				
Dowolny lek hipoglikemizujący	914 (19,5)	736 (31,5)	0,62 (0,57; 0,67) NNT = 9 (8; 11) p < 0,0001	-0,12 (-0,14;-0,10) p < 0,0001
Metformina	172 (3,7)	112 (4,8)	0,76 (0,61; 0,96) NNT = 89 (47; 909) p = 0,0237	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0299
Pochodna sulfonylomocznika	176 (3,8)	164 (7,0)	0,53 (0,43; 0,66) NNT = 31 (23; 48) p < 0,0001	-0,03 (-0,04;-0,02) p < 0,0001
Inhibitor DPP-4	263 (5,6)	193 (8,3)	0,68 (0,57; 0,81) NNT = 38 (26; 74) p < 0,0001	-0,03 (-0,04;-0,01) p < 0,0001

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

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

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

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

Mniejsze zapotrzebowanie na intensyfikację innego leczenia hipoglikemizującego u chorych leczonych empagliflozyną potwierdzono także w analizie danych uzyskanych wyłącznie w fazie leczenia (z wyłączeniem około miesięcznej obserwacji po wycofaniu leczenia testowanego – empagliflozyny lub placebo).

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

5.4.9.2.2 EMPA-10 vs STD+PBO

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

Tabela 59. Ordynacja dodatkowych leków hipoglikemizujących lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipoglikemizującej; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

W okresie leczenia trwającym przeciętnie (mediana) 2,6 roku dodania dodatkowego leku lub intensyfikacji terapii lekami dotychczas stosowanymi w kontroli glikemii wymagało 33,2% pacjentów leczonych

empagliflozyną 10 mg i 54,2% chorych leczonych standardowo. Względne ryzyko dodania dodatkowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacji terapii wynosi 0,61 (95% CI: 0,57; 0,66), co oznacza zmniejszenie prawdopodobieństwa rozpatrywanej modyfikacji terapii o 39% i jest istotne statystycznie (p < 0,0001). Wartość NNT wskazuje, że w czasie trwającej około 2,6 lat terapii z udziałem empagliflozyny 10 mg na każdych 5 (95% CI: 5; 6) leczonych pacjentów jeden chory uniknie w tym okresie konieczności dalszej intensyfikacji leczenia hipoglikemizującego w postaci ordynacji kolejnego leku przeciwcukrzycowego lub zwiększenia dawki leków dotychczas stosowanych. Zbliżone, istotne statystycznie wyniki na korzyść empagliflozyny 10 mg uzyskano także w odrębnych analizach ryzyka intensyfikacji dotychczasowego leczenia oraz ryzyka dodania leku hipoglikemizującego; redukcja względnego ryzyka związana z zastosowaniem ocenianego leczenia wyniosła w przypadku wymienionych punktów końcowych odpowiednio 41% i 43%.

5.4.9.3 Zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (FPG)

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

5.4.9.3.1 EMPA-10 vs STD+PBO

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

Tabela 60. Średnia zmiana stężenia FPG; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających;
† okres utrzymywania stabilnego leczenia podstawowego.

W okresie 12 początkowych tygodni badania w grupie empagliflozyny 10 mg odnotowano zmniejszenie stężenia FPG względem poziomu wyjściowego, przy jednoczesnym wzroście glikemii w grupie

kontrolnej. Średnia różnica zmian tego parametru na pomiędzy grupą EMPA-10 a grupą STD+PBO była statystycznie istotna (p < 0,001) na korzyść empagliflozyny; MD = -20,4 (95% CI: -22,6; -18,2) mg/dl.

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

5.4.10 Kontrola masy ciała

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

5.4.10.1 Zmiana masy ciała

W publikacjach z badania *EMPA-REG OUTCOME (Zinman 2015)* wyniki dotyczące zmian masy ciała pacjentów przedstawiono wyłącznie w postaci graficznej (wykres w załączniku do publikacji *Zinman 2015*, *Section P*) oraz narracyjnego podsumowania. Dane liczbowe dotyczące zmian masy ciała zidentyfikowano w materiałach konferencyjnych: *Neeland 2016, Neeland 2016b, Jurišić-Eržen 2016, Jurišić-Eržen 2016a, Schernthaner 2016* i *Schernthaner 2016a*. W dostępnych źródłach zaprezentowano analizę średnich zmian masy ciała (kg) po upływie 12 oraz 164 tygodni leczenia. Wyniki podano wyłącznie dla porównań uwzględniających dawkę empagliflozyny (EMPA-10 vs STD+PBO; EMPA-25 vs STD+PBO – porównanie nieuwzględnione w niniejszej analizie).

5.4.10.1.1 EMPA-10 vs STD+PBO

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

Tabela 61. Średnia zmiana masy ciała; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających;
† okres utrzymywania stabilnego leczenia podstawowego.

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny zmian masy ciała w podziale na podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wcześniejszego leczenia insuliną oraz sulfonylomocznikiem (dane z posteru dla doniesienia *Jurišić-Eržen 2016* oraz z posteru dla doniesienia *George 2017*).

Tabela 62. Średnia zmiana masy ciała w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania insuliny; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Okres obserwacji	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)* [%]
	N	średnia (SE) [%]	N	średnia (SE) [%]	
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
164 tygodnie	702	-2,5 (0,2)	666	-1,2 (0,2)	**-1,3 (-1,8;-0,8); p < 0,0001**
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
164 tygodnie	596	-2,2 (0,2)	573	-0,3 (0,2)	**-1,9 (-2,5;-1,4); p < 0,0001**
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni sulfonylomocznikiem					
164 tygodnie	737	-2,2 (0,2)	686	-0,6 (0,2)	**-1,6 (-2,1;-1,1); p < 0,0001**
Subpopulacja: pacjenci leczeni sulfonylomocznikiem					
164 tygodnie	561	-2,6 (0,2)	553	-1,0 (0,2)	**-1,6 (-2,1;-1,0); p < 0,0001**

Masa ciała u chorych leczonych wcześniej insuliną uległa znamiennemu zmniejszeniu podczas terapii empagliflozyną 10 mg w porównaniu do kontroli, a wielkość efektu była zbliżona do tego obserwowanego w populacji ogólnej: MD = -1,9 (95% CI: -2,5; -1,4), p < 0,0001. W podgrupie nie otrzymujących

wcześniej leczenia insuliną efekt również był istotny i liczbowo nieco mniejszy. Podobnie, niezależnie od wyjściowego stosowania sulfonylomocznika, obserwowano istotny wpływ empagliflozyny w porównaniu z leczeniem standardowym na zmiany masy ciała pacjentów.

5.4.10.2 Inne mierniki otyłości i otłuszczenia ciała

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

5.4.10.2.1 EMPA-10 vs STD+PBO

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

Tabela 63. Średnie zmiany wartości mierników otyłości i otłuszczenia ciała; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)*
	N	średnia (SE)	N	średnia (SE)	
Obwód talii [cm]	1285	bd.	1220	bd.	**-1,5 (-1,9;-1,0) p < 0,001**
Wskaźnik otyłości centralnej	1285	bd.	1220	bd.	**-0,008 (-0,011;-0,006) p < 0,001**
Szacunkowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie [%]	1282	bd.	1217	bd.	**-0,45 (-0,83;-0,07) p < 0,05**

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających.

Wyniki porównawczej oceny zmian mierników otyłości i otłuszczenia ciała u chorych leczonych empagliflozyną 10 mg i pacjentów poddawanych wyłącznie standardowej terapii hipoglikemizującej wskazują,

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

5.4.11 Kontrola ciśnienia tętniczego krwi

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

5.4.11.1 Zmiana ciśnienia tętniczego krwi

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

5.4.11.2 Dodanie leku hipotensyjnego

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

W publikacjach z badania *EMPA-REG OUTCOME* podano dane pozwalające ocenić wpływ stosowania empagliflozyny na intensywność stosowania leków podawanych w kontroli czynników ryzyka sercowo-

naczyniowego, tj. w kontroli ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu we krwi oraz w profilaktyce przeciwzakrzepowej. W publikacji z badania (*Zinman 2015*) podano jako liczby i odsetki pacjentów, u których rozpoczęto stosowanie nowego leku podczas trwania badania (w pełnym okresie obserwacji), w grupie EMPA i STD+PBO (populacja mITT).

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

Tabela 64. Ordynacja dodatkowych leków hipotensyjnych; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

W ok. 3-letnim okresie obserwacji w grupie leczonej empagliflozyną odnotowano zmniejszone, względem grupy kontrolnej, zapotrzebowanie na dodanie kolejnego leku hipotensyjnego (40,6% vs 47,4%). Względne ryzyko dodania leku hipotensyjnego wynosi 0,86 (95% CI: 0,81; 0,90), co oznacza zmniejszenie

prawdopodobieństwa dodania leku hipotensyjnego o 14%, i jest istotne statystycznie (p < 0,0001). Wartość NNT wskazuje, że w czasie trwającej około 3 lat terapii z udziałem empagliflozyny na każdych 15 (95% CI: 11; 24) leczonych pacjentów jeden chory uniknie w tym okresie konieczności dalszej intensyfikacji leczenia obniżającego ciśnienie tętnicze krwi, w postaci ordynacji kolejnego leku.

Odnotowany, istotny statystycznie, wpływ empagliflozyny ograniczający konieczność dalszej intensyfikacji kontroli tętniczego ciśnienia krwi ujawnił się w przypadku większości analizowanych klas leków hipotensyjnych. Wartości zmniejszenia względnego ryzyka (wartości istotne statystycznie) kształtowały się w zakresie od 39 do 12%, wynosząc: 39% dla antagonistów receptorów aldosteronowych, 31% dla antagonistów wapnia, 29% dla leków moczopędnych, 14% dla inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz 12% dla leków beta-adrenolitycznych. Wpływ stosowania empagliflozyny nie był statystycznie istotny w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka zastosowania inhibitora reniny (stosowane przez kilku chorych) lub leków sklasyfikowanych jako „inne".

5.4.11.3 Zmiana częstości rytmu serca

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

5.4.12 Kontrola stężenia lipidów

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

5.4.12.1 Dodanie leku hipolipemizującego

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

Tabela 65. Ordynacja dodatkowych leków hipolipemizujących; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

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

W przypadku każdej rozpatrywanej grupy leków hipolipemizujących odsetki pacjentów, u których dodano kolejny lek w czasie trwania badania były niższe u chorych leczonych empagliflozyną niż w grupie kontrolnej. Względne ryzyko dodania kolejnego leku hipolipemizującego jest istotne statystycznie w przypadku leków z grupy fibratów (zmniejszenie ryzyka o 21%) i leków sklasyfikowanych jako „inne"

(zmniejszenie ryzyka o 28%). Zmniejszenie ryzyka ordynacji jako dodatkowego leku statyny, ezetymibu lub kwasu nikotynowego nie spełnia kryterium istotności statystycznej.

5.4.12.2 Zmiana stężenia cholesterolu we krwi

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

5.4.13 Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej

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

5.4.13.1 Dodanie leku przeciwzakrzepowego

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

Tabela 66. Ordynacja dodatkowych leków przeciwzakrzepowych; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Charakterystyka wyjściowa	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dowolny lek przeciwzakrzepowy	1179 (25,2)	623 (26,7)	0,94 (0,87; 1,02) p = 0,1603	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1643
Kwas acetylosalicylowy	736 (15,7)	402 (17,2)	0,91 (0,82; 1,02) p = 0,1009	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,1060

Charakterystyka wyjściowa	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Klopidogrel	224 (4,8)	112 (4,8)	1,00 (0,80; 1,24) p = 0,9683	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9683
Antagoniści witaminy K	136 (2,9)	89 (3,8)	**0,76 (0,58; 0,99) NNT = 110 (55; 154381) p = 0,0411**	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0502

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach

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

W przypadku każdej rozpatrywanej grupy leków przeciwzakrzepowych odsetki pacjentów, u których dodano kolejny antykoagulant w czasie trwania badania były niższe u chorych leczonych empagliflozyną niż w grupie kontrolnej. Względne ryzyko dodania kolejnego leku przeciwzakrzepowego jest istotne statystycznie w przypadku antagonistów witaminy K (zmniejszenie ryzyka o 24%). Zmniejszenie ryzyka ordynacji jako kwasu acetylosalicylowego lub klopidogrelu nie spełnia kryterium istotności statystycznej.

5.4.14 Utrzymanie czynności nerek

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

5.4.14.1 Zmiana wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR)

Wyniki w publikacji *Wanner 2016* przedstawiono:

- graficznie – z uwzględnieniem wszystkich punktów czasowych, w których dokonano pomiarów, do 192 tygodnia obserwacji (*Figure 3*) oraz
- jako wartości i różnice średnich zmian eGFR w porównywanych grupach – w całym okresie trwania badania oraz z podziałem na okresy do 4 tygodnia, od 4 do ostatniego tygodnia leczenia

(okresy w których przyjmowano badany lek, łącznie trwające 3 lata) i końcową fazę obserwacji bez leczenia (mediana: 34 dni).

Wyniki podano z podziałem na grupy stosujące odmienne dawki dzienne empagliflozyny (EMPA-10 vs STD+PBO; EMPA-25 vs STD+PBO – porównanie nieuwzględnione w niniejszej analizie).

5.4.14.1.1 EMPA-10 vs STD+PBO

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości średnich zmian eGFR [ml/min/1,73 m^2] w grupie chorych leczonych empagliflozyną 10 mg oraz grupie kontrolnej, ocenionych w okresach wyodrębnionych przez autorów badania.

Tabela 67. Średnia zmiana eGFR (CKD-EPI); EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Etap badania, okres czasu		EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI) [ml/min/1,73 m^2]	
		N	średnia (SD) [ml/min/1,73 m^2]	N	średnia (SD) [ml/min/1,73 m^2]		
Do 4 tyg. – zmiana tygodniowa	Mediana: 3,0 lata	2290†	-0,62 (1,91*)	2295†	0,01 (1,92*)	**-0,63* (-0,74;-0,52)*** **p < 0,001**	
Od 4 tyg. do ostatniego tygodnia leczenia – zmiana roczna		1642‡	-0,19 (4,46*)	1555‡	-1,67 (5,13*)	**1,48* (1,15; 1,81)*** **p < 0,001**	**4,7 (4,0; 5,5)** **p < 0,001**
Od ostatniego dnia leczenia do ukończenia obserwacji (faza bez leczenia); mediana: 34 dni – zmiana tygodniowa		1642‡	0,48 (1,62*)	1555‡	-0,04 (1,58*)	**0,52* (0,41; 0,63)*** **p < 0,001**	

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;
† liczby analizowanych pacjentów na podst. danych podanych na wykresie - tydzień 4. (*Wanner 2016, Figure 3 A*);
‡ liczby analizowanych pacjentów na podst. danych podanych na wykresie (*Wanner 2016, Figure 3 B*).

W pierwszym 4-tygodniowym okresie leczenia w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* obserwowano krótkotrwałe pogorszenie czynności nerek (spadek eGFR) w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną 10 mg, przy niewielkim wzroście eGFR w grupie STD+PBO. Różnica średnich tygodniowych zmian eGFR wyniosła 0,63 (95% CI: 0,52; 0,74) ml/min/1,73 m^2 na niekorzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

W drugim analizowanym okresie, trwającym od czwartego do ostatniego tygodnia leczenia (długotrwałe leczenie w badaniu), opisana wyżej tendencja uległa odwróceniu. Wartość eGFR w grupie EMPA-10 uległa tylko nieznacznemu spadkowi, przy wyraźnie nasilającym się pogorszeniu czynności nerek w grupie

STD+PBO. Różnica średnich rocznych zmian eGFR wyniosła 1,48 (95% CI: 1,15; 1,81) ml/min/1,73 m^2 na korzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

W końcowej fazie badania, obejmującej ok. miesięczny okres obserwacji po zaprzestaniu przyjmowania testowanego leku (faza bez badanego leczenia), u chorych leczonych empagliflozyną 10 mg nastąpił wzrost eGFR, a w grupie kontrolnej – niewielki spadek. Różnica średnich tygodniowych zmian eGFR wyniosła 0,52 (95% CI: 0,41; 0,63) ml/min/1,73 m^2 na korzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

Ogółem, w pełnym okresie obserwacji w badaniu, różnica średnich zmian eGFR wyniosła 4,7 (95% CI: 4,0; 5,5) ml/min/1,73 m^2 na korzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie ($p < 0,001$), co wskazuje na spowolnienie procesu utraty czynności nerek u chorych leczonych empagliflozyną, w porównaniu z pacjentami poddawanymi terapii standardowej.

5.4.14.2 Zmiana stężenia kwasu moczowego

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

5.5 Bezpieczeństwo

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

W publikacjach *z* badania *EMPA-REG OUTCOME* przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem – z wyodrębnieniem zdarzeń poważnych *(severe)* i ciężkich *(serious)*

oraz zdefiniowanych protokołem zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI, ang. *Adverse Events of Special Interest*). W analizie własnej podstawowym źródłem danych o liczbie i odsetkach pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane była publikacja *Zinman 2015*, w której wyniki podano dla populacji mITT.

W publikacji *(Zinman 2015)* dostępne były również wyniki dotyczące zmian parametrów laboratoryjnych o istotnym znaczeniu klinicznym – informujących o zmianach czynności szpiku kostnego, nerek i wątroby oraz stężenia elektrolitów. Zmiany parametrów laboratoryjnych obliczono jako różnice pomiędzy stężeniem wyjściowym a wynikiem ostatniego pomiaru dokonanego do 3 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku w badaniu. Wyniki analizy zmian parametrów laboratoryjnych u chorych leczonych empagliflozyną podano wyłącznie w podziale na grupy leczone w dawce 10 mg i 25 mg (dawkowanie nieuwzględnione w niniejszej analizie).

Z publikacji z badania *EMPA-REG OUTCOME* zaczerpnięto dane dotyczące bezpieczeństwa podane dla populacji mITT.

5.5.1 Zdarzenia niepożądane

5.5.1.1 EMPA vs STD+PBO

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

Tabela 68. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane ogółem, według nasilenia i ciężkości				
Zdarzenie niepożądane (dowolne)#	4230 (90,2)	2139 (91,7)	**0,98 (0,97; 1,00) NNT = 70 (36; 3449) p = 0,0450**	**-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0455**
Poważne zdarzenie niepożądane *(severe adverse event)*	1100 (23,5)	592 (25,4)	0,92 (0,85; 1,01) p = 0,0775	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0812

Punkt końcowy	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ciężkie zdarzenie niepożądane *(serious adverse event)*	1789 (38,2)	988 (42,3)	**0,90 (0,85; 0,96) NNT = 24 (16; 58) p = 0,0007**	**-0,04 (-0,07;-0,02) p = 0,0008**
Ciężkie zdarzenie niepożądane – zgon	176 (3,8)	119 (5,1)	**0,74 (0,59; 0,92) NNT = 75 (42; 334) p = 0,0083**	**-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0117**
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	813 (17,3)	453 (19,4)	**0,89 (0,81; 0,99) NNT = 49 (25; 745) p = 0,0329**	**-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0361**
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)				
Epizody hipoglikemii				
Potwierdzony epizod hipoglikemii**	1303 (27,8)	650 (27,9)	1,00 (0,92; 1,08) p = 0,9573	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9573
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	63 (1,3)	36 (1,5)	0,87 (0,58; 1,31) p = 0,5057	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5151
Zakażenia dróg moczowo-płciowych				
Zakażenie dróg moczowych	842 (18,0)	423 (18,1)	0,99 (0,89; 1,10) p = 0,8641	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8643
u mężczyzn†	350 (10,5)	158 (9,4)	1,12 (0,93; 1,33) p = 0,2297	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2210
u kobiet††	492 (36,4)	265 (40,6)	0,90 (0,80; 1,01) p = 0,0686	-0,04 (-0,09; 0,00) p = 0,0733^
Powikłane zakażenie dróg moczowych$	82 (1,7)	41 (1,8)	1,00 (0,69; 1,44) p = 0,9811	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9811
Powikłane zakażenia dróg moczowych – w rozbiciu na hasła MedDRA: Zakażenie dróg moczowych	29 (0,6)	16 (0,7)	0,90 (0,49; 1,66) p = 0,7402	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7443
Urosepsa (posocznica moczowa)	17 (0,4)	3 (0,1)	2,82 (0,83; 9,62) p = 0,0975	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0417
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	13 (0,3)	4 (0,2)	1,62 (0,53; 4,96) p = 0,3997	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3573
Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	10 (0,2)	10 (0,4)	0,50 (0,21; 1,19) p = 0,1182	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1543
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	8 (0,2)	6 (0,3)	0,66 (0,23; 1,91) p = 0,4473	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4746
Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	2 (0,1)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,1364	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2165
Zakażenie nerek	4 (0,1)	2 (0,1)	1,00 (0,18; 5,43) p = 0,9959	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9959
Grzybicze zakażenie dróg moczowych	3 (0,1)	0 (0,0)	3,49 (0,18; 67,44) p = 0,4089	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2013

Punkt końcowy	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4323
Zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez pałeczkę okrężnicy	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4323
Zakażenie dróg moczowych wywołane przez pałeczkę ropy błękitnej	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5938
Gruczołowe zapalenie pęcherza moczowego	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5938
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4323
Zapalenie nerek	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5938
Zakażenie narządów płciowych	301 (6,4)	42 (1,8)	**3,57 (2,59; 4,91) NNH = 22 (19; 27) p < 0,0001**	**0,05 (0,04; 0,06) p < 0,0001**
u mężczyzn†	166 (5,0)	25 (1,5)	**3,34 (2,21; 5,07) NNH = 29 (23; 40) p < 0,0001**	**0,03 (0,03; 0,04) p < 0,0001**
u kobiet††	135 (10,0)	17 (2,6)	**3,84 (2,34; 6,30) NNH = 14 (11; 19) p < 0,0001**	**0,07 (0,05; 0,09) p < 0,0001**
Inne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu				
Zmniejszenie objętości płynów	239 (5,1)	115 (4,9)	1,03 (0,83; 1,28) p = 0,7593	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7580
Ostra niewydolność nerek	246 (5,2)	155 (6,6)	**0,79 (0,65; 0,96) NNT = 72 (39; 501) p = 0,0177**	**-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0222**
Ostre uszkodzenie nerek	45 (1,0)	37 (1,6)	**0,61 (0,39; 0,93) NNT = 160 (84; 2123) p = 0,0228**	**-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,0340**
Obrzęk	212 (4,5)	216 (9,3)	**0,49 (0,41; 0,59) NNT = 22 (17; 30) p < 0,0001**	**-0,05 (-0,06;-0,03) p < 0,0001**
Cukrzycowa kwasica ketonowa	4 (0,1)	1 (0,0)	1,99 (0,22; 17,80) p = 0,5378	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4823
Incydent zakrzepowo-zatorowy	30 (0,6)	20 (0,9)	0,75 (0,42; 1,31) p = 0,3096	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3314
Złamanie kości	179 (3,8)	91 (3,9)	0,98 (0,76; 1,25) p = 0,8672	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8676

Punkt końcowy	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Inne analizowane zdarzenia niepożądane				
Hiperkaliemia¥	93* (2,0*)	78* (3,3*)	0,59 (0,44; 0,80) NNT = 74 (46; 190) p = 0,0006	-0,01 (-0,02;-0,01) p = 0,0014

szczegółowy wykaz ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* został udostępniony w domenie publicznej, w rejestrze badań klinicznych *(ClinicalTrials.gov 2016)*;
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
** stężenie glukozy we krwi < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) lub hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej;
$ odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica moczowa lub ciężkie zdarzenie spójne z definicją zakażenia dróg moczowych;
¥ liczba pacjentów ocenionych w grupie EMPA = 4685;
† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji mężczyzn (N=3336 w grupie EMPA i 1680 w grupie STD+PBO);
†† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji kobiet (N=1351 w grupie EMPA i 653 w grupie STD+PBO).

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

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły z niższą częstością u chorych leczonych empagliflozyną w porównaniu z grupą leczoną standardowo (38,2% vs 42,3%). Względne ryzyko wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego u chorego leczonego empagliflozyną wynosi 0,90 (95% CI: 0,85; 0,96) i jest istotne statystycznie. Wartość NNT wskazuje, że trwająca około 3 lat terapia z udziałem empagliflozyny pozwala na uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego na każdą grupę 24 leczonych pacjentów.

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

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

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

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

Zakażenia dróg moczowych, ogółem oraz powikłane, występowały ze zbliżoną częstością u pacjentów leczonych empagliflozyną i w grupie kontrolnej. W szczegółowej ocenie zakażeń dróg moczowych, w rozbiciu względem etiologii, w grupie empagliflozyny odnotowano wyższy odsetek chorych, u których doszło do rozwoju urosepsy, w porównaniu z grupą kontrolną (0,4% vs 0,1%). Względne ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w związku z zastosowaniem empagliflozyny wynosi 2,82 (95% CI: 0,83; 9,62) i nie jest statystycznie istotne. Obliczone w analizie własnej bezwzględne zwiększenie ryzyka było istotne statystycznie ($p = 0,04$). Ze względu na bardzo niskie częstości zdarzeń w obu porównywanych grupach wartość różnicy na niekorzyść empagliflozyny była jednak znikoma, co daje bardzo wysoką wartość NNH - dodatkowy przypadek urosepsy może wystąpić dodatkowo u jednego na 428 leczonych pacjentów.

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

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

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

5.5.1.2 EMPA-10 vs STD+PBO

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

Tabela 69. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA-10 N = 2345 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane ogółem, według nasilenia i ciężkości				
Zdarzenie niepożądane (dowolne)	2112 (90,1)	2139 (91,7)	0,98 (0,96; 1,00) p = 0,0544	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0542
Poważne zdarzenie niepożądane	536 (22,9)	592 (25,4)	**0,90 (0,81; 1,00) NNT = 40 (21; 1491) p = 0,0443**	**-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0440**
Ciężkie zdarzenie niepożądane (dowolne)	876 (37,4)	988 (42,3)	**0,88 (0,82; 0,95) NNT = 21 (13; 46) p = 0,0005**	**-0,05 (-0,08;-0,02) p = 0,0005**
Ciężkie zdarzenie niepożądane- zgon	97 (4,1)	119 (5,1)	0,81 (0,62; 1,05) p = 0,1169	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1161
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	416 (17,7)	453 (19,4)	0,91 (0,81; 1,03) p = 0,1405	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1402

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

Punkt końcowy	EMPA-10 N = 2345 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4786
Zapalenie nerek	1 (0,0)	0 (0,0)	2,98 (0,12; 73,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4798
Zakażenie narządów płciowych	153 (6,5)	42 (1,8)	**3,62 (2,59; 5,07) NNH = 22 (18; 28) p < 0,0001**	**0,05 (0,04; 0,06) p < 0,0001**
u mężczyzn†	89 (5,4)	25 (1,5)	**3,62 (2,33; 5,61) NNH = 26 (20; 38) p < 0,0001**	**0,04 (0,03; 0,05) p < 0,0001**
u kobiet††	64 (9,2)	17 (2,6)	**3,55 (2,10; 6,00) NNH = 16 (11; 25) p < 0,0001**	**0,07 (0,04; 0,09) p < 0,0001**
Inne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu				
Zmniejszenie objętości płynów	115 (4,9)	115 (4,9)	0,99 (0,77; 1,28) p = 0,9682	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9682
Ostra niewydolność nerek	121 (5,2)	155 (6,6)	**0,78 (0,62; 0,98) NNT = 68 (36; 748) p = 0,0318**	**-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0312**
Ostre uszkodzenie nerek	26 (1,1)	37 (1,6)	0,70 (0,42; 1,15) p = 0,1591	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1569
Cukrzycowa kwasica ketonowa	3 (0,1)	1 (0,0)	2,98 (0,31; 28,67) p = 0,3435	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3189
Incydent zakrzepowo-zatorowy	9 (0,4)	20 (0,9)	**0,45 (0,20; 0,98) NNT = 212 (109; 4276) p = 0,0447**	**0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0392**
Złamanie kości	92 (3,9)	91 (3,9)	1,01 (0,76; 1,34) p = 0,9681	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9681

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
** stężenie glukozy we krwi < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) lub hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej;
$ odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica moczowa lub ciężkie zdarzenie spójne z definicją zakażenia dróg moczowych;
† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji mężczyzn (N=1653 w grupie EMPA-10 i 1680 w grupie STD+PBO);
†† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji kobiet (N=692 w grupie EMPA-10 i 653 w grupie STD+PBO).

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

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

przypadku uniknięcia poważnego zdarzenia niepożądanego wymaga zastosowania empagliflozyny u 40 chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły z niższą częstością u chorych leczonych empagliflozyną 10 mg w porównaniu z grupą leczoną standardowo (37,4% vs 42,3%). Względne ryzyko wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego u chorego leczonego empagliflozyną wynosi 0,88 (95% CI: 0,82; 0,95) i jest istotne statystycznie (p = 0,0005). Wartość NNT wskazuje, że trwająca około 3 lat terapia z udziałem empagliflozyny pozwala na uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego na każdą grupę 21 leczonych pacjentów.

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

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

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

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

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

W analizie własnej różnic pomiędzy empagliflozyną 10 mg a terapią standardową stwierdzono ponadto istotne statystycznie (p = 0,0447) zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego u chorych leczonych empagliflozyną 10 mg (0,4% vs 0,9%); RR = 0,45 (95% CI: 0,20; 0,98). Ze względu jednak na niskie częstości ocenianego zdarzenia niepożądanego w obu porównywanych grupach pacjentów, wartość bezwzględnych parametrów korzyści wskazuje na niewielką istotność kliniczną tego efektu (NNT = 212).

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

5.5.2 Parametry laboratoryjne o istotnym znaczeniu klinicznym

5.5.2.1 EMPA-10 vs STD+PBO

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

Tabela 70. Średnie zmian parametrów laboratoryjnych względem poziomu wyjściowego; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy†	EMPA-10 N = 2345	STD+PBO N = 2333	MD (95% CI)*
	Średnia zmiana (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Parametry czynności szpiku kostnego, nerek i wątroby			
Hematokryt [%]	4,8 (5,5)	0,9 (4,7)	**3,90 (3,61; 4,19) p < 0,0001**

Punkt końcowy†	EMPA-10 N = 2345	STD+PBO N = 2333	MD (95% CI)*
	Średnia zmiana (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Hemoglobina [g/dl]	0,8 (1,3)	-0,1 (1,2)	**0,90 (0,83; 0,97) p < 0,0001**
Kreatynina w osoczu [mg/dl]	0,04 (0,18)	0,03 (0,22)	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0888
eGFR [ml/min/1,73 m2]	-2,3 (12,1)	-2,0 (11,5)	-0,30 (-0,98; 0,38) p = 0,3848
AST [j/l]	0 (15)	0 (24)	0,00 (-1,15; 1,15) p = 1,0000
ALT [j/l]	-1 (17)	0 (32)	-1,00 (-2,47; 0,47) p = 0,1817
ALP [j/l]	3 (33)	5 (33)	**-2,00 (-3,89;-0,11) p = 0,0382**
Elektrolity			
Sód [mEq/l]	0 (2)	0 (2)	0,00 (-0,11; 0,11) p = 1,0000
Potas [mEq/l]	0,0 (0,4)	0,0 (0,4)	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Wapń [mEq/l]	0,0 (0,5)	0,0 (0,5)	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Magnez [mEq/l]	0,1 (0,2)	0,0 (0,2)	**0,10 (0,09; 0,11) p < 0,0001**
Chlor [mEq/l]	-1 (2)	-1 (2)	0,00 (-0,11; 0,11) p = 1,0000
Fosforany [mEq/l]	0,1 (0,3)	0,0 (0,3)	**0,10 (0,08; 0,12) p < 0,0001**

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Jardiance (*ChPL Jardiance 2022*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Cukrzyca typu 2

Łącznie 15 582 pacjentów z cukrzycą typu 2 wzięło udział w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny, z czego 10 004 pacjentów otrzymywało empagliflozynę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonylomocznika, pioglitazonem, inhibitorami DPP-4 lub insuliną. W 6 badaniach przeprowadzonych z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni wzięło udział 3 534 pacjentów, z których 1 183 otrzymywało placebo, a 2 351 - empagliflozynę. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych empagliflozyną była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

Niewydolność serca

Do badań EMPEROR włączono pacjentów z niewydolnością serca i zredukowaną frakcją wyrzutową (N=3 726) lub zachowaną frakcją wyrzutową (N=5 985), którzy otrzymywali leczenie 10 mg empagliflozyny lub placebo. U około połowy pacjentów występowała cukrzyca typu 2. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym łącznie w badaniach EMPEROR-Reduced i EMPERORPreserved było zmniejszenie objętości płynów (10 mg empagliflozyny: 11,4%; placebo: 9,7%). Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny był zasadniczo spójny w badanych wskazaniach.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane - sklasyfikowane według grup układowonarządowych oraz według preferowanych terminów MedDRA – zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymali empagliflozynę w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo.

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Działania niepożądane są wymienione według bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 71. Działania niepożądane u pacjentów obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli (*ChPL Jardiance 2022*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania działań dowolnego stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie narządów płciowych (kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołędzi i inne zakażenia narządów płciowych)	Często
	Zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe 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	Niezbyt często
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
	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia lipidów w surowicy	Często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej zwiększenie hematokrytu	Niezbyt często

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 pioglitazonem 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 sulfonylomocznika (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 sulfonylomocznika 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 badaniach niewydolności serca EMPEROR obserwowano podobną częstość występowania hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem lub insuliną (10 mg empagliflozyny: 6,5%; placebo: 6,7%).

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 sulfonylomocznika, w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem 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

sulfonylomocznika 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 badaniach dotyczących niewydolności serca EMPEROR ciężką hipoglikemię obserwowano z podobną częstością występowania u pacjentów z cukrzycą podczas leczenia empagliflozyną i placebo w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem lub insuliną (10 mg empagliflozyny: 2,2%, placebo: 1,9%).

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołędzi i inne zakażenia narządów płciowych

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołędzi 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 badaniach dotyczących niewydolności serca EMPEROR częstość występowania tego typu zakażeń była większa u pacjentów z cukrzycą (10 mg empagliflozyny: 2,3%; placebo: 0,8%) niż u pacjentów bez cukrzycy (10 mg empagliflozyny: 1,7%; placebo: 0,7%) 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 badaniach niewydolności serca EMPEROR zwiększone oddawanie moczu obserwowano z podobną częstością występowania u pacjentów leczonych empagliflozyną i placebo (10 mg empagliflozyny: 0,9%, placebo 0,5%).

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 m^2). 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), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Pro-duktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji np. 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 stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono dokument z dnia 26 lutego 2016 roku (*URPL 2016*), wydany przez agencję EMA, w którym potwierdzono zalecenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej u chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących inhibitory SGLT-2. Podano w nim, że cukrzycowa kwasica ketonowa jest poważnym powikłaniem występującym w cukrzycy, spowodowanym niskim poziomem insuliny. Rzadkie przypadki tego schorzenia, także zagrażające życiu, wystąpiły u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2 w trakcie leczenia cukrzycy typu 2. Wiele z tych przypadków było nietypowych – pacjenci nie mieli tak wysokiego poziom cukru we krwi, jak można by się tego spodziewać, co może opóźnić diagnozę i leczenie. Dlatego zalecono, aby przedstawiciele zawodów medycznych zwrócili uwagę na możliwość wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego nawet w przypadkach, gdy poziom cukru we krwi nie jest wysoki. W wyniku analizy danych dotyczących raportowanych przypadków wystąpienia kwasicy ketonowej, EMA zaleciła uaktualnienie informacji o bezpieczeństwie inhibitorów SGLT-2, polegające na sklasyfikowaniu kwasicy ketonowej jako rzadkiego działania niepożądanego (dotyczącego 1 na 1 000 pacjentów). Wskazano, że pacjenci przyjmujący ten rodzaj leków powinni być poinformowani o objawach cukrzycowej kwasicy ketonowej, a w przypadku powstania podejrzenia tego schorzenia lub jego stwierdzenia zlecono zaprzestanie leczenia inhibitorami SGLT-2 i jego niewznawianie do momentu wykrycia i usunięcia innej, jednoznacznej przyczyny stanu pacjenta. Dodatkowo podano także, że w przypadku pacjentów przechodzących poważne operacji lub znajdujących się w szpitalu ze względu na poważną chorobę konieczne jest tymczasowe zaprzestanie stosowania inhibitorów

SGLT-2, a u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej należy zachować ostrożność. W odnalezionym dokumencie podkreślono jednak, że korzyści ze stosowania tego typu leków w cukrzycy typu 2 nadal przeważają nad ryzykiem. Przypomniano także, że cukrzyca typu 1 nie jest zarejestrowanym wskazaniem do stosowania tej klasy leków. Do zagadnienia kwasicy ketonowej wydano także trzy komunikaty polskie, w których przedstawiono zmiany zaleceń odnośnie postępowania w przypadku tego zdarzenia niepożądanego (*URPL 2015*, *URPL 2016a* i *URPL 2016b*) – w ostatnich z nich do przedstawionych powyżej zaleceń dodano, że nie jest zalecane włączanie terapii inhibitorami SGLT-2 u chorych, u których wystąpiła już kwasica ketonowa oraz że u pacjentów hospitalizowanych można ponownie wznowić terapię tymi lekami po ustabilizowaniu jego stanu.

Na stronach FDA odnaleziono informacje o ogólnym profilu bezpieczeństwa empagliflozyny w artykule informującym o zaakceptowaniu tego leku w leczeniu chorych na cukrzycę (28 czerwca 2016) i współtowarzyszącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Jako istotne zdarzenia niepożądane mogące pojawić się podczas stosowania empagliflozyny wymieniono odwodnienie, kwasicę ketonową, ciężkie infekcje dróg moczowych oraz infekcje narządów płciowych (*FDA 2016*). Ponadto w komunikacie z lipca 2016 roku (*FDA 2016a*) wprowadzono zmianę w informacji odnośnie bezpieczeństwa produktu Jardiance – dodano ostrzeżenie o możliwości wystąpienia kwasicy ketonowej podczas stosowania empagliflozyny, która jest poważnym, zagrażającym życiu stanem. W komunikacie tym zalecane jest monitorowanie stężenia ciał ketonowych w organizmie w przypadku odnotowania objawów kwasicy, nawet gdy poziom cukru we krwi nie jest podwyższony. W innym komunikacie (z grudnia 2015 r.) także podano informacje o możliwej kwasicy ketonowej, a dodatkowo wskazano, że po dopuszczeniu do obrotu terapii inhibitorami SGLT-2 zgłaszano ciężkie zakażania dróg moczowych i odmiedniczkowego zapalenia nerek, które wymagały hospitalizacji (*FDA 2015*). W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono także dwa inne dokumenty, w których podano informacje o zdarzeniach niepożądanych w postaci kwasicy ketonowej, posocznicy moczowej oraz odmiedniczkowego zapalenia nerek podczas terapii inhibitorami SGLT-2. W dokumentach tych zalecono między innymi monitorowanie objawów mogących świadczyć o kwasicy oraz zaprzestanie stosowanie tego rodzajów leków w sytuacji jej potwierdzenia, a w związku z przypadkami posocznicy moczowej i odmiedniczkowego zapalenia nerek wskazano na konieczność monitorowania objawów zakażeń dróg moczowych (*FDA 2015a* i *FDA 2015b*). Dodatkowo w dokumencie opisującym empagliflozynę podano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z jej stosowaniem są zakażenia dróg moczowych i grzybicze zakażenia żeńskich narządów płciowych. W rozdziale zawierającym ostrzeżenia wskazano na możliwość wystąpienia kwasicy ketonowej i konieczność zaprzestania terapii tym lekiem w momencie podejrzenia jej wystąpienia lub tymczasowego przerwania

leczenia w sytuacji klinicznej, która może doprowadzić do wystąpienia kwasicy ketonowej. Przerwanie terapii zalecono także w przypadku ciężkiego uszkodzenia nerek lub pogorszenia ich funkcjonowania. Podczas stosowania empagliflozyny zalecono także monitorowanie oraz odpowiednie leczenie niedociśnienia, posocznicy moczowej, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zwiększonego stężenia LDL-C i grzybiczych zakażeń narządów płciowych. Poinformowano również o konieczności zmniejszenia dawki leków zwiększających wydzielanie insuliny lub stosowanej insuliny w momencie rozpoczęcia terapii empagliflozyną w celu zredukowania ryzyka wystąpienia hipoglikemii (*FDA 2016b*).

W dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2018-2022 dostępnych na stronie EMA odnaleziono komunikat dotyczący produktu leczniczego Jardiance (*PRAC 2022*) odnośnie usunięcia ostrzeżenia związanego z amputacją kończyn dolnych w oparciu o wyniki końcowego raportu z metaanalizy badania 1245.171.

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Jardiance jest hipoglikemia (niski poziom cukru we krwi), gdy lek jest przyjmowany z sulfonylomocznikiem lub insuliną, oraz zmniejszona ilość płynów w organizmie, gdy lek jest stosowany w leczeniu niewydolności serca (*EMA 2022*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku z produktem Jardiance (empagliflozyna). Odnotowano łącznie 12967 przypadków zdarzeń niepożądanych. Do najczęstszych należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 4169; 32,1%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 3589; 27,6%), badania diagnostyczne (n = 1771; 13,6%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1714; 13,2%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 1691; 13,0%) (*EudraVigilance 2022*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 24211 chorych stosujących produkt Jardiance (empagliflozyna). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n = 5910; 15,0%), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (n = 5128; 13,0%), badań diagnostycznych (n = 4300; 11,0%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 3550; 9,0%) oraz zaburzeń żołądka i jelit (n = 3288; 8,0%) (*VigiAccess 2022*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31.03.2022) odnotowano łącznie 18476 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 10308 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 473 zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Jardiance (empagliflozyna), należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 5867; 31,7%), badania diagnostyczne (n = 4022; 21,4%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 3980, 21,5%) (*FDA 2022*).

Data ostatniego dostępu: 28.06.2022 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „(Jardiance OR empagliflozin) AND (Diabetes)" (zastosowano filtry na Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Studies Without Results, Adult, Older Adult), zaś w bazie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano kwerendę (Jardiance OR empagliflozin AND Diabetes). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 29.06.2022 r. i otrzymano 142 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 77 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; 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 uwzględniono 15 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Badania w toku oceniające empagliflozynę.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05103306	Long-term Effectiveness and Safety of Empagliflozin-based Quadruple Oral Antidiabetic Agents Therapy Compared to Basal Insulin-based Combination Therapy in Patients With Type 2 Diabetes	**Metodyka:** badanie obserwacyjne **Cel:** ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny jako terapii dodatkowej w porównaniu z terapią skojarzoną z podstawowymi lekami przeciwcukrzycowymi opartymi na insulinie (OAD) u pacjentów z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną za pomocą doustnych leków przeciwcukrzycowych	**Rozpoczęcie:** Styczeń 2017 **Zakończenie:** Grudzień 2021 **Liczba uczestników:** 300 **Sponsor:** Szpital Uniwersytetu Narodowego Chungbuk
NCT04117763	Effect of EMPAgliflozin on The HeterogeneitY of Ventricular Repolarization in Patients	**Metodyka:** interwencyjne badanie kliniczne	**Rozpoczęcie:** 4 października 2019 **Zakończenie:** 31 stycznia 2023

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	With Diabetes and Coronary HEART Diseas	**Cel:** zbadanie, czy empagliflozin ma działanie antyarytmiczne	**Liczba uczestników:** 100 **Sponsor:** Uniwersytet w Sao Paulo
NCT03817463	A Study to Observe the Effectiveness of Empagliflozin, Other SGLT-2 Inhibitors, or DPP-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Multi-country Non-interventional Study on the Effectiveness of Empagliflozin in Adult Patients With Type 2 Diabetes in Europe and Asia	**Metodyka:** nieinterwencyjne badanie obserwacyjne **Cel:** badanie skuteczności empagliflozyny u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w Europie i Azji	**Rozpoczęcie:** 15 kwietnia 2019 **Zakończenie:** 10 grudzień 2021 **Liczba uczestników:** 171808 **Sponsor:** Boehringer Ingelheim
NCT02864914	Post-authorisation Safety Study in Patients With Type 2 Diabetes to Assess the Risk of Liver Injury, Kidney Injury, Urinary Tract and Genital Infections, and Diabetic Ketoacidosis in Patients Treated With Empagliflozin, Compared to DPP-4 Inhibitors	**Metodyka:** badanie obserwacyjne bezpieczeństwa **Cel:** ocena bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w wątrobie i nerkach. W badaniu zostanie również ocenione ryzyko ciężkich powikłań zakażeń dróg moczowych i zakażeń narządów płciowych	**Rozpoczęcie:** 15 marca 2016 **Zakończenie:** 1 sierpnia 2022 **Liczba uczestników:** 99000 **Sponsor:** Boehringer Ingelheim
NCT03078101 EudraCT: 2016-002935-14	EMPRA (EMPagliflozin and RAs in Kidney Disease) (EMPRA) Effect of Empagliflozin on the Renin-angiotensin System in Patients With Chronic	**Metodyka:** prospektywne, kliniczne badanie pilotażowe z potrójnym zaślepieniem **Cel:** wykazanie, czy Empagliflozyna jako dodatek do leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny znacząco zwiększa stężenie angiotensyny w porównaniu z leczeniem samym inhibitorem konwertazy angiotensyny	**Rozpoczęcie:** 15 kwietnia 2017 **Zakończenie:** 7 sierpnia 2019 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 18 czerwca 2019) **Liczba uczestników:** 51 **Sponsor:** Uniwersytet Medyczny w Wiedniu
NCT03877406	Effect of Empagliflozin on Body Composition and Ketones Decrease in Body Fat and Increase in Ketone Body After 6-month Treatment of Empagliflozin in Korean Patients With Type 2 Diabetes	**Metodyka:** randomizowane interwencyjne badanie kliniczne **Cel:** ocena zmian składu ciała wywołanych przez inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT-2) i ich konsekwencji metabolicznych u koreańskich chorych na cukrzycę typu 2	**Rozpoczęcie:** 1 sierpnia 2018 **Zakończenie:** 31 grudnia 2021 **Liczba uczestników:** 200 **Sponsor:** Seoul National University Bundang Hospital
NCT04541797	Stress Cardiac Magnetic Resonance of Asymptomatic Type 2 Diabetics With Cardiovascular High Risk to Measure Empagliflozin Impact on Myocardial Blood Flow (CATCH-EM) (CATCH-EM)	**Metodyka:** badanie kontrolne z podwójną randomizacją **Cel:** wykazanie, czy empagliflozyna poprawi przepływ krwi w mięśniu sercowym u bezobjawowych pacjentów z cukrzycą typu 2 z grupy wysokiego ryzyka	**Rozpoczęcie:** 1 października 2020 **Zakończenie:** 31 grudnia 2024 **Liczba uczestników:** 160 **Sponsor:** Uniwersytet w Hongkongu

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04018365	A Multicenter, Open-label, Single-arm Study With Regard to the Efficacy and Safety of Empagliflozin in Patients With Refractory Diabetes Mellitus With Insulin Resistance	**Metodyka:** wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie **Cel:** ocena skuteczności klinicznej leczenia empagliflozyną u pacjentów z oporną na leczenie cukrzycą z insulinooopornością	**Rozpoczęcie:** 1 września 2019 **Zakończenie:** 30 października 2021 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 31 lipca 2021) **Liczba uczestników:** 8 **Sponsor:** Uniwersytet w Kobe
NCT04221152	A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study With Regard to the Safety and Efficacy of Empagliflozin in Patients With Refractory Diabetes Mellitus With Insulin Resistance (EMPIRE-02)	**Metodyka:** wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie **Cel:** określenie bezpieczeństwa i skuteczności doustnego podawania empagliflozyny	**Rozpoczęcie:** 1 luty 2020 **Zakończenie:** 31 maj 2022 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 1 lutego 2022) **Liczba uczestników:** 8 **Sponsor:** Uniwersytet w Kobe
NCT03462069	A Randomized, Double-blind, Parallel-group, 2-treatment Multiple Dose Study to Assess the Intestinal, Metabolic and Cardiovascular Effects of an 8 Weeks Treatment With Sotagliflozin QD as Compared With Empagliflozin Once a Day (QD) in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Patients With Mild to Moderate Hypertension	**Metodyka:** Randomizowane badanie z podwójnie zaślepioną próbą, prowadzone w grupach równoległych **Cel:** porównanie metabolicznych i żołądkowo-jelitowych efektów farmakodynamicznych 8-tygodniowego leczenia sotagliflozyną raz dziennie (QD) z 8-tygodniowym leczeniem empagliflozyną QD u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym w cukrzycy typu 2	**Rozpoczęcie:** 12 marzec 2018 **Zakończenie:** 18 kwietnia 2019 **Liczba uczestników:** 41 **Sponsor:** Sanofi
EudraCT: 2019-004303-12	The effects of SGLT-2-inhibition in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function on renal hemodynamics, kidney function and vasoactive hormones	**Metodyka:** randomizowane badanie kontrolne z podwójnym zaślepieniem **Cel:** badanie wpływu inhibicji SGLT-2 w porównaniu z placebo na hemodynamikę nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zachowaną czynnością nerek	**Rozpoczęcie:** 23 czerwca 2020 **Zakończenie:** badanie w toku **Liczba uczestników:** 20 **Sponsor:** Uniwersytecka Klinika Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Regionalny w Holstebro
EudraCT: 2020-000165-16	A single-center, prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized, cross-over mechanistic intervention study to investigate the effect of empagliflozin on kidney function in people with either preserved or impaired kidney function with or without type 2 diabetes	**Metodyka:** Jednoośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem **Cel:** zbadanie wpływu empagliflozyny na czynność nerek u osób z zachowaną lub upośledzoną czynnością nerek z cukrzycą typu 2 lub bez niej	**Rozpoczęcie:** 24 marca 2020 **Zakończenie:** badanie w toku **Liczba uczestników:** 72 **Sponsor:** Uniwersytet w Amsterdamie
EudraCT: 2016-001264-11	A phase IV, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel	**Metodyka:** badanie fazy IV, jednoośrodkowe, randomizowane, prowadzone metodą	**Rozpoczęcie:** 9 czerwca 2016 **Zakończenie:** badanie w toku

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	group study on the effects of empagliflozin on left ventricular diastolic function compared to usual care in individuals with type 2 diabetes	podwójnie ślepej próby, z grupą placebo **Cel:** wpływ empagliflozyny na czynność rozkurczową lewej komory serca u osób z cukrzycą typu 2	**Liczba uczestników:** 158 **Sponsor:** Uniwersyteckie Centrum Medyczne Uniwersytetu Johannesa Gutenberga w Mainz
EudraCT: 2017-003779-75	Randomized clinical trial to assess the impact of treatment with empagliflozine on systemic inflammatory and renal parameters in patients with Diabetes Mellitus type 2 and ischemic heart disease.	**Metodyka:** otwarte, randomizowane badanie **Cel:** wpływ leczenia empagliflozyną na ogólnoustrojowe parametry zapalne i nerkowe u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą niedokrwienną serca	**Rozpoczęcie:** 13 października 2017 **Zakończenie:** badanie w toku **Liczba uczestników:** 80 **Sponsor:** Szpital Uniwersytecki La Paz
EudraCT: 2020-005317-40	Empagliflozin to elderly and obese patients with cardiovascular disease (EMPIRE II): A randomized controlled trial	**Metodyka:** randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem **Cel:** zbadanie czy 6-miesięczne leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg może poprawić szczytowe zużycie tlenu u starszych i otyłych pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową	**Rozpoczęcie:** 7 kwietnia 2021 **Zakończenie:** badanie w toku **Liczba uczestników:** 204 **Sponsor:** Szpital Uniwersytecki w Odense

9 Wyniki

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 reprezentatywne przeglądy systematyczne, prezentujące wyniki metaanaliz sieciowych oceniających wpływ inhibitorów SGLT-2 lub bezpośrednio empagliflozyny na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Obserwowane wyniki uwzględnianych przeglądów systematycznych potwierdzają efektywność inhibitorów SGLT-2, w tym również empagliflozyny, w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz zgonom u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu ze standardowym leczeniem. Odnalezione przeglądy wskazują, że obecnie tylko jedno badanie ocenia efektywność empagliflozyny w populacji chorych na cukrzycę oraz współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego – próba *EMPA-REG OUTCOME*. Badanie to potwierdza skuteczność empagliflozyny w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zmniejszaniu ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Empagliflozyna vs standardowe leczenie hipoglikemizujące - badania z randomizacją

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

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

momencie analizy wyników mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 roku, a mediana okresu leczenia – 2,6 lat.

Badanie *EMPA-REG OUTCOME* przeprowadzono w próbie pacjentów o wysokiej liczebności (N_{mITT} = 7020). Zgodnie z kryteriami włączenia do badania próbę stanowili się chorzy z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, charakteryzujący się wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – ze względu na współistnienie choroby układu sercowo-naczyniowego (ChUSN), w większości (60%) chorujący na cukrzycę długotrwale (>10 lat). Najczęstszą manifestacją ChUSN w badanej próbie była choroba niedokrwienna serca (w większości przypadków – wielonaczyniowa) lub przebyty zawał serca. Pod względem dotychczas stosowanego leczenia próba badania *EMPA-REG OUTCOME* składała się prawie wyłącznie (ok. 98%) z chorych leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym. Większość pacjentów poddawana była ponadto farmakologicznemu leczeniu nadciśnienia (95%), dyslipidemii (>80%) oraz profilaktyce przeciwzakrzepowej (ok. 90%).

W przeglądzie wykorzystano w pierwszym rzędzie wyniki opublikowane (*Zinman 2014*, *Zinman 2015*, *Zinman 2017*, *Fitchett 2016*, *Inzucchi 2020*, *Inzucchi 2018*, *McGuire 2020* oraz *Wanner 2016*), uzupełnione danymi z doniesień konferencyjnych (*George 2017*, *Jurišić-Eržen 2016, Fitchett 2016a, Neeland 2016, Schernthaner 2016, Schernthaner 2016a, Wanner 2016a*) oraz końcowego raportu z badania klinicznego (CTR).

W analizie klinicznej przedstawiono:

- wyniki analizy głównej (EMPA vs STD+PBO w populacji mITT – pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku) - stanowiącej zgodnie z protokołem podstawę wnioskowania z badania;
- wyniki analizy eksploracyjnej z wyodrębnieniem dziennych dawek empagliflozyny (wyróżniono porównanie EMPA-10 vs STD+PBO, jako dawkowania wybranego obecnie w procesie refundacyjnym),
- w miarę dostępności, wyniki dla subpopulacji wyróżnionych ze względu na towarzyszące leczenie oraz wyjściowe HbA1c, co przybliża populację, o którą powiększy się zakres refundacyjny ocenianego leku (chorzy stosujący tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, chorzy stosujący insulinę oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HBA1c <8%),
- wyniki pełnej analizy subpopulacji dla sercowo-naczyniowych punktów końcowych,
- wyniki analizy wrażliwości dla sercowo-naczyniowych punktów końcowych.

Skuteczność kliniczna

Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita):

W populacji mITT śmiertelność całkowita była istotnie statystycznie niższa w grupie chorych leczonych empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 5,7 vs 8,3%; HR = 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82), NNT = 39, p < 0,001. Zbliżone, istotne statystycznie wyniki uzyskano także w odrębnej ocenie skuteczności dawki empagliflozyny 10 mg: 5,8 vs 8,3%; HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), p = 0,001.

[redacted]

Zdarzenia sercowo-naczyniowe:

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

- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru) – pierwszorzędowego punktu końcowego badania, na podstawie planowego testu hipotezy typu *superiority*; 10,5 vs 12,1%, HR = 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), p < 0,001; w ocenie skuteczności z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny 10 mg uzyskano wyniki zbliżone pod względem wielkości różnic: 10,4 vs 12,1%, HR = 0,85 (95% CI: 0,72; 1,01), p = 0,07, nie były istotne statystycznie;
- nie powoduje wzrostu ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE (zdarzenie 3P-MACE lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) – podstawowego drugorzędowego punktu końcowego badania, na podstawie planowego testu hipotezy typu *non-inferiority*; 12,8 vs 14,3%, HR = 0,89 (95% CI: 0,78; 1,01), p < 0,001; w ocenie skuteczności z wyodrębnieniem dawek empagliflozyny 10 mg uzyskano zbliżone wyniki, różnice nieistotne statystycznie: 12,8 vs 14,3%, HR = 0,89 (95% CI: 0,76; 1,04), p = 0,15;
- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego; 3,7 vs 5,9%; HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,77), p < 0,001; zbliżone, istotne statystycznie wyniki

uzyskano także w odrębnej ocenie skuteczności dawki empagliflozyny 10 mg: 3,8 vs 5,9%; HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,85), p = 0,002.

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

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

[redacted]

W subpopulacji chorych z wyjściowym HbA1c < 7% oraz w zakresie 7%-8% uzyskano wyniki spójne z wynikami w populacji mITT, wskazujące, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową istotnie zmniejsza ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego: 2,4% vs 7,9%, HR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,80) oraz 3,7% vs 6,1%, HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,83). Wyniki te były spójne w przypadku pozostałych wyróżnionych kategorii HbA1c, a utratę istotności odnotowano jedynie dla wyniku w podgrupie z wyjściowym HbA1c ≥ 9%.

W analizie w podgrupach, przeprowadzonej dla wybranych sercowo-naczyniowych punktów końcowych w połączonej populacji obu dawek empagliflozyny, stwierdzono:

- spójność kierunku wpływu empagliflozyny na ryzyko poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE w rozpatrywanych subpopulacjach z wynikiem uzyskanym w populacji mITT w zakresie większości badanych charakterystyk wyjściowych, w tym płci, BMI, kontroli ciśnienia tętniczego krwi, wskaźnika albumina/kreatynina, leczenie insuliną, stosowanie statyn lub ezetymibu, stosowania leczenia hipotensyjnego, terapia lekiem z grup ACEi lub ARBs oraz stosowanie leku beta-adrenolitycznego; odwrócenie kierunku efektu empagliflozyny wystąpiło w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek < 65 r.ż., rasa czarna, zawartość HbA_{1C} ≥ 8,5%, wartość eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2, obciążenie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wyłącznie ze względu na chorobę naczyń mózgowych, stosowanie leku z grupy antagonistów PPAR-γ oraz stosowanie inhibitora DPP-4, ale zwiększenie ryzyka 3P-MACE w żadnej subpopulacji nie było statystycznie istotne;
- wysoką spójność wpływu empagliflozyny w rozpatrywanych subpopulacjach z wynikiem uzyskanym w populacji mITT na ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego; odwrócenie kierunku efektu empagliflozyny odnotowano w przypadku tylko jednej subpopulacji, wyodrębnionej na podstawie wyjściowego stosowania leku z grupy inhibitorów DPP-4, ale zwiększenie ryzyka ocenianego zdarzenia w tej subpopulacji nie było istotne statystycznie.

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla wybranych sercowo-naczyniowych punktów końcowych, w ocenie połączonej obu rozpatrywanych dawek empagliflozyny, z uwzględnieniem alternatywnych

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

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

Ocena częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych analizowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (na podstawie publikacji *McGuire 2020*). Wykazano, że empagliflozyna w porównaniu do grupy kontrolnej istotnie redukuje ryzyko wystąpienia pierwszego, jak i wszystkich przypadków poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru, odpowiednio stosunek częstość wyniósł 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), p = 0,038 i 0,78 (95% CI: 0,67; 0,91), p = 0,0020. Nie stwierdzono znamiennych różnic w ocenie pierwszych występujących przypadków poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, udaru lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, jak i tylko zawału serca. Istotne różnice w zakresie tych punktów końcowych na korzyść EMPA w odniesieniu do STD+PBO odnotowano natomiast dla oceny wszystkich takich zdarzeń, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95), p = 0,0081 i 0,79 (95% CI: 0,62; 0,998), p = 0,049. Znamienne różnice, wskazujące na korzystny wpływ

zastosowania terapii empagliflozyną zarówno dla pierwszych, jak i wszystkich przypadków odnotowano też w analizie: hospitalizacji z powodu niewydolności serca (odpowiednio stosunek częstości: 0,65 [95% CI: 0,50; 0,85], p = 0,0018 i 0,58 [95% CI: 0,42; 0,81], p = 0,0012), hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy, z wyjątkiem śmiertelnego udaru mózgu (odpowiednio stosunek częstości: 0,66 [95% CI: 0,55; 0,79], p < 0,0001 i 0,56 [95% CI: 0,45; 0,69], p < 0,0001) oraz hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu (odpowiednio stosunek częstości: 0,88 [95% CI: 0,81; 0,96], p = 0,0021 i 0,83 [95% CI: 0,76; 0,91], p < 0,0001). Dodatkowo dla oceny łącznej liczby przypadków głównego i poszerzonego wyniku wieńcowego stwierdzono istotne różnice faworyzujące EMPA, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,80 (95% CI: 0,67; 0,95), p = 0,012 i 0,83 (95% CI: 0,70; 0,99), p = 0,033. Istotne różnice między empagliflozyną a grupą kontrolną, zaobserwowano także, podobnie jak w analizie z użyciem HR, dla zgonu z jakiegokolwiek powodu, jak i zgonu sercowo-naczyniowego (odpowiednio stosunek częstości: 0,69 [95% CI: 0,57; 0,83], p < 0,0001 i 0,62 [95% CI: 0,50; 0,78], p < 0,0001). Dla wszystkich pozostałych analizowanych punktów końcowych (zarówno dla ich pierwszego wystąpienia, jak i ocenie łącznej liczby przypadków) różnice między wyróżnionymi grupami były nieistotne.

Ponadto odnaleziono dane na temat analizy 3P-MACE, jak i 4P-MACE w grupie pacjentów leczonych tylko dawkę 10 mg na dzień EMPA. Zebrano je w kolejnej tabeli. Dla oceny pierwszych zdarzeń różnice między empagliflozyną a grupą kontrolną nie były istotne, natomiast dla oceny łącznej liczby zdarzeń okazały się znamienne na korzyść EMPA-10, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,76 (95% CI: 0,63; 0,91), p = 0,0030 i 0,81 (95% CI: 0,69; 0,96), p = 0,0126.

Dodatkowo odnotowano, że wraz ze wzrostem liczby przypadków hospitalizacji bez względu na przyczynę hazard ich wystąpienia (poza analizą ≥ 2 zdarzeń – wynik na granicy istotności statystycznej [p = 0,056]) jest znamiennie, coraz mniejszy na korzyść terapii EMPA – dla oceny ≥ 1 hospitalizacji bez względu na przyczynę HR = 0,89 (95% CI: 0,82; 0,96), p = 0,0035, a dla ≥ 6 hospitalizacji z jakiejkolwiek przyczyny HR = 0,47 (95% CI: 0,31; 0,70), p = 0,0003).

We wspomnianej publikacji odnaleziono także informacje na temat analizy częstości poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru, jak i hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu w zależności od wyjściowego stężenia HbA1c. W obu przypadkach dla stężenia HbA1c < 8,5% wyniki były znamiennie na korzyść EMPA (odpowiedni stosunek częstości: 0,67 [95% CI: 0,56; 0,81], p = 0,0084 i 0,78 [95% CI: 0,70; 0,88], p = 0,0458), a dla stężenia ≥ 8,5% nieistotnie statystycznie (odpowiedni stosunek częstości: 1,09 [95% CI: 0,81; 1,47] i 0,95 [95% CI: 0,81; 1,11]).

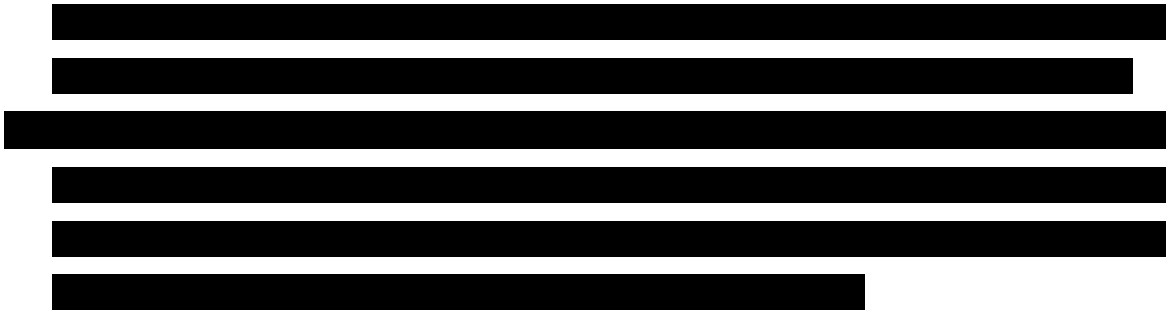
Wyniki związane z niewydolnością serca:

W populacji mITT wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia wszystkich ocenianych punktów końcowych związanych z niewydolnością serca, tj.:

- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu [5,7 vs 8,5%, HR = 0,66 (95% CI: 0,55; 0,79), p < 0,001]; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 5,7% vs 8,5%; HR = 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83), p < 0,001;
- hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca: 2,8% vs 4,5%, HR = 0,61 (95% CI: 0,47; 0,79), p < 0,001; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 2,6% vs 4,5%; HR = 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81), p = 0,001;
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca: 2,7% vs 4,1%, HR =0,65 (95% CI: 0,50; 0,85), p = 0,002; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 2,6% vs 4,1%; HR = 0,62 (95% CI: 0,45; 0,86), p = 0,004;
- niewydolności serca 4,4% vs 6,1%, HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), p = 0,001; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 4,5% vs 6,1%; HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,94), p = 0,014;
- ciężkiej niewydolności serca [4,1 vs 5,8%, HR = 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86) p = 0,001]; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 4,2% vs 5,8%; HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,93), p = 0,012;
- rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [8,6 vs 13,3%, HR = 0,62 (95% CI: 0,53; 0,73), p < 0,001];
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [10,2 vs 15,5%, HR = 0,63 (95% CI: 0,54; 0,73), p < 0,001],
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowego lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [13,1 vs 19,5%, HR = 0,64 (95% CI: 0,56; 0,73), p < 0,001].

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

[redacted]



Analogiczne wyniki obserwowano w podgrupach z leczeniem towarzyszącym w postaci metforminy oraz sulfonylomocznika.

W subpopulacji chorych z wyjściowym HbA1c < 7% oraz 7%-8% uzyskane wyniki również były spójne z wynikami analizy głównej, a leczenie empagliflozyną w porównaniu z terapią standardową:

- związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca: 5,4% vs 11,8%, HR = 0,44 (95% CI: 0,22; 0,89) w podgrupie z HbA1c < 7% oraz 5,6% vs 8,4%, HR = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87) w podgrupie z HbA1c w zakresie 7%-8%;
- związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca: 2,7% vs 4,2%, HR = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) w podgrupie z HbA1c 7%-8%; wśród pacjentów z HbA1c < 7% wynik był liczbowo zbliżony, ale nie osiągnął progu istotności statystycznej, 3,4% vs 5,5%, HR = 0,56 (95% CI: 0,21; 1,48).

Zdarzenia mikronaczyniowe:

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

- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzenia mikronaczyniowego (rozpoczęcia laserowej terapii retinopatii, krwotoku do ciała szklistego, ślepoty związanej z cukrzycą lub nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii); 14,0 vs 20,5%, HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,70), p < 0,001;
- nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii lub zgonu sercowo-naczyniowego; 16,2% vs 23,6%; HR = 0,61 (95% CI: 0,55; 0,69), p < 0,001; podobne, istotne statystycznie wyniki uzyskano w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,72), p < 0,001;

- nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii; 12,7% vs 18,8%, HR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,70), p < 0,001; podobne, istotne statystycznie wyniki uzyskano w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: HR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,72), p < 0,001;
- podwojenia stężenia kreatyniny w osoczu przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2, rozpoczęcia terapii nerkozastępczej lub zgonu z powodu choroby nerek; 1,7% vs 3,1%, HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,75), p < 0,001;
- progresji do makroalbuminurii; 11,2% vs 16,2%, HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,72), p < 0,001;
- podwojenia stężenia kreatyniny w osoczu przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m^2; 1,5% vs 2,6%, HR = 0,56 (95% CI: 0,39; 0,79), p < 0,001;
- rozpoczęcia terapii nerkozastępczej; 0,3% vs 0,6%, HR = 0,45 (95% CI: 0,21; 0,97), p = 0,04.

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

[redacted]

Zdarzenia mózgowo-naczyniowe. W przeprowadzonej analizie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (EMPA vs PBO) w ryzyku wystąpienia zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym udaru bez względu na śmiertelność, HR = 1,18 (95% CI: 0,89; 1,56), p = 0,26 lub przejściowego ataku niedokrwiennego, HR = 0,85 (95% CI: 0,51; 1,42), p = 0,54.

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

Hospitalizacja. Leczenie empagliflozyną związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem hospitalizacji (hospitalizacja z powodu dowolnego zdarzenia niepożądanego), niż stosowanie wyłącznie terapii standardowej; 36,8% vs 39,6%, HR = 0,89 (95% CI: 0,82; 0,96), p = 0,003 [analiza w populacji mITT]. Zbliżony, istotne statystyczny wynik uzyskano także w odrębnej ocenie skuteczności dawki empagliflozyny 10 mg: 35,3% vs 39,6%; HR = 0,84 (95% CI: 0,77; 0,92), p < 0,001.

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

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego; 19,5 vs 31,5%, RR = 0,62 (95% CI: 0,57; 0,67), NNT = 9 (95% CI: 8; 11), p < 0,0001 - w analizie uwzględniającej pełny okres obserwacji;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacji (zwiększenia dawki) dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 32,5% vs 54,2%, RR = 0,60 (95% CI: 0,57; 0,63), NNT = 5 (95% CI: 5; 6), p < 0,0001; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg: 33,2% vs 54,2%; RR = 0,61 (95% CI: 0,57; 0,66), NNT = 5 (95% CI: 5; 6), p < 0,0001;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka intensyfikacji dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 23,3% vs 39,9%, RR = 0,58 (95% CI: 0,54; 0,63), NNT = 7 (95% CI: 6; 8), p < 0,0001; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg: 23,7% vs 39,9%; RR = 0,59 (95% CI: 0,54; 0,65), NNT = 7 (95% CI: 6; 8), p < 0,0001;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 14,7% vs 27,0%, RR = 0,55 (95% CI: 0,50; 0,60), NNT = 9 (95% CI: 7; 10), p < 0,0001; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg: 15,5% vs 27,0%, RR = 0,57 (95% CI: 0,51; 0,64), NNT = 9 (95% CI: 8; 11), p < 0,0001];
- istotnie statystycznie niższą średnią zawartością hemoglobiny glikowanej (HbA_{1C}) po 206 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -0,24 (-0,40; -0,08) p.p.;
- istotnie statystycznie silniejszą średnią redukcją zawartości HbA_{1C} po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -0,31 (95% CI: -0,40; -0,23) p.p., p < 0,001]; również w podgrupie chorych wcześniej leczonych insuliną, MD = -0,24 (95% CI: -0,37; -0,11), p = 0,0004;

- istotnie statystycznie silniejszą średnią redukcją stężenia glukozy na czczo (FPG) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -20,4 (95% CI: -22,6; -18,2) mg/dl, p < 0,001.

Podobne wyniki (istotną poprawę) obserwowano w podgrupach wyróżnionych ze względu na towarzyszące leczenie, niezależnie od jego rodzaju.

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

- istotnie statystycznie silniejszym spadkiem wagi ciała po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -1,60 (95% CI: -1,97; -1,23) kg, p < 0,001; również w podgrupie chorych wcześniej leczonych insuliną, MD = -1,9 (95% CI: -2,5; -1,4), p < 0,0001;
- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem obwodu talii (ang. *waist circumference*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -1,5 (95% CI: -1,9; -1,0) cm, p < 0,001];
- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem wskaźnika otyłości centralnej (ang. *index of central obesity*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -0,008 (95% CI: -0,011; -0,006) jednostki, p < 0,001;
- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem odsetkowego wskaźnika zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie (ang. *estimated total body fat*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -0,45 (95% CI: -0,83; -0,07) p.p., p < 0,05.

Podobne wyniki (istotną poprawę) obserwowano w podgrupach wyróżnionych ze względu na towarzyszące leczenie, niezależnie od jego rodzaju.

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

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipotensyjnego; 40,6 vs 47,4%, RR = 0,86 (95% CI: 0,81; 0,90), NNT = 15 (95% CI: 11; 24), p < 0,0001;

[redacted]

[redacted]

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

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipolipemizującego z grupy fibratów: 4,0 vs 5,1%, RR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99), NNT = 96 (95% CI: 48; 19938), p = 0,0432; niemniej ocena ryzyka konieczności dodania dowolnego leku hipolipemizującego nie wykazała istotnego statystycznie wpływu empagliflozyny;

[redacted]

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

Utrzymanie czynności nerek. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z istotnie statystycznie mniejszym średnim spadkiem wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) w czasie trwania badania, w przypadku stosowania empagliflozyny w dawce 10 mg: MD = 4,7 (95% CI: 4,0; 5,5) ml/min/1,73 m^2, p < 0,001;

Bezpieczeństwo

W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* długotrwałe leczenie empagliflozyną w dawce 10 lub 25 mg, w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie standardowego leczenia hipoglikemizującego (+ placebo) nie było związane ze wzrostem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (90,2 vs 91,7%), poważnych zdarzeń niepożądanych (23,5 vs 25,4%), ciężkich zdarzeń niepożądanych (38,2 vs 42,3%), zgonu raportowanego jako zdarzenie niepożądane (3,8 vs 5,1%) ani zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia (17,3 vs 19,4%). Analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem grup leczonych empagliflozyną w

dziennej dawce 10 mg również wykazała niższe częstości zdarzeń niepożądanych w grupach empagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej, we wszystkich wymienionych kategoriach.

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

W grupie empagliflozyny odnotowano wyższy odsetek chorych, u których doszło do rozwoju posocznicy moczowej, w porównaniu z grupą kontrolną (0,4% vs 0,1%); obliczone w analizie własnej bezwzględne zwiększenie ryzyka było istotne statystycznie (p = 0,04), ale bardzo niewielkie [NNH = 428 (95% CI: 218; 11360)]. W analizie uwzględniającej dawki dzienne empagliflozyny stosowanie dawki 10 mg związane było z mniejszym, nieistotnym statystycznie zwiększeniem częstości rozpatrywanego zdarzenia (0,3 vs 0,1%).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą kontrolną w częstości występowania potwierdzonych epizodów hipoglikemii (27,8 vs 27,9%), hipoglikemii wymagającej pomocy medycznej (1,3 vs 1,5%). W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawki dzienne empagliflozyny 10 mg, uzyskano wyniki zbliżone do przytoczonych wyników analizy głównej (bez podziału na dawki).

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

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

9.1 Zestawienie głównych wyników badania *EMPA-REG OUTCOME*

Tabela 73. Zestawienie głównych wyników badania *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
Skuteczność kliniczna					
n/N (%); HR (95% CI)					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	269/4687 (5,7)	137/2345 (5,8)	194/2333 (8,3)	**0,68 (0,57; 0,82) p < 0,001**	**0,70 (0,56; 0,87) p = 0,001**
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita); pacjenci leczeni insuliną	155/2252 (6,9)	81/1132 (7,2)	106/1135 (9,3)	**0,72 (0,56; 0,93) p = 0,0099**	0,76 (0,57; 1,01) p = 0,0574
I-rzędowy punkt końcowy: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	490/4687 (10,5)	243/2345 (10,4)	282/2333 (12,1)	**0,86 (0,74; 0,99); *non-inferiority*: p < 0,001 *superiority*: p = 0,04**	0,85 (0,72; 1,01), p = 0,07
Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	599/4687 (12,8)	300/2345 (12,8)	333/2333 (14,3)	0,89 (0,78; 1,01); *non-inferiority*: p < 0,001 *superiority*: p = 0,08	0,89 (0,76; 1,04), p = 0,15

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
I-rzędowy punkt końcowy: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE); pacjenci leczeni insuliną	265/2252 (11,8)	131/1132 (11,6)	142/1135 (12,5)	0,93 (0,75; 1,13) p = 0,4554	0,91 (0,72; 1,15) p = 0,4334
Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE); pacjenci leczeni insuliną	331/2252 (14,7)	170/1132 (15,0)	173/1135 (15,2)	0,95 (0,79; 1,14) p = 0,5933	0,97 (0,79; 1,20) p = 0,8134
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	265/4687 (5,7)	133/2345 (5,7)	198/2333 (8,5)	**0,66 (0,55; 0,79) p < 0,001**	**0,66 (0,53; 0,83), p < 0,001**
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	129/4687 (2,8)	62/2345 (2,6)	104/2333 (4,5)	**0,61 (0,47; 0,79) p < 0,001**	**0,59 (0,43; 0,81), p = 0,001**
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	126/4687 (2,7)	60/2345 (2,6)	95/2333 (4,1)	**0,65 (0,50; 0,85) p = 0,002**	**0,62 (0,45; 0,86), p = 0,004**
Niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	204/4687 (4,4)	106/2345 (4,5)	143/2333 (6,1)	**0,70 (0,56; 0,87) p = 0,001**	**0,73 (0,57; 0,94), p = 0,014**
Ciężka niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	192/4687 (4,1)	99/2345 (4,2)	136/2333 (5,8)	**0,69 (0,55; 0,86) p = 0,001**	**0,72 (0,55; 0,93), p = 0,012**
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu); pacjenci leczeni insuliną	160/2252 (7,1)	85/1132 (7,5)	118/1135 (10,4)	**0,66 (0,52; 0,84) p = 0,0007**	**0,70 (0,53; 0,93) p = 0,0140**
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; pacjenci leczeni insuliną	84/2252 (3,7)	42/1132 (3,7)	61/1135 (5,4)	**0,68 (0,49; 0,94) p = 0,0198**	**0,67 (0,45; 1,00) p = 0,0496**
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA1c <7%	16/297 (5,4)	-	15/127 (11,8)	**0,44 (0,22; 0,89)**	-
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA1c 7%-8%	114/2042 (5,6)	-	86/1029 (8,4)	**0,66 (0,50; 0,87)**	-

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA1c <7%	10/297 (3,4)	-	7/127 (5,5)	0,56 (0,21; 1,48)	-
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA1c 7%-8%	56/2042 (2,7)	-	43/1029 (4,2)	**0,66 (0,44; 0,98)**	-
Zdarzenie mikronaczyniowe (MV) – złożony punkt końcowy	577/4132 (14,0)	bd.	424/2068 (20,5)	**0,62 (0,54; 0,70) p < 0,001**	bd.
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	675 (16,2)/4179	bd./2055	497/2102 (2061 dla porównania z EMPA 10 mg lub 25 mg) (23,6)	**0,61 (0,55; 0,69) p < 0,001**	**0,62 (0,54; 0,72) p < 0,001**
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii; pacjenci leczeni insuliną	267/1921 (13,9)	126/961 (13,1)	216/963 (22,4)	**0,54 (0,45; 0,65) p < 0,0001**	**0,51 (0,41; 0,64) p < 0,0001**
Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową	97/4687 (2,1)	bd./2345	57/2333 (2,4)	0,84 (0,60; 1,16) p = 0,285	bd.
Hospitalizacja (bez względu na przyczynę)	1725/4687 (36,8)	828/2345 (35,3)	925/2333 (39,6)	**0,89 (0,82; 0,96) p = 0,003**	**0,84 (0,77; 0,92), p < 0,001**
n/N (%); RR (95% CI)					
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia w fazie leczenia	1523/4687 (32,5)	779/2345 (33,2)	1264/2333 (54,2)	**0,60 (0,57; 0,63) NNT = 5 (5; 6) p < 0,0001**	**0,61 (0,57; 0,66) NNT = 5 (5; 6) p < 0,0001**
Dodanie leku hipotensyjnego	1903/4687 (40,6)	bd.	1106/2333 (47,4)	**0,86 (0,81; 0,90) NNT = 15 (11; 24) p < 0,0001**	bd.
Dodanie leku hipolipemizującego; N odpowiednio 4687 vs 2333	1245/4687 (26,6)	bd.	643/2333 (27,6)	0,96 (0,89; 1,05) p = 0,3732	bd.
Dodanie leku przeciwzakrzepowego	1179/4687 (25,2)	bd.	623/2333 (26,7)	0,94 (0,87; 1,02) p = 0,1603	bd.
średnia (SE); MD (95% CI)					
Średnia zmiana zawartości HbA_{1C} [%]; 164 tygodni; N odpowiednio bd. vs 1006 vs 1043 vs 962	bd.	-0,29 (0,03)	0,03 (0,03)	bd.	**-0,31 (-0,40;-0,23) p < 0,001**

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
Średnia zmiana zawartości HbA_{1C} [%]; 164 tygodni; pacjenci leczeni insuliną; N odpowiednio bd. vs 449 vs 455 vs 422	bd.	-0,16 (0,05)	0,08 (0,05)	bd.	**-0,24 (-0,37;-0,11); p =0,0004**
Średnia zmiana stężenia FPG [mg/dl]; 164 tygodnie; N odpowiednio bd. vs 1012 vs 1053 vs 965	bd.	-3,6 (1,4)	4,7 (1,4)	bd.	**-8,2 (-12,0;-4,5) p < 0,001**
Średnia zmiana masy ciała [kg]; 164 tygodnie; N odpowiednio bd. vs 1298 vs 1335 vs 1239	bd.	-2,4 (0,1)	-0,8 (0,1)	bd.	**-1,60 (-1,97;-1,23) p < 0,001**
Średnia zmiana masy ciała [kg]; 164 tygodnie; pacjenci leczeni insuliną; N odpowiednio bd. vs 596 vs 616 vs 573	bd.	-2,2 (0,2)	-0,3 (0,2)	bd.	**-1,9 (-2,5;-1,4); p < 0,0001**
Bezpieczeństwo					
n (%); RR (95% CI), N odpowiednio 4687 vs 2345 vs 2342 vs 2333					
Zdarzenie niepożądane (dowolne)	4230 (90,2)	2112 (90,1)	2139 (91,7)	**0,98 (0,97; 1,00) NNT = 70 (36; 3449) p = 0,0450**	0,98 (0,96; 1,00) p = 0,0544
Poważne zdarzenie niepożądane *(severe adverse event)*	1100 (23,5)	536 (22,9)	592 (25,4)	0,92 (0,85; 1,01) p = 0,0775	**0,90 (0,81; 1,00) NNT = 40 (21; 1491) p = 0,0443**
Ciężkie zdarzenie niepożądane *(serious adverse event)*	1789 (38,2)	876 (37,4)	988 (42,3)	**0,90 (0,85; 0,96) NNT = 24 (16; 58) p = 0,0007**	**0,88 (0,82; 0,95) NNT = 21 (13; 46) p = 0,0005**
Ciężkie zdarzenie niepożądane – zgon	176 (3,8)	97 (4,1)	119 (5,1)	**0,74 (0,59; 0,92) NNT = 75 (42; 334) p = 0,0083**	0,81 (0,62; 1,05) p = 0,1169
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	813 (17,3)	416 (17,7)	453 (19,4)	**0,89 (0,81; 0,99) NNT = 49 (25; 745) p = 0,0329**	0,91 (0,81; 1,03) p = 0,1405
Potwierdzony epizod hipoglikemii	1303 (27,8)	656 (28,0)	650 (27,9)	1,00 (0,92; 1,08) p = 0,9573	1,00 (0,92; 1,10) p = 0,9312

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	63 (1,3)	33 (1,4)	36 (1,5)	0,87 (0,58; 1,31) p = 0,5057	0,91 (0,57; 1,46) p = 0,7001
Zakażenie dróg moczowych	842 (18,0)	426 (18,2)	423 (18,1)	0,99 (0,89; 1,10) p = 0,8641	1,00 (0,89; 1,13) p = 0,9751
Zakażenie dróg moczowych (mężczyźni); N odpowiednio 3336 vs 1653 vs 1683 vs 1680	350 (10,5)	180 (10,9)	158 (9,4)	1,12 (0,93; 1,33) p = 0,2297	1,16 (0,95; 1,42) p = 0,1562
Zakażenie dróg moczowych (kobiety); N odpowiednio 1351 vs 693 vs 659 vs 653	492 (36,4)	246 (35,5)	265 (40,6)	0,90 (0,80; 1,01) p = 0,0686	0,88 (0,76; 1,00) p = 0,0576
Powikłane zakażenie dróg moczowych	82 (1,7)	34 (1,4)	41 (1,8)	1,00 (0,69; 1,44) p = 0,9811	0,83 (0,53; 1,30) p = 0,4032
Zakażenie dróg moczowych	29 (0,6)	13 (0,6)	16 (0,7)	0,90 (0,49; 1,66) p = 0,7402	0,81 (0,39; 1,68) p = 0,5676
Urosepsa (posocznica moczowa)	17 (0,4)	6 (0,3)	3 (0,1)	2,82 (0,83; 9,62) p = 0,0975	1,99 (0,50; 7,95) p = 0,3301
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	13 (0,3)	3 (0,1)	4 (0,2)	1,62 (0,53; 4,96) p = 0,3997	0,75 (0,17; 3,33) p = 0,7012
Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	10 (0,2)	4 (0,2)	10 (0,4)	0,50 (0,21; 1,19) p = 0,1182	0,40 (0,12; 1,27) p = 0,1189
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	8 (0,2)	7 (0,3)	6 (0,3)	0,66 (0,23; 1,91) p = 0,4473	1,16 (0,39; 3,45) p = 0,7885
Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,1)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,1364	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972
Zakażenie nerek	4 (0,1)	1 (0,0)	2 (0,1)	1,00 (0,18; 5,43) p = 0,9959	0,50 (0,05; 5,48) p = 0,5685
Grzybicze zakażenie dróg moczowych	3 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3,49 (0,18; 67,44) p = 0,4089	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980
Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990
Zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez pałeczkę okrężnicy	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
Zakażenie dróg moczowych wywołane przez pałeczkę ropy błękitnej	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980
Gruczołowe zapalenie pęcherza moczowego	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990
Zapalenie nerek	1 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	2,98 (0,12; 73,23) p = 0,5030
Zakażenie narządów płciowych	301 (6,4)	153 (6,5)	42 (1,8)	**3,57 (2,59; 4,91) NNH = 22 (19; 27) p < 0,0001**	**3,62 (2,59; 5,07) NNH = 22 (18; 28) p < 0,0001**
Zakażenie narządów płciowych (mężczyźni); N odpowiednio 3336 vs 1653 vs 1683 vs 1680	166 (5,0)	89 (5,4)	25 (1,5)	**3,34 (2,21; 5,07) NNH = 29 (23; 40) p < 0,0001**	**3,62 (2,33; 5,61) NNH = 26 (20; 38) p < 0,0001**
Zakażenie narządów płciowych (kobiety); N odpowiednio 1351 vs 693 vs 659 vs 653	135 (10,0)	64 (9,2)	17 (2,6)	**3,84 (2,34; 6,30) NNH = 14 (11; 19) p < 0,0001**	**3,55 (2,10; 6,00) NNH = 16 (11; 25) p < 0,0001**
Zmniejszenie objętości płynów	239 (5,1)	115 (4,9)	115 (4,9)	1,03 (0,83; 1,28) p = 0,7593	0,99 (0,77; 1,28) p = 0,9682
Ostra niewydolność nerek	246 (5,2)	121 (5,2)	155 (6,6)	**0,79 (0,65; 0,96) NNT = 72 (39; 501) p = 0,0177**	**0,78 (0,62; 0,98) NNT = 68 (36; 748) p = 0,0318**
Ostre uszkodzenie nerek	45 (1,0)	26 (1,1)	37 (1,6)	**0,61 (0,39; 0,93) NNT = 160 (84; 2123) p = 0,0228**	0,70 (0,42; 1,15) p = 0,1591
Obrzęk	212 (4,5)	bd.	216 (9,3)	**0,49 (0,41; 0,59) NNT = 22 (17; 30) p < 0,0001**	bd.
Cukrzycowa kwasica ketonowa	4 (0,1)	3 (0,1)	1 (0,0)	1,99 (0,22; 17,80) p = 0,5378	2,98 (0,31; 28,67) p = 0,3435

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
Incydent zakrzepowo-zatorowy	30 (0,6)	9 (0,4)	20 (0,9)	0,75 (0,42; 1,31) p = 0,3096	**0,45** **(0,20; 0,98)** **NNT = 212 (109; 4276)** **p = 0,0447**
Złamanie kości	179 (3,8)	92 (3,9)	91 (3,9)	0,98 (0,76; 1,25) p = 0,8672	1,01 (0,76; 1,34) p = 0,9681
Hiperkaliemia	93 (2,0)	bd.	78 (3,3)	**0,59** **(0,44; 0,80)** **NNT = 74 (46; 190)** **p = 0,0006**	bd.

10 Dyskusja

Empagliflozyna, poprzez hamowanie kotransportera sodowo-glukozowego 2, zmniejsza wchłaniania zwrotne glukozy w nerkach, co u chorych na cukrzycę typu 2 z hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem i poprawę kontroli glikemii. Mechanizm ten jest niezależny od insuliny co przekłada się na niskie ryzyko hipoglikemii. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powoduje utratę kalorii, co wiąże się z ubytkiem tkanki tłuszczonej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria wiąże się z łagodną diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi. To wielokierunkowe działanie empagliflozyny może zapewniać dodatkowe korzyści terapeutyczne u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego (ChUSN).

Celem prezentowanej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród następujących: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość – odpowiednio do złożonego wniosku o objęcie refundacją. Wskazuje to, że nie zmienią się zapisy odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, chorych już stosujących insulinę oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HBA1c <8%. Stanowi to odpowiedź na niezaspokojone potrzeby części chorych z cukrzycą typu 2 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nieobjętych refundacją flozyn zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz zaleceniami polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.

Analizę kliniczną przeprowadzono w metodyce przeglądu systematycznego, w ramach którego zidentyfikowano jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, spełniające przyjęte kryteria wyszukiwania – *EMPA-REG OUTCOME*, którego metodykę i wyniki opisano w ośmiu pełnotekstowych publikacjach (*Zinman 2014, Zinman 2015, Zinman 2017, Fitchett 2016, Inzucchi 2018, Inzucchi 2020, McGuire 2020*, *Wanner 2016*), a także w odnalezionych doniesieniach konferencyjnych, na stronach rejestrów badań klinicznych oraz w nieopublikowanych materiałach dostarczonych przez producenta leku (*Clinical Trial Report*). Przeprowadzono też przegląd wiarygodnych opracowań wtórnych, do którego włączono

2 przeglądy systematyczne z metaanalizą (*Aronow 2017* i *Jiang 2022*) – w żadnym z nich nie zidentyfikowano badania spełniającego kryteria włączenia do analizy własnej, które zostałoby pominięte w procesie wyszukiwania, co potwierdza kompletność przeprowadzonego wyszukiwania i właściwą czułość zastosowanej strategii wyszukiwania.

Próba kliniczna *EMPA-REG OUTCOME* stanowiła wieloośrodkowe, poprawnie zaprojektowane, kontrolowane badanie kliniczne, z prawidłowo przeprowadzoną randomizacją, podwójnym zaślepieniem i podwójną imitacją. W pogłębionej ocenie wiarygodności, przeprowadzonej metodą zalecaną przez *Cochrane Collaboration* – RoB2 – wykazano, że omawiane badanie jest próbą wysokiej jakości o metodologii minimalizującej ryzyko błędu systematycznego dla prawie wszystkich punktów końcowych. Warto podkreślić istotną dla wiarygodności prezentowanych danych przejrzystość w prezentacji metodyki i wyników badania – poza 8 publikacjami pełnotekstowymi dodatkowe dane przedstawiono w licznych doniesieniach konferencyjnych oraz rejestrach badań klinicznych *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*, protokół badania został opublikowany jako załącznik do publikacji, ponadto na potrzeby oceny HTA w Polsce Zleceniodawca udostępnił raport końcowy z badania klinicznego. Badanie oparto na próbie pacjentów o wysokiej liczebności – pełna populacja badania (pacjenci poddani randomizacji) obejmowała 7028 pacjentów, z czego 7020 przyjęło co najmniej 1 dawkę leku i zostali włączeni do głównej analizy wyników, przeprowadzonej zgodnie ze zmodyfikowaną regułą ITT. Populacja mITT obejmowała 99,9% randomizowanych pacjentów (wykluczono 8 z 7028 chorych), w związku z czym odstępstwo od ścisłej populacji ITT było bardzo niewielkie. Badanie charakteryzowało się ponadto bardzo wysoką kompletnością obserwacji – informacja o końcowym statusie przeżycia była dostępna dla 99% pacjentów w każdej z grup. Wysoka liczebność próby umożliwiała ocenę licznych punktów końcowych, z czego podstawę wnioskowania stanowiły obiektywne wyniki, o najwyższej istotności klinicznej – zdarzenia sercowo-naczyniowe, z uwzględnieniem śmiertelności sercowo-naczyniowej. W ramach analiz dodatkowych oceniono dalsze, istotne klinicznie punkty końcowe – wyniki związane z niewydolnością serca, hospitalizacje, zdarzenia mikronaczyniowe oraz wyniki surogatowe standardowo stosowane w ocenie leków hipoglikemizujących (jak kontrola glikemii i masy ciała). Rzetelność podstawowych oszacowań zbadano także w planowych oraz przeprowadzonych *post-hoc* analizach wrażliwości i predefiniowanych analizach subpopulacji, wyodrębnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki demograficzne, kliniczne i wyjściowo stosowane leczenie. Wyniki złożonych punktów końcowych zaprezentowano w sposób umożliwiający precyzyjną analizę udziału wyników składowych w efekcie końcowym, ponadto składowe analizowanych złożonych punktów końcowych stanowiły zdarzenia istotne klinicznie. Wystąpienie każdego zgonu i zdarzenia sercowo-naczyniowego oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca było

potwierdzane orzeczeniem (*centrally adjudicated*) powołanej w tym celu komisji ekspertów (CEC – *Clinical Events Committee*), działającej w sposób prospektywny i zaślepiony. Opisane cechy metodyki wskazują na bardzo wysoką wiarygodność wewnętrzną wyników badania *EMPA-REG OUTCOME*.

Wysoka jest również wiarygodność zewnętrzna analizowanej próby. W ramach niniejszej analizy zaprezentowano dane, które uzasadniają rozszerzenie dotychczasowego wskazania refundacyjnego w Polsce dla praktycznie pełnej populacji rejestracyjnej empagliflozyny tj. poszerzając o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, chorych już stosujących insulinę oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HBA1c <8%, przy pozostawieniu warunków dotyczących bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wskazać trzeba, że nowe proponowane kryteria refundacji są w zasadzie w pełni zgodne z kryteriami włączenia i wykluczenia z badania *EMPA-REG OUTCOME*, a charakterystyki wyjściowe uwzględnionych w nim chorych potwierdzają, że populacja oceniana w badaniu RCT uwzględnionym w raporcie dobrze odpowiada populacji, która będzie leczona w ramach pełnego wnioskowanego wskazania refundacyjnego.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym, na podstawie danych wysokiej jakości badania *EMPA-REG OUTCOME*, wykazano, że stosowanie empagliflozyny, w monoterapii lub skojarzeniu ze standardowym leczeniem hipoglikemizującym, u chorych na cukrzycę typu 2 z udokumentowaną, współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową, pozwala na skuteczne, istotne ograniczenie śmiertelności całkowitej, ryzyka poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, jak i zawału serca lub udaru mózgu – w szczególności zgonu sercowo-naczyniowego. Ponadto u pacjentów leczonych empagliflozyną bez względu na dawkę odnotowano również m.in. zmniejszoną częstość niewydolności serca, w tym ciężkiej niewydolności serca, hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca, a także mikronaczyniowych powikłań cukrzycy w postaci nefropatii i konieczności rozpoczęcia ciągłej terapii nerkozastępczej; zredukowana została też ogólna częstość hospitalizacji. Obserwowany efekt empagliflozyny ogółem charakteryzował się wysoką istotnością kliniczną – w populacji mITT względne ryzyko zgonu dzięki blisko 3-letniej terapii z udziałem empagliflozyny zostało znamiennie zredukowane o 32%, ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego – o 38%, a ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca – o 35%. Dodać przy tym można, że odnotowana w populacji mITT bezwzględna redukcja śmiertelności całkowitej oznacza, że dla uniknięcia jednego dodatkowego zgonu w analizowanej populacji chorych wystarczy blisko 3-letnia terapia z zastosowaniem empagliflozyny, prowadzona u 39 pacjentów. Cytowana wartość NNT wskazuje, że korzyść kliniczna ze stosowania empagliflozyny u chorych na cukrzycę ze współistniejącą ChUSN, w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu, jest porównywalna do korzyści

z ponad 5-letniej terapii statynami (simwastatyna) u chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (NNT = 30) i silniejsza od efektu 5-letniego leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ramipril) w podobnej grupie chorych (NNT = 56; na podst. wyników badań *Scandinavian Simvastatin Survival Study* i *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*, za: *Zinman 2015a*).

Podkreślić trzeba, że skuteczność empagliflozyny ogółem w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, dzięki zaplanowanym w protokole analizom w podgrupach, wykazano w sposób wiarygodny zarówno w całej ocenianej populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą, udokumentowaną ChUSN, jak i w subpopulacji chorych wyróżnionych z uwagi na towarzyszące leczenie przeciwcukrzycowe (w tym stosowanie insuliny) oraz ze względu wyjściowe stężenie HbA1c (w tym HbA1c < 8%). Biorąc pod uwagę śmiertelność całkowitą i stosowane towarzyszące terapie przeciwcukrzycowe (insulina, metformina czy pochodne sulfonylomocznika) redukcja ryzyka była znamienna i mieściła się w zakresie 22-46%, co dowodzi, że skuteczność leku w analizowanych subpopulacjach pacjentów jest nie mniejsza, a może być nawet silniejsza niż w łącznej populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą ChUSN. Podobnie było dla oceny np. ryzyka wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, które było podczas terapii EMPA vs STD+PBO znamiennie, o 41% niższe u pacjentów z wyjściowym HbA1c wynoszącym odpowiednio 7-8% i istotnie, o 70% niższe w subpopulacji chorych z wyjściowym HbA1c < 7% czy też znamiennie, o 37% i 39% niższe odpowiednio u chorych leczonych i nieotrzymujących wcześniej insuliny. Tożsame obserwacje w wybranych subpopulacjach poczyniono także m.in. w ocenie hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca, hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz analizie zdarzeń mikronaczyniowych.

W ramach niniejszego raportu zaprezentowano dodatkowo, gdzie były dostępne takie dane, również wyniki dla empagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg dziennie (EMPA-10), gdyż taka jest przedmiotem składanego wniosku refundacyjnego. Stąd dodać trzeba, że w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* analiza statystyczna, w tym moc próby, została zaplanowana bez względu na wielkość stosowanej dawki EMPA. Natomiast analiza wyników w ramach poszczególnych dawek miała już charakter eksploracyjny. Dlatego też, w ocenie niektórych punktów końcowych dla samej dawki 10 mg dziennie empagliflozyny może zdarzyć się zaobserwowanie utraty istotności, ale nie kierunku, obserwowanego efektu w porównaniu do zestawienia EMPA vs STD+PBO. Jest to prawdopodobnie spowodowane tym, że liczebność pacjentów w grupie EMPA-10 stanowi jedynie połowę liczebności wszystkich chorych otrzymujących w analizowanej próbie empagliflozynę. Nie mniej jednak wykazano, że zastosowanie EMPA-10 prowadzi do skutecznego, istotnego ograniczenie śmiertelności całkowitej, o 30%, biorąc pod uwagę populację mITT i o 37%

w ramach oceny w subpopulacji pacjentów nieleczonych insuliną. W subpopulacji chorych leczonych insuliną uzyskane wyniki również wskazywały na korzyść stosowania empagliflozyny (zmniejszenie ryzyka zgonu o 24% względem grupy kontrolnej), ale nie osiągnęły istotności statystycznej. Znamienna redukcja ryzyka w ramach terapii EMPA-10 dotyczyła także zgonu sercowo-naczyniowego i była ona niezależna od stosowania insuliny – ryzyko wystąpienia takiego rodzaju zgonu zmniejszyło się w zakresie 31-39%. Zastosowanie empagliflozyny w dawce 10 mg powodowało też istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego, jak i samej niewydolności serca i jej ciężkich przypadków oraz hospitalizacji ogółem czy zdarzeń mikronaczyniowych. Ponadto odnotowano znamiennie lepszą kontrolę glikemii, jak i masy ciała oraz istotnie mniejsze zapotrzebowanie na kolejny lek hipoglikemizujący lub intensyfikację takiej już prowadzonej terapii. Ogółem wyniki odnotowane w populacji mITT były zgodne z tymi obserwowanymi w subpopulacjach wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze stosowanie bądź nie przez pacjentów insuliny, metforminy czy pochodnych sulfonylomocznika, a także w oparciu o wyjściową wartość HbA1c, z tym, że czasem traciły one lub uzyskiwały znamienność statystyczną.

Wyboru komparatora do analizy klinicznej dokonano i uzasadniono w poprzedzającej przegląd systematyczny analizie problemu decyzyjnego. Zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego właściwy komparator dla nowej, rozszerzającej populacji refundacyjnej będzie standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, ustalane dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany, obejmujące doustne leki przeciwcukrzycowe (OADs) oraz insuliny stosowane w monoterapii lub skojarzeniu, w tym w szczególności leki refundowane w tej populacji, tj. metformina, pochodne sulfonylomocznika oraz insuliny i analogi insulin. Należy zaznaczyć, że refundacją w tej populacji nie są objęte inne inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1.

Leczenie stosowane w grupie kontrolnej badania *EMPA-REG OUTCOME* oraz w grupie ocenianej – jako leczenie podstawowe w przypadku pacjentów wyjściowo leczonych farmakologicznie – było prowadzone zgodnie z rzeczywistą praktyką kliniczną w danym kraju i ośrodku (*real life clinical setting* – protokół, s. 28). Protokół badania *EMPA-REG OUTCOME* przewidywał u wszystkich chorych włączonych do badania początkową kontynuację a następnie ewentualną modyfikację (odpowiednio do osiągania docelowego dla danego pacjenta stężenia hemoglobiny glikowanej) podstawowego (*background*) leczenia hipoglikemizującego, które miało być prowadzone w sposób otwarty (*open label*) i zgodny z lokalnymi standardami. Dozwolone były wszelkie modyfikacje terapii podstawowej, w tym dodanie nowego leku lub zwiększenie dawki leku dotychczas stosowanego u pacjenta, jak również – w przypadku chorych

nieleczonych wyjściowo insuliną – rozpoczęcie insulinoterapii. Zabronione było stosowanie jedynie leków z grupy inhibitorów SGLT2, co jest uzasadnione m.in. względami bezpieczeństwa (ze względu na zaślepienie mogłoby dojść do łączenia u jednego pacjenta dwóch inhibitorów SGLT2 i przekroczenia bezpiecznej dawki całkowitej). Uczestniczący w badaniu lekarze byli także zachęcani do kontynuacji farmakologicznej i pozafarmakologicznej kontroli innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie i dyslipidemia, zgodnie z obowiązującymi standardami. W grupie kontrolnej, jak i interwencyjnej badania pacjenci poddawani byli zatem zindywidualizowanemu, standardowemu leczeniu hipoglikemizującemu i ponadto przyjmowali w sposób zaślepiony tabletki zawierające, odpowiednio, placebo lub empagliflozynę. Wydaje się, że przyjęcie opisanego sposobu prowadzenia badania zapewnia największą, możliwą do zapewnienia w warunkach badania z randomizacją, wiarygodność zewnętrzną i umożliwia ocenę efektywności klinicznej empagliflozyny względem rzeczywistej alternatywy – czego nie mogłoby zapewnić badanie nakazujące prowadzenie w grupie kontrolnej niezmiennej terapii przy użyciu z góry ustalonych leków i dawek. Prowadzenie niezmiennej terapii, niezależnie od osiągania przez pacjenta celu metabolicznego, nie mogłoby być ponadto prowadzone długotrwale.

Czas leczenia i obserwacji w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* nie był z góry określony – zgodnie z protokołem badanie zostało ukończone po wystąpieniu liczby zdarzeń wystarczającej do przeprowadzenia analizy statystycznej z odpowiednio wysoką mocą. Opisany schemat badawczy (typu *event-driven*) zapewnia, że ostateczny okres obserwacji jest jednocześnie wystarczający do oceny głównych punktów końcowych badania i nie naraża uczestników badania na leczenie w trybie eksperymentalnym (zaślepione, a w grupie kontrolnej – placebo) dłuższe, niż jest to niezbędne dla celów naukowych. Ze względu na skuteczność ocenianego leku, jak i charakterystykę badanej populacji pacjentów (subpopulacja obciążona istotnymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi) założone cele badania osiągnięto we względnie krótkim okresie czasu – mediana czasu leczenia w badaniu wyniosła 2,6 roku, mediana czasu obserwacji – 3,1 roku. Oznacza to, że istotne efekty leczenia empagliflozyną w analizowanej populacji chorych, m.in. w postaci zmniejszonej śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej, są osiągane po stosunkowo krótkim okresie leczenia.

Profil zdarzeń niepożądanych empagliflozyny obserwowany w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* wykazywał, zgodnie z wynikami wcześniejszych badań przeprowadzonych w szerszej populacji chorych na cukrzycę typu 2 oraz z bezpieczeństwem innych leków z grupy inhibitorów SGLT2, zwiększone ryzyko zakażenia narządów płciowych (NNH = 22), bardziej nasilone w przypadku kobiet (NNH = 14), odnotowano również nieznaczny (NNH = 428) wzrost częstości posocznicy moczowej, która jednak występowała

rzadko (< 0,5%) w obu porównywanych grupach. Nie odnotowano natomiast istotnego zwiększenia ryzyka zakażeń dróg moczowych ogółem ani powikłanych zakażeń dróg moczowych ogółem ani hipoglikemii. Zdarzenia niepożądane ogółem, poważne i ciężkie oraz prowadzące do przerwania leczenia wśród chorych leczonych empagliflozyną występowały rzadziej niż u chorych leczonych wyłącznie standardowo, podobnie jak ostra niewydolność i ostre uszkodzenie nerek. Podobne wnioski dotyczącą w większości wymienionych wcześniej AEs także analizy z uwzględnieniem pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dziennie empagliflozyny.

Biorąc pod uwagę powyższe, objęcie leczeniem pacjentów w zakresie całości wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Jardiance® w porównaniu do obecnie obowiązujących warunków refundacji, jest zasadne, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę stosowania nowszych leków przeciwcukrzycowych znacznie zmniejszających ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz realizuje w praktyce zalecenia polskich i zagranicznych gremiów naukowych.

11 Ograniczenia

Ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- W analizie głównych wyników badania z randomizacją *EMPA-REG OUTCOME* (analiza w populacji mITT – porównanie EMPA vs STD+PBO) korzystano z danych publikacji pełnotekstowych oraz zawartych w doniesieniach konferencyjnych, natomiast dane niepublikowane z CTR wykorzystano do uzupełnienia wyników uzyskanych w subpopulacjach pacjentów uznanych za interesujące z uwagi na charakter wniosku refundacyjnego (a więc wyróżnione z uwagi na towarzyszące leczenie przeciwcukrzycowe oraz wyjściowe stężenie HbA1c, co daje informacje dla grup chorych poszerzających populację dotychczas objętą refundacją empagliflozyny, a mianowicie chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, chorych stosujących insulinę oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HBA1c <8% oraz wyników, które zostały przedstawione w publikacjach nieprecyzyjnie (surogatowe punkty końcowe: ciśnienie krwi, stężenie cholesterolu i kwasu moczowego). W analizie własnej nie uwzględniono natomiast wyników uzyskanych w populacji mITT dla punktów końcowych, których nie analizowano w żadnej z dostępnych publikacji lub doniesieniu konferencyjnym – z czego wynika ryzyko przedstawienia wyników niepełnych dla populacji mITT. Należy jednak mieć na uwadze, że problem ten dotyczy tylko nielicznych punktów końcowych, o charakterze surogatowym.

Ograniczenia dostępnych danych:

- Randomizacja w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* została przeprowadzona bez uwzględnienia czynnika leczenia insuliną, co stanowi ograniczenie wiarygodności wniosków z analizy odnoszącej się do wyróżnionych w raporcie subpopulacji pacjentów stosujących insulinę lub bez takiej terapii. Niemniej, analiza z wyodrębnieniem tych subpopulacji chorych została zaplanowana w protokole badania (nie była analizą *post-hoc*), a jej wyniki charakteryzują się wysoką spójnością z wynikami analizy w populacji mITT.
- Populacja pacjentów włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME* obejmowała, poza chorymi leczonymi innymi lekami hipoglikemizującymi, także niewielką grupę pacjentów, u których do momentu włączenia do badania nie prowadzono jakiejkolwiek farmakologicznej kontroli glikemii. Jest to grupa o charakterystyce niezgodnej z definicją populacji wnioskowanej, ale jej udział

jest znikomy, ponieważ chorzy nieleczeni wcześniej farmakologicznie stanowili w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* mniej niż 2% próby.

- W pracach opublikowanych nie przedstawiono odrębnej charakterystyki demograficznej i klinicznej subpopulacji chorych wyróżnionych z uwagi na towarzyszące leczenie przeciwcukrzycowe, jak i wyjściowe stężenie HbA1c, w związku z czym nie było możliwe niezależne potwierdzenie zrównoważenia znanych czynników zakłócających pomiędzy chorymi leczonymi empagliflozyną a poddawanymi wyłącznie terapii standardowej w tych podgrupach. Z uwagi jednak na bardzo dużą liczebność próby oraz bardzo dobre zbalansowanie charakterystyk wyjściowych obserwowane w populacji mITT można oczekiwać, że istotne różnice wyjściowe nie wystąpiły także we wspomnianych subpopulacjach chorych, zwłaszcza, że zarówno odsetek pacjentów leczonych insuliną, jak i chorych z HbA1c < 8% w obrębie populacji mITT był bliski 50%.
- Pierwszorzędowy i podstawowy drugorzędowy wynik badania *EMPA-REG OUTCOME* stanowiły złożone punkty końcowe (3P-MACE i 4P-MACE). Szczegółowa analiza wykazała, że empagliflozyna w zróżnicowany sposób wpływa na zmianę ryzyka poszczególnych, składowych zdarzeń sercowo-naczyniowych – największe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka 3P-MACE i 4P-MACE miała istotna redukcja ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, podczas gdy częstość udarów w populacji mITT nieznacznie wzrosła. Taka niespójność ogranicza użyteczność pierwszo- i podstawowego drugorzędowego wyniku badania dla wniosków z analizy.
- W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* dokonano oceny licznych punktów końcowych (w tym wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów) przy przyjętym poziomie istotności statystycznej $\alpha = 0,05$. Brak poprawki poziomu istotności dla porównań wielokrotnych wynikał z zaplanowanego, eksploracyjnego charakteru analiz wszystkich punktów końcowych poza 3P-MACE i 4P-MACE. Eksploracyjny status analiz stanowi jednak ograniczenie wiarygodności wniosków dotyczących większości ocenionych punktów końcowych.
- Wyniki analiz przeprowadzonych z wyodrębnieniem dziennej dawki empagliflozyny w wielkości 10 mg, a także porównania w zaprezentowanych w niniejszym raporcie subpopulacjach charakteryzowały się ograniczoną mocą statystyczną w stosunku do porównania głównego (tj. porównania grupy obejmującej wszystkich chorych leczonych empagliflozyną względem grupy kontrolnej), stąd wnioskowanie o braku rzeczywistych różnic, w sytuacji niespełnienia kryterium istotności statystycznej $\alpha = 0,05$, charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością, wynikającą ze zwiększonego ryzyka niewykrycia pozytywnego bądź negatywnego wpływu wyodrębnionej

dawki empagliflozyny na oceniany punkt końcowy. Zaznaczyć trzeba również, że dane dla EMPA-10 nie były dostępne dla wszystkich punktów końcowych prezentowanych w analizie.

- Cześć wyników analiz przeprowadzonych w subpopulacjach zaczerpnięto z końcowego raportu z badania klinicznego. Są to wyniki nieopublikowane i w związku z tym nie poddane procedurze wzajemnej weryfikacji (ang. *peer review*). Należy jednak podkreślić, że Zleceniodawca udostępnił autorom analizy klinicznej oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji pełen dokument *Clinical Trial Report*, wraz z załącznikiem zawierającym pełną dokumentację analizy statystycznej, nie zachodzi zatem ryzyko wybiórczego dostępu, ograniczonego do wyników korzystnych dla ocenianego leku. Autorzy raportu włączyli do analizy klinicznej wyniki wszystkich zidentyfikowanych w CTR analiz przeprowadzonych w wybranych subpopulacjach chorych.
- Niektóre wyniki związane ze zdarzeniami mikronaczyniowymi, w szczególności z rozwojem nefropatii (w tym nowe rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii oraz złożone punkty końcowe uwzględniające ten wynik jako jedną ze składowych), zostały ocenione w populacji zawężonej względem pełnej populacji mITT – do pacjentów, u których wyjściowo nie stwierdzano makroalbuminurii oraz w przypadku których dostępne były wyjściowo (i w toku badania) wyniki określonych parametrów laboratoryjnych (stężenie kreatyniny w osoczu i ACR). Takie zdefiniowanie populacji do oceny rozwoju i progresji uszkodzenia nerek wydaje się być klinicznie uzasadnione, niemniej każda dodatkowa selekcja chorych po randomizacji związana jest ze zwiększonym ryzykiem błędu systematycznego. Ocenę w zawężonej próbie przeprowadzono też w przypadku oceny części wyników surogatowych, m.in. zmian stężenia FPG i wskaźników kontroli masy ciała. Przyczyna zmniejszonej liczebności próby nie została wyjaśniona w materiałach źródłowych, można przypuszczać, że wynikała z niedostępności analizowanych pomiarów dla niektórych pacjentów.
- Standardowa terapia hipoglikemizująca stosowana u pacjentów włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME* mogła obejmować wszystkie dopuszczone do obrotu leki przeciwcukrzycowe z wyłączeniem leków z grupy inhibitorów SGLT2, do których należy empagliflozyna. W związku z tym w badaniu uczestniczyli m.in. pacjenci przyjmujący leki nieobjęte w Polsce refundacją ze środków publicznych – leki z grupy inhibitorów DPP-4 lub agonistów PPAR-γ – co może ograniczać uogólnienie wyników uzyskiwanych w grupie kontrolnej w odniesieniu do komparatora zdefiniowanego jako leczenie wyłącznie lekami refundowanymi. Jednocześnie można jednak zauważyć, że produkty lecznicze należące do wymienionych grup leków nierefundowanych są dopuszczone do obrotu na terytorium Polski, uwzględniane w Wytycznych Polskiego Towarzystwa

Diabetologicznego i stosowane przez pewną grupę pacjentów (którzy mogą pokryć pełną cenę leku z własnej kieszeni). Obecność leków nierefundowanych w terapii stosowanej w badaniu odpowiada zatem rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce.

- Nie zidentyfikowano żadnego badania efektywności praktycznej empagliflozyny w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą ChUSN, uwzględniając ocenę poszukiwanego punktu końcowego. Należy jednak mieć na uwadze, że produkt leczniczy Jardiance jest lekiem dopuszczonym do stosowania u chorych z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, obecnym na polskim rynku i krajowi eksperci kliniczni posiadają już praktyczne doświadczenia w jego stosowaniu, także u pacjentów ze współistniejącą ChUSN.
- W ocenie autorów analizy wpływ zidentyfikowanych ograniczeń analizy własnej i ograniczeń dostępnych danych na całościową ocenę efektywności klinicznej wnioskowanej technologii medycznej jest prawdopodobnie niewielki i odnosi się przede wszystkim do zmniejszonej precyzji (szersze przedziały ufności) wokół oszacowań efektu empagliflozyny w subpopulacji chorych wyróżnionych z uwagi na towarzyszące leczenie przeciwcukrzycowe (w tym stosowanie insuliny), jak i wyjściowe stężenie HbA1c (w tym wynoszące < 8%) w porównaniu z populacją mITT.

12 Wnioski końcowe

Empagliflozyna stosowana u chorych na cukrzycę typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym pozwala na skuteczne, istotne ograniczenie śmiertelności całkowitej, ryzyka poważnych powikłań sercowo-naczyniowych – w szczególności zgonu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i nefropatii. Uzyskiwane korzyści są wysoce istotne klinicznie, możliwe do uzyskania w stosunkowo krótkim czasie, a profil bezpieczeństwa – korzystny na tle innych dostępnych leków hipoglikemizujących i spójny ze znanym profilem działań niepożądanych klasy inhibitorów SGLT-2. Wysoką efektywność kliniczną wykazano zarówno w populacji ITT, jak również w podgrupach reprezentujących populację, o którą poszerzy się populacja refundacyjna (chorzy stosujący tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, chorzy stosujący insulinę oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HBA1c <8%).

Krytyczna ocena jakości dowodów naukowych wykazała, że uzyskane wnioski charakteryzuje wysoka wiarygodność wewnętrzna i zewnętrzna, ze względu na wysoką jakość głównego badania RCT, możliwość bezpośredniego porównania empagliflozyny z właściwym komparatorem, odzwierciedlającym pełne spektrum zróżnicowanych terapii stosowanych w docelowej populacji, uwzględnienie szerokiego spektrum istotnych klinicznie punktów końcowych oraz dostępność dodatkowych badań, które pozwoliły na dokonanie poszerzonej oceny bezpieczeństwa.

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

13 Załączniki

13.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.1.1 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 2022*).

Tabela 74. 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?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	tak/prawdopodobnie 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/prawdopodobnie 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/prawdopodobnie 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/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.) 2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.) 2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

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

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
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 odślepieniem danych do analizy?	tak/prawdopodobnie tak/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/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/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 75. 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 76. 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.**	**-**

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
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
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 wysokie				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

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

Tabela 77. 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 78. 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
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 79. 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 80. 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.

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

13.1.2 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 81. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

^ aby przyznać punkt za odpowiedź „tak", w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

13.1.3 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 82. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? *Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?*	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: 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	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, *guide*), który zawiera wszystkie poniższe:	Składowe dla *partial yes* oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
	wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? *Did the report of the review contain an explicit statement that the review mehods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?*	pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? *Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?*	–	W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenie zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? *Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?*	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 *partial yes* 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? *Did the review authors perform study selection in duplicate?*	–	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 (≥ 80%‡), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? *Did the review authors perform data extraction in duplicate?*	–	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 ≥ 0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami?	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
	Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? *Did the review authors describe the included studies in adequate detail?*	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (*studies design*)	Opisano wszystkie dla *partial yes* oraz wszystkie z poniższych^: szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (*study's setting*) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? *Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?*	**RCTs**	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (*unconcealed allocation*) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla *partial yes* oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (*selection bias*)	Ocena RoB jak dla *partial yes* oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? *Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?*	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? *If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?*	**RCTs**	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd 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
		nie-RCT	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych:

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
			przegląd 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, 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? *If meta-analysis was performer did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?*	–	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? *Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?*	–	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 każdą heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu? *Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?*	–	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? *If they performer quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigetion of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?*	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (*publication bias*) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? *Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?*	–	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 ≥ 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 przepisanego leczenia (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.

13.1 Ocena badania *EMPA-REG OUTCOME* przy użyciu narzędzia ROB 2

Tabela 83. Szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EMPA-REG OUTCOME	
Oceniane porównanie	EMPA/EMPA-10/EMPA-25 vs STD+PBO	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
Wszystkie oceniane punkty końcowe		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 ze stratyfikacją uwzględniającą czynniki: zawartość HbA1C podczas screeningu (< 8,5 / ≥8,5%), BMI w momencie randomizacji (< 30 / ≥30 kg/m^2), czynność nerek – stadium PChN podczas screeningu (1 / 2 / 3), region (Ameryka Płn.+Australia+Nowa Zelandia / Ameryka Łacińska / Europa / Afryka / Azja).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzano przy użyciu systemu IVRS/IWRS.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyróżnione grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki demograficznej i klinicznej.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
Wszystkie oceniane punkty końcowe		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepieniem odnośnie przypisanego leczenia objęto pacjentów, badaczy oraz inne osoby zaangażowane w prowadzenie badania lub analizę wyników, do momentu zamknięcia bazy danych. Centralna komisja orzekająca o wystąpieniu zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie definicji zdarzeń i dokumentacji pacjenta działała w sposób zaślepiony.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepieniem odnośnie przypisanego leczenia objęto pacjentów, badaczy oraz inne osoby zaangażowane w prowadzenie badania lub analizę wyników, do momentu zamknięcia bazy danych. Centralna komisja orzekająca o wystąpieniu zgonów i

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie definicji zdarzeń i dokumentacji pacjenta działała w sposób zaślepiony.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Główną analizę wyników badania przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT, do której włączono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę testowanego leku (lub placebo). Populacja mITT obejmowała 99,9% randomizowanych pacjentów.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
Wszystkie oceniane punkty końcowe poza: parametry laboratoryjne, parametry związane z masą ciała		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Badanie ukończyło odpowiednio 96,5%, 97,3% i 97,1% pacjentów w grupach EMPA-10, EMPA-25 i STD+PBO, a wynik obserwacji przeżycia był dostępny u > 99% pacjentów we wszystkich grupach.
	Częściowo tak	W przypadku punktu końcowego dotyczącego oceny nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii oraz odpowiednich złożonych punktów końcowych analiza uwzględniała chorych, u których wyjściowo nie stwierdzono makroalbuminurii i w przypadku których dostępne były wyniki pomiarów stężenia kreatyniny w osoczu (wyjściowe i późniejsze) oraz wyniki oceny wskaźnika albumina/kreatynina. Makroalbuminurię stwierdzono wyjściowo u ok. 11% chorych, a analizę tych punktów końcowych przeprowadzono u ok. 88% pacjentów, przez co można wnioskować, że dane do analizy były dostępne u prawie wszystkich chorych.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Parametry laboratoryjne, parametry związane z masą ciała		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	W długim okresie obserwacji dla punktów końcowych związanych z badaniami laboratoryjnymi i z masą ciała dane dla wielu pacjentów nie były dostępne.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie przeprowadzono stosownych analiz.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Gorsze wyniki badania mogły świadczyć o gorszym stosowaniu się do zaleceń, co mogło być powiązane z rzadszym uczestnictwem w wizytach kontrolnych.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne jest, by rzeczywiste wyniki pomiarów miały znaczący wpływ na uczestnictwo w badaniu.
Pomiar punktu końcowego		
Wszystkie oceniane punkty końcowe		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Pomiaru punktów końcowych dokonywano w sposób typowy. W przypadku śmiertelności całkowitej Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru punktu końcowego była tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepieniem odnośnie przypisanego leczenia objęto pacjentów, badaczy oraz inne osoby zaangażowane w prowadzenie badania lub analizę wyników, do momentu zamknięcia bazy danych. Centralna komisja orzekająca o wystąpieniu zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie definicji zdarzeń i dokumentacji pacjenta działała w sposób zaślepiony.
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		
Wszystkie oceniane punkty końcowe		
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	Dane analizowano zgodnie z opublikowanym protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów	Nie	Dane analizowano zgodnie z opublikowanym protokołem badania i planem analizy statystycznej. W odnalezionych publikacjach nie uwzględniono

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?		jedynie nielicznych punktów końcowych surogatowych, jednak wszystkie wyniki oceniane w badaniu zostały zawarte w końcowym raporcie z badania klinicznego.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Dane analizowano zgodnie z opublikowanym protokołem badania i planem analizy statystycznej. W odnalezionych publikacjach nie uwzględniono jedynie nielicznych punktów końcowych surogatowych, jednak wszystkie wyniki oceniane w badaniu zostały zawarte w końcowym raporcie z badania klinicznego.
Ogółem		
Wszystkie oceniane punkty końcowe poza: parametry laboratoryjne, parametry związane z masą ciała		
Niskie		
Parametry laboratoryjne, parametry związane z masą ciała		
Średnie		

13.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 84. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

Aronow 2017	*Jiang 2022*
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	
SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO**
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o protokole przeglądu
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	
NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	**NIE SPEŁNIONO** Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, clinicaltrials.gov i PharmaPendium (do maja 2017). Nie podano słów kluczowych lub strategii wyszukiwania Nie podano informacji o restrykcjach językowych	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Library i clinicaltrials.gov (do 1 października 2020) Podano słowa kluczowe i kwerendy. Podano informację o braku restrykcji językowych.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	
NIE SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań nie została wykonana przez min. 2 analityków.	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 analityków.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych nie została wykonana przez 2 analityków.	**SPEŁNIONO** Ekstrakcja danych została przeprowadzona przez 2 analityków i osiągnęli konsensus w przypadku wystąpienia różnic
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	**SPEŁNIONO** Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.
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. *Confounding Bias*) oraz doborem próby [pyt. 9]**	
SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO**

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Aronow 2017	*Jiang 2022*
Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO**
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	
SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	
SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	**SPEŁNIONO** Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	
SPEŁNIONO W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między badaniami.	**SPEŁNIONO** W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między badaniami
Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
NIE SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO**
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów.	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów. Podano finansowanie otrzymane za wykonanie przeglądu.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	**KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**

13.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badanie *EMPA-REG OUTCOME* - publikacje	
Zinman 2014	Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (*EMPA-REG OUTCOME*). Cardiovasc Diabetol 2014; 13:102
Zinman 2015	Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22):2117-2128
Zinman 2017	Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Fitchett D, Kohler S, Mattheus M, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE, Albers GW, Diener H. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. Stroke 2017; 48(5):1218-1225
Fitchett 2016	Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the *EMPA-REG OUTCOME*(R) trial. Eur Heart J 2016; 37(19):1526-1534
Inzucchi 2018	Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Wanner C, Hehnke U, Kaspers S, George JT, Zinman . Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. Circulation 2018; 138(17):1904-1907
Inzucchi 2020	Inzucchi SE, Fitchett D, Jurišić-Eržen D, Woo V, Hantel S, Janista C, Kaspers S, George JT, Zinman . Are the cardiovascular and kidney benefits of empagliflozin influenced by baseline glucose-lowering therapy?. Diabetes Obes Metab 2020; 22(4):631-639
McGuire 2020	McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Fitchett D, Anker SD, Pocock S, Kaspers S, George JT, von Eynatten M, Johansen OE, Jamal W, Mattheus M, Elsasser U, Hantel S, Lund S. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8(12):949-959
Wanner 2016	Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016
Badanie *EMPA-REG OUTCOME* – doniesienia konferencyjne	
George 2017	George JT et. al. EMPA-REG OUTCOME: consistent reduction in risk of cardiovascular (CV) outcomes and mortality with empagliflozin (EMPA) irrespective of sulphonylurea (SU) use at baseline. ePoster #917. Dostępne online pod adresem: https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/empa-reg-outcome-consistent-reduction-in-risk-of-cardiovascular-cv-outcomes-and-mortality-with-empagliflozin-empa-irrespective-of-sulphonylurea-su-use-at-baseline-47ca1fb9-53c3-4a91-b801-f7c08e033b76 Data ostatniego dostępu: 5 lipca 2022 r.
Jurišić-Eržen 2016	Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from *EMPA-REG OUTCOME* || Abstract #732, EASD 2016

Dostępne online pod adresem: http://www.easdvirtualmeeting.org/

Data ostatniego dostępu: 06.10.2016

Jurišić-Eržen 2016a Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from *EMPA-REG OUTCOME* || Poster #732, EASD 2016

Dostępne online pod adresem: http://www.easdvirtualmeeting.org/

Data ostatniego dostępu: 06.10.2016

Fitchett 2016a Fitchett DH, Inzucchi S, Lachin J, Wanner C, Mattheus M, Johansen OE, Woerle H-J, Broedl UC, Zinman B. EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN ON MORTALITY AND CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK. J Am Coll Cardiol. 2016;67(13_S):1869-1869. doi:10.1016/S0735-1097(16)31870-8.

Neeland 2016 Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: *EMPA-REG OUTCOME* || Abstract #730, EASD 2016

Dostępne online pod adresem: http://www.easdvirtualmeeting.org/

Data ostatniego dostępu: 06.10.2016

Neeland 2016b Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: *EMPA-REG OUTCOME* || Poster #730, EASD 2016

Dostępne online pod adresem: http://www.easdvirtualmeeting.org/

Data ostatniego dostępu: 06.10.2016

Schernthaner 2016 Schernthaner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in *EMPA-REG OUTCOME* || Abstract #1127-P, ADA 2016

Schernthaner 2016a Schernthaner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in *EMPA-REG OUTCOME* || Poster#1127-P, ADA 2016

Zinman 2015a Zinman B. *EMPA-REG OUTCOME* – Introduction. Oral presentation at EASD, 2015.

Dostępne online pod adresem: www.easd.org

13.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Adel SMH, Jorfi F, Mombeini H, Rashidi H, Fazeli . Effect of a low dose of empagliflozin on short-term outcomes in type 2 diabetics with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. Saudi Med J 2022; 43(5):458-464	Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz ostrym zespołem wieńcowym
Anker SD, Sander LE, Fitchett DH, Zinman B, Pernille Ofstad A, Wanner C, Vedin O, Lauer S, Verma S, Yaggi HK, Inzucchi S. Empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease. Diabetes Res Clin Pract 2022; 186:109837	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności przewlekłej choroby obturacyjnej płuc (podgrupa ta nie była przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Araki E, Tanizawa Y, Tanaka Y, Taniguchi A, Koiwai K, Kim G, Salsali A, Woerle HJ, Broedl U. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2015; 17(7):665-674	Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Babar M, Hussain M, Ahmad M, Akhtar . Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin As A Combination Therapy In Obese Type 2 Diabetic Patients. J Ayub Med Coll Abbottabad 2021; 33(2):188-191	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo emagliflozyny dodanej do nieskutecznej terapii u chińskich pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nadciśnieniem tętniczym; nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Bae J, Huh JH, Lee M, Lee Y-H, Lee B-. Glycaemic control with add-on thiazolidinedione or a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor in patients with type 2 diabetes after the failure of an oral triple antidiabetic regimen: A 24-week, randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2021; 23(2):609-618	Nieodpowiednia populacja - w badaniu rekrutowano pacjentów z cukrzycą typu 2 bez względu na obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i nie planowano oceny w takiej podgrupie chorych
Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl U. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2(5):369-384	Nieodpowiednia populacja – badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania przewlekłej niewydolności nerek, nie wyróżniono wyników dla podgrupy chorych z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego – z badania wykluczono chorych z niedawnym udarem, chorobą wieńcową czy przejściową chorobą niedokrwienną serca
Bhosle D, Chavan S, Kardile . Efficacy and Safety of Empagliflozin as Add on in Patients with Type II Diabetes Mellitus (DM) Inadequately Controlled on Triple Drug Combination. J Assoc Physicians India 2022; 69(12):11-12	Nieodpowiednia populacja - w badaniu rekrutowano pacjentów z cukrzycą typu 2 i wykluczono chorych z współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi
Bilgin S, Kurtkulagi O, Duman TT, Tel BMA, Kahveci G, Kiran M, Erge E, Aktas . Sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, Empagliflozin, is associated with significant reduction in weight, body mass index, fasting glucose, and A1c levels in Type 2 diabetic patients with established coronary heart disease: the SUPER GATE study. Ir J Med Sci 2021:1-6	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie bez randomizacji oceniające wpływ emagliflozyny dodanej do nieskutecznej terapii w populacji pacjentów z cukrzycą i chorobą wieńcową; nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, Fenici P, Nathanson D, Nyström T, Eriksson JW, Bodegård J, Norhammar . Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2	Nieodpowiednia interwencja - badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa całej klasy inhibitorów SGLT-2 i nie podano osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg/dzień

diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(9):709-717	
Böhm M, Fitchett D, Ofstad AP, Brueckmann M, Kaspers S, George JT, Zwiener I, Zinman B, Wanner C, Marx N, Mancia G, Anker SD, Mahfoud . 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	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wybranych progów ciśnienia skurczowego krwi (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Böhm M, Slawik J, Brueckmann M, Mattheus M, George JT, Ofstad AP, Inzucchi SE, Fitchett D, Anker SD, Marx N, Wanner C, Zinman B, Verma . Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. Eur J Heart Fail 2020; 22(1):126-135	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności migotania przedsionków (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D, Dienemann T, Schmieder R. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. Cardiovasc Diabetol 2019; 18(1):44	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Butler J, Zannad F, Fitchett D, Zinman B, Koitka-Weber A, von Eynatten M, Zwiener I, George J, Brueckmann M, Cheung AK, Wanner . Empagliflozin Improves Kidney Outcomes in Patients With or Without Heart Failure. Circ Heart Fail 2019; 12(6):e005875	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny czynności nerek w podgrupach wyróżnionych względem obecności niewydolności serca (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Ceriello A, Ofstad AP, Zwiener I, Kaspers S, George J, Nicolucci . Empagliflozin reduced long-term HbA1c variability and cardiovascular death: insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. Cardiovasc Diabetol 2020; 19(1):176	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której oceniano zmienność HbA1c u poszczególnych pacjentów, jej zmiany podczas lecznia empagliflozyną oraz jej związek z efektywnością leczenia
Chacko J, Dhandapani S, Jahagiridhar V, Swaminathan . The effects of empagliflozin on cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: A short-term observational study. Indian J Pharmacol 2021; 53(3):229-233	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Cheng L, Fu Q, Zhou L, Fan Y, Liu F, Fan Y, Zhang X, Lin W, Wu . Effect of SGLT-2 inhibitor, empagliflozin, on blood pressure reduction in Chinese elderly hypertension patients with type 2 diabetes and its possible mechanisms. Sci Rep 2022; 12(1):3525	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo emagliflozyny dodanej do nieskutecznej terapii metforminą i sitagliptyną u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nadciśnieniem; nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, Wanner . Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(8):610-621	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki dodatkowej oceny wpływu leczenia na albuminurię
Chilton R, Tikkanen I, Hehnke U, Woerle HJ, Johansen O. Impact of empagliflozin on blood pressure in dipper and non-dipper patients with type 2 diabetes mellitus and	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania EMPA-REG BP, w której oceniali zmiany ciśnienia krwi w podgrupach pacjentów kategoryzowanych pod

hypertension. Diabetes Obes Metab 2017; 19(11):1620-1624	względem wielkości spadku ciśnienia skurczowego krwi podczas snu
Chirila C, Zheng Q, Davenport E, Kaschinski D, Pfarr E, Hach T, Palencia . Treatment satisfaction in type 2 diabetes patients taking empagliflozin compared with patients taking glimepiride. Qual Life Res 2016; 25(5):1199-1207	Nieodpowiednia populacja – w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Claggett B, Lachin JM, Hantel S, Fitchett D, Inzucchi SE, Woerle HJ, George JT, Zinman . Long-Term Benefit of Empagliflozin on Life Expectancy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease. Circulation 2018; 138(15):1599-1601	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której modelowane przeżycie pacjentów w dożywotnim horyzocnie czasowym na podstawie danych o wieku ocenianych pacjentów; ocenę wykonano dla połączonej grupy chorych otrzymujących empagliflozynę w dawce 10 mg oraz 25 mg
Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, Taylor A. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study. Intern Med J 2019; 49(8):1006-1010	Nieodpowiednia populacja - w kryteriach włączenia pacjentów nie uwzględniono wymagań odnośnie ryzyka sercowo-naczyniowego oraz nie przedstawiono wyników dla takiej podgrupy chorych
Coleman RL, Gray AM, Broedl Md UC, Fitchett D, George JT, Woerle HJ, Zinman B, Holman R. 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	Brak poszukiwanych punktów końcowych - doadtkowa analiza w populacji chorych badania EMPA-REG OUTCOME, mająca na celu ocenę zależności pomiędzy zmianą wartości konwencjonlanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowych podczas terapii empagliflozyną, a obserwowanymi korzystnymi efektami sercowo-naczyniowymi takiej terapii
Cooper ME, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, von Eynatten M, Wanner C, Koitka-Weber . Glucose Control and the Effect of Empagliflozin on Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes: an Analysis From the EMPA-REG OUTCOME Trial. American journal of kidney diseases 2019; 74(5):713-715	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania EMPA-REG OUTCOME, w której oceniano związek pomiędzy zmianami HbA1c podczas terapii empagliflozyną, a wynikami oceny czynności nerek
DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl U. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Diabetes Care 2015; 38(3):384-393	Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Deng X, Zhang C, Wang P, Wei W, Shi X, Wang P, Yang J, Wang L, Tang S, Fang Y, Liu Y, Chen Y, Zhang Y, Yuan Q, Shang J, Kan Q, Yang H, Man H, Wang D, Yuan . Cardiovascular benefits of empagliflozin are associated with gut microbiota and plasma metabolites in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2022	Nieodpowiednia populacja - chorzy na cukrzycę typu 2, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia
Douros A, Lix LM, Fralick M, Dell'Aniello S, Shah BR, Ronksley PE, Tremblay É, Hu N, Alessi-Severini S, Fisher A, Bugden SC, Ernst P, Filion K. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis : A Multicenter Cohort Study. Ann Intern Med 2020; 173(6):417-425	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Ersbøll M, Jürgens M, Hasbak P, Kjær A, Wolsk E, Zerahn B, Brandt-Jacobsen NH, Gæde P, Rossing P, Faber J, Inzucchi SE, Gustafsson F, Schou M, Kistorp . Effect of empagliflozin on myocardial structure and function in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: the SIMPLE randomized clinical trial. Int J Cardiovasc Imaging 2022; 38(3):579-587	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu stosowano empagliflozynę w dawce 25 mg/dzień, nieocenianej w niniejszej analizie

Ferdinand KC, Izzo JL, Lee J, Meng L, George J, Salsali A, Seman . Antihyperglycemic and Blood Pressure Effects of Empagliflozin in Black Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. Circulation 2019; 139(18):2098-2109	Nieodpowiednia interwencja - pacjenci otrzymywali przez pierwsze 4 tygodnie empagliflozynę w dawce 10 mg/dzień, a następnie przez 20 tygodni w dawce 25 mg/dzień, nieocenianej w niniejszej analizie
Ferdinand KC, Seman L, Salsali . Design of a 24-week trial of empagliflozin once daily in hypertensive black/African American patients with type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin 2018; 34(2):361-367	Nieodpowiednia interwencja - pacjenci otrzymywali przez pierwsze 4 tygodnie empagliflozynę w dawce 10 mg/dzień, a następnie przez 20 tygodni w dawce 25 mg/dzień, nieocenianej w niniejszej analizie; publikacja przedstawia projekt badania klinicznego
Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, Broedl U. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36(12):4015-4021	Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle H. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT-2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2013; 15(8):721-728	Nieodpowiednia populacja - w badaniu rekrutowano pacjentów z cukrzycą typu 2 i wykluczono chorych z współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi
Ferreira JP, Fitchett D, Ofstad AP, Kraus BJ, Wanner C, Zwiener I, Zinman B, Lauer S, George JT, Rossignol P, Zannad . Empagliflozin for Patients With Presumed Resistant Hypertension: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. Am J Hypertens 2020; 33(12):1092-1101	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności opornego nadciśnienia tętniczego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, Meinicke T, Steubl D, Wanner C, Zinman . Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes Obes Metab 2022; 24(1):135-141	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedsatwiono ocenę metabolizmu kwasu moczowego oraz ryzyka pojawienia się dny moczanowej
Ferreira JP, Kraus BJ, Zwiener I, Lauer S, Zinman B, Fitchett DH, Koitka-Weber A, George JT, Ofstad AP, Wanner C, Zannad . Cardio/Kidney Composite End Points: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. J Am Heart Assoc 2021; 10(06.01.1900):e020053	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której oceniano złożone punkty końcowe obejmujące ocenę czynności nerek oraz układu sercowo-naczyniowego - składowe tych złożonych punktów były już oceniane w ramach badania i zostały opisane w niniejszej analizie
Ferreira JP, Verma S, Fitchett D, Ofstad AP, Lauer S, Zwiener I, George J, Wanner C, Zinman B, Inzucchi S. Metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analyses of the EMPA-REG OUTCOME trial. Cardiovasc Diabetol 2020; 19(31.12.1899):200	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności zespołu metabolicznego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Filion KB, Lix LM, Yu OH, Dell'Aniello S, Douros A, Shah BR, St-Jean A, Fisher A, Tremblay E, Bugden SC, Alessi-Severini S, Ronksley PE, Hu N, Dormuth CR, Ernst P, Suissa . Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective cohort study. BMJ 2020; 370:m3342	Nieodpowiednia interwencja - badanie miało na celu ocenę całej klasy leków SGLT-2, niektóre wyniki podano w podziale na podgrupy ze względu na rodzaj leku, ale nie określono dawkowania empagliflozyny
Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, Woerle HJ, Hantel S, George JT, Johansen OE, Inzucchi S. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem spektrum

spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J 2018; 39(5):363-370	nasilenia ryzyka sercowo-naczyniowego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, Sambevski S, Kaspers S, Pfarr E, George JT, Zinman . Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. Circulation 2019; 139(11):1384-1395	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem spektrum nasilenia ryzyka sercowo-naczyniowego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Fitchett D, Inzucchi SE, Wanner C, Mattheus M, George JT, Vedin O, Zinman B, Johansen O. Relationship between hypoglycaemia, cardiovascular outcomes, and empagliflozin treatment in the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J 2020; 41(2):209-217	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem poziomu hipoglikemii (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Fitchett D, Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Ofstad AP, Salsali A, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin JM, Zannad . Mediators of the improvement in heart failure outcomes with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. ESC Heart Fail 2021; 8(6):4517-4527	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badnaia EMPA-REG OUTCOME, w której dokładnie analizowano w jaki sposób zmiana wartości wybranych czynników predykcyjnych przekładała się na efektywność empagliflozyny
Garg V, Verma S, Connelly KA, Yan AT, Sikand A, Garg A, Dorian P, Zuo F, Leiter LA, Zinman B, Jüni P, Verma A, Teoh H, Quan A, Mazer CD, Ha AC. Does empagliflozin modulate the autonomic nervous system among individuals with type 2 diabetes and coronary artery disease? The EMPA-HEART CardioLink-6 Holter analysis. Metabol Open 2020; 7:100039	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-HEART, w której oceniano wpływ leczenia empagliflozyną na autonomiczną czynność nerwową serca
Gohari S, Reshadmanesh T, Khodabandehloo H, Fathi M, Ahangar H, Arsang-Jang S, Ismail-Beigi F, Ghanbari S, Dadashi M, Muhammadi MJ, Gohari S, Ghaffari . Study rationale and design of a study of EMPAgliflozin's effects in patients with type 2 diabetes mellitus and Coronary ARtery disease: the EMPA-CARD randomized controlled trial. BMC Cardiovasc Disord 2021; 21(1):318	Brak poszukiwanych punktów końcowych - opis założeń i metodyki badania z randomizacją EMPA-CARD, które nie zostało jeszcze opublikowane w postaci pełnotekstowej, w publikacji brak wyników dla tego badania
Grabarczyk TR, Wissman N. Weight Outcomes With Empagliflozin as Compared With Liraglutide in Veterans With Type 2 Diabetes Mellitus. Ann Pharmacother 2020; 54(10):981-987	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Gunhan HG, Imre E, Erel P, Ustay . EMPAGLIFLOZIN IS MORE EFFECTIVE IN REDUCING MICROALBUMINURIA AND ALT LEVELS COMPARED WITH DAPAGLIFLOZIN: REAL LIFE EXPERIENCE. Acta Endocrinol (Buchar) 2020; 16(1):59-67	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl U. Initial Combination of Empagliflozin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2016; 39(10):1718-1728	Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Haering HU, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl U. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2015; 110(1):82-90	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie

Haloot J, Krokar L, Badin . Effect of SLGT2 Inhibitors on Patients with Atrial Fibrillation. J Atrial Fibrillation 2021; 14(2)	Nieodpowiednia interwencja - badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa całej klasy inhibitorów SGLT-2 i nie podano osobnych wyników dla empagliflozyny
Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, Woerle H. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care 2014; 37(6):1650-1659	Nieodpowiednia populacja – w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl U. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care 2013; 36(11):3396-3404	Nieodpowiednia populacja – w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Hashikata T, Ikutomi M, Jimba T, Shindo A, Kakuda N, Katsushika S, Yokoyama M, Kishi M, Sato T, Matsushita M, Ohnishi S, Yamasaki . Empagliflozin attenuates neointimal hyperplasia after drug-eluting-stent implantation in patients with type 2 diabetes. Heart Vessels 2020; 35(10):1378-1389	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Hattori . Empagliflozin decreases remnant-like particle cholesterol in type 2 diabetes patients with insulin resistance. J Diabetes Investig 2018; 9(4):870-874	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Hiramatsu T, Ito H, Okumura S, Asano Y, Iguchi D, Furuta . Impact of glucagon like peptide-1 receptor agonist and sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on type 2 diabetes patients with renal impairment. Diab Vasc Dis Res 2020; 17(6):1,47916412097122E+57	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Hiruma S, Shigiyama F, Hisatake S, Mizumura S, Shiraga N, Hori M, Ikeda T, Hirose T, Kumashiro . A prospective randomized study comparing effects of empagliflozin to sitagliptin on cardiac fat accumulation, cardiac function, and cardiac metabolism in patients with early-stage type 2 diabetes: the ASSET study. Cardiovasc Diabetol 2021; 20(1):32	Nieodpowiednia populacja - w badaniu rekrutowano pacjentów z cukrzycą typu 2 i wykluczono chorych z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego
Hong AR, Koo BK, Kim SW, Yi KH, Moon M. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Korean Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Real-World Clinical Practice. Diabetes Metab J 2019; 43(5):590-606	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Hsu JC, Wang CY, Su MM, Lin LY, Yang W. Effect of Empagliflozin on Cardiac Function, Adiposity, and Diffuse Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Sci Rep 2019; 9(1):15348	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Hussain M, Atif M, Babar M, Akhtar. Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin Versus Dapagliflozin As Add On Therapy In Type 2 Diabetic Patients. J Ayub Med Coll Abbottabad 2021; 33(4):593-597	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Hussain M, Elahi A, Iqbal J, Bilal Ghafoor M, Rehman H, Akhtar. Comparison of Efficacy and Safety Profile of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors as Add-On Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. Cureus 2021; 13(4):e14268	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Iannantuoni F, M de Marañon A, Diaz-Morales N, Falcon R, Bañuls C, Abad-Jimenez Z, Victor VM, Hernandez-Mijares A, Rovira-Llopis . The SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates the Inflammatory Profile in Type 2 Diabetic Patients and Promotes an Antioxidant Response in Leukocytes. J Clin Med 2019; 8(11)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano wpływ leczenia empagliflozyną na profil immunologiczny oraz odpowiedź leukocytów, nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.
Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, Birba D, Kalogeris A, Kousathana F, Kountouri A, Balampanis K, Parissis J, Andreadou I, Katogiannis K, Dimitriadis G, Bamias A, Iliodromitis E, Lambadiari . Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Endothelial Glycocalyx, Arterial Function, and Myocardial Work Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After 12-Month Treatment. J Am Heart Assoc 2020; 9(9):e015716	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano empagliflozynę podawaną w dawce 25 mg/dzień - dawkowanie to nie było przedmiotem niniejszej oceny
Inzucchi SE, Davies MJ, Khunti K, Trivedi P, George JT, Zwiener I, Johansen OE, Sattar . Empagliflozin treatment effects across categories of baseline HbA1c, body weight and blood pressure as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism 2020	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Inzucchi SE, Khunti K, Fitchett DH, Wanner C, Mattheus M, George JT, Ofstad AP, Zinman . Cardiovascular Benefit of Empagliflozin Across the Spectrum of Cardiovascular Risk Factor Control in the EMPA-REG OUTCOME Trial. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105(9):3025-3035	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem spektrum nasilenia ryzyka sercowo-naczyniowego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Johansen OE, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin J. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. Diabetes Care 2018; 41(2):356-363	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której oceniano jak zmiana poszczególnych parametrów, wybranych jako zmienne objaśniające w modelu oceniającym wpływ emagliflozyny na ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, wpływa na wielkość efektu tego leku
Irace C, Cutruzzolà A, Parise M, Fiorentino R, Frazzetto M, Gnasso C, Casciaro F, Gnasso . Effect of empagliflozin on brachial artery shear stress and endothelial function in subjects with type 2 diabetes: Results from an exploratory study. Diab Vasc Dis Res 2020; 17(1):1,47916411988354E+57	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Jeon JY, Ha KH, Kim D. Cardiovascular safety of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as add-on to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab J 2021; 45(4):505-514	Nieodpowiednia interwencja - ocena skuteczności SGLT-2i vs DPP-4 i oraz SGLT-2i vs SU w populacji koreańskich chorych na T2DM w zakresie parametrów sercowo-naczyniowych; brak wyodrębnionych wyników dla pacjentów stosujących EMPA
Ji Q, Ji L, Mu Y, Zhao J, Zinman B, Wanner C, George JT, Zwiener I, Ueki K, Yokote K, Ogawa W, Johansen O. Effect of empagliflozin on cardiorenal outcomes and mortality according to body mass index: A subgroup analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial with a focus on Asia. Diabetes Obes Metab 2021; 23(8):1886-1891	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wskaźnika BMI (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Jürgens M, Schou M, Hasbak P, Kjær A, Wolsk E, Zerahn B, Wiberg M, Brandt NH, Gæde PH, Rossing P, Faber J, Inzucchi S, Gustafsson F, Kistorp C. Design of a randomised controlled trial of the effects of empagliflozin on myocardial perfusion, function and metabolism in type 2	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu stosowano empagliflozynę w dawce 25 mg/dzień, nieocenianej w niniejszej analizie

diabetes patients at high cardiovascular risk (the SIMPLE trial). BMJ Open 2019; 9(11):e029098	
Jürgens M, Schou M, Hasbak P, Kjær A, Wolsk E, Zerahn B, Wiberg M, Brandt-Jacobsen NH, Gæde P, Rossing P, Faber J, Inzucchi SE, Gustafsson F, Kistorp . Effects of Empagliflozin on Myocardial Flow Reserve in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The SIMPLE Trial. J Am Heart Assoc 2021; 10(15):e020418	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu stosowano empagliflozynę w dawce 25 mg/dzień, nieocenianej w niniejszej analizie
Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl U. Efficacy and safety of empagliflozin monotherapy for 52 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, parallel-group study. Adv Ther 2015; 32(4):306-318	Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl U. Empagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. Adv Ther 2014; 31(6):621-638	Nieodpowiednia populacja - do badania włączano chorych na T2DM, u których nie stwierdzono w okresie 12 tygodni przed włączeniem ostrego zespółu wieńcowego, udaru lub przemijającego ataku niedokrwiennego. Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Kadowaki T, Nangaku M, Hantel S, Okamura T, von Eynatten M, Wanner C, Koitka-Weber . Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME(®) trial. J Diabetes Investig 2019; 10(3):760-770	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Kahl S, Ofstad AP, Zinman B, Wanner C, Schüler E, Sattar N, Inzucchi SE, Roden . Effects of empagliflozin on markers of liver steatosis and fibrosis and their relationship to cardiorenal outcomes. Diabetes Obes Metab 2022; 24(6):1061-1071	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle H. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease - Results From EMPA-REG OUTCOME(®). Circ J 2017; 81(2):227-234	Nieodpowiedni rodzaj badania – próba ukierunkowana na ocenę farmakokinetyki/farmakodynamiki empagliflozyny, z krótkim okresem obserwacji (< 12 tygodni) oraz małą liczbą pacjentów
Kaku K, Wanner C, Anker SD, Pocock S, Yasui A, Mattheus M, Lund S. The effect of empagliflozin on the total burden of cardiovascular and hospitalization events in the Asian and non-Asian populations of the EMPA-REG OUTCOME trial of patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. Diabetes Obes Metab 2022; 24(4):662-674	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa ocena do badania EMPA-REG OUTCOME, porównanie wyników w podgrupie azjatyckich chorych z podgrupą chorych o innym pochodzeniu
Kanada S, Koiwai K, Taniguchi A, Sarashina A, Seman L, Woerle H. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 4 weeks' treatment with empagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig 2013; 4(6):613-617	Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Kaneko M, Narukawa . Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Amputation, Bone Fracture, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Using an Alternative Measure to the Hazard Ratio. Clin Drug Investig 2019; 39(2):179-186	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Kappel BA, Lehrke M, Schütt K, Artati A, Adamski J, Lebherz C, Marx . Effect of Empagliflozin on the Metabolic Signature of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Circulation 2017; 136(10):969-972	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, Uchiyama K, Niijima Y, Katsuya T, Urata H, Osuga JI, Fujiwara T, Yamazaki S, Tomitani N, Kanegae . 24-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of an SGLT-2 Inhibitor in Patients with Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results from the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study. Circulation 2018; 139(18):2089-2097	Nieodpowiednia populacja - do badania włączano chorych na T2DM z niekontrolowanym nocnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości. Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Kinduryte Schorling O, Clark D, Zwiener I, Kaspers S, Lee J, Iliev . Pooled Safety and Tolerability Analysis of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Adv Ther 2020; 37(8):3463-3484	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. W publikacji przedstawiono zbiorczą analizę bezpieczeństwa i tolerancji EMPA stosowanego w różnych dawkach w różnych badaniach klinicznych.
Kişioğlu SV, Bayraktar V, Tüfekçi D, Emur Günay Y, Koçak M, Nuhoğlu I, Coşkun H, Karakullukçu S, Önder Ersöz . Efficacy and side effect profile of empagliflozin and dapagliflozin in combination therapy: A real-world experience. Empagliflozin ve dapagliflozinin kombinasyon tedavisindeki etkinliği ve yan etki profilinin değerlendirilmesi: Gerçek yaşam deneyimi 2021; 25(3):306-317	Nieodpowiednia populacja - w badaniu wykluczano pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym
Kohler S, Salsali A, Hantel S, Kaspers S, Woerle HJ, Kim G, Broedl U. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes. Clin Ther 2016; 38(6):1299-1313	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, w publikacji przedsatwiono połączoną analizę bezpieczenstwa z kilku badań nad empagliflozyną
Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers . Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. Adv Ther 2017; 34(7):1707-1726	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, w publikacji przedsatwiono połączoną analizę bezpieczenstwa z kilku badań nad empagliflozyną
Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, Mattheus M, Cherney DZI, Sattar N, Heerspink HJL, Ritter I, von Eynatten M, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Koitka-Weber . Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. Kidney Int 2021; 99(3):750-762	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wielkości początkowego spadku wartości eGFR (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, Oh T. Effectiveness and safety of empagliflozin-based quadruple therapy compared with insulin glargine-based therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: An observational study in clinical practice. Diabetes Obes Metab 2019; 21(1):173-177	Nieodpowiednia interwencja - ocena skuteczności EMPA 25 mg. Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, Oh T. Empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, glimepiride and dipeptidyl peptide 4 inhibitors: A 52-week prospective observational study. Diabetes Res Clin Pract 2019; 151:65-73	Nieodpowiednia interwencja - ocena skuteczności EMPA 25 mg.

Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, Oh T. Long-term effectiveness and safety of quadruple combination therapy with empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: 3-year prospective observational study. Diabetes Res Clin Pract 2021; 182:109123	Nieodpowiednia interwencja - ocena skuteczności EMPA 25 mg.
Langslet G, Zinman B, Wanner C, Hantel S, Espadero RM, Fitchett D, Johansen O. Cardiovascular outcomes and LDL-cholesterol levels in EMPA-REG OUTCOME(®). Diab Vasc Dis Res 2020; 17(6):1,47916412097525E+57	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowych kategorii stężenia LDL (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Levin A, Perkovic V, Wheeler DC, Hantel S, George JT, von Eynatten M, Koitka-Weber A, Wanner . Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes across KDIGO Risk Categories: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Trial. Clin J Am Soc Nephrol 2020; 15(10):1433-1444	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny czynności nerek w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowych kategorii ryzyka KDIGO (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Liu SC, Lee CC, Chuang SM, Sun FJ, Zeng Y. Comparison of efficacy and safety of empagliflozin vs linagliptin added to premixed insulin in patients with uncontrolled type 2 diabetes: A randomized, open-label study. Diabetes Metab 2021; 47(3):101184	Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, Zeller C, Ley L, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen O. Impact of Empagliflozin on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension by Background Antihypertensive Medication. Hypertension 2016; 68(6):1355-1364	Nieodpowiednia populacja – dodatkowa analiza do badania EMPA-REG BP, w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową,
Mason T, Coelho-Filho OR, Verma S, Chowdhury B, Zuo F, Quan A, Thorpe KE, Bonneau C, Teoh H, Gilbert RE, Leiter LA, Jüni P, Zinman B, Jerosch-Herold M, Mazer CD, Yan AT, Connelly K. Empagliflozin Reduces Myocardial Extracellular Volume in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. JACC Cardiovasc Imaging 2021; 14(6):1164-1173	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Mayer GJ, Wanner C, Weir MR, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Hantel S, von Eynatten M, Zinman B, Cherney DZ. Analysis from the EMPA-REG OUTCOME(®) trial indicates empagliflozin may assist in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes irrespective of medications that alter intrarenal hemodynamics. Kidney Int 2019; 96(2):489-504	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Merker L, Häring HU, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl U. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. Diabet Med 2015; 32(12):1555-1567	Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Mirabelli M, Chiefari E, Caroleo P, Vero R, Brunetti FS, Corigliano DM, Arcidiacono B, Foti DP, Puccio L, Brunetti . Long-Term Effectiveness and Safety of SGLT-2 Inhibitors in an Italian Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. J Diabetes Res 2019; 2019:3971060	Nieodpowiednia interwencja - ocena skuteczności SGLT-2i; brak wyodrębnionych wyników dla pacjentów stosujących EMPA z wyjątkiem oceny skuteczności przy czym wyniki podaono łącznie dla dawek 10 i 25 mg. Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Mohammad Zadeh Gharabaghi MA, Rezvanfar MR, Saeedi N, Aghajani F, Alirezaei M, Yarahmadi P, Nakhostin-Ansari . Comparison of effects of Empagliflozin and	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Linagliptin on renal function and glycaemic control: a double-blind, randomized clinical trial. Clin Diabetes Endocrinol 2022; 8(1):5	
Monteiro P, Bergenstal RM, Toural E, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, Kiš SG, Kaspers S, George JT, Fitchett . Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. Age Ageing 2019; 48(6):859-866	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wieku (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Nakaguchi H, Kondo Y, Kyohara M, Konishi H, Oiwa K, Terauchi . Effects of liraglutide and empagliflozin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled study. J Diabetes Investig 2020; 11(6):1542-1550	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Natali A, Nesti L, Fabiani I, Calogero E, Di Bello . Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: rationale and design of the EMPA-HEART trial. Cardiovasc Diabetol 2017; 16(1):130	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Neeland IJ, Eliasson B, Kasai T, Marx N, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Zwiener I, Wojeck BS, Yaggi HK, Johansen O. The Impact of Empagliflozin on Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular and Renal Outcomes: An Exploratory Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. Diabetes Care 2020; 43(12):3007-3015	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności obturacyjnego bezdechu sennego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Oh M, Choi JH, Kim SO, Lee PH, Ahn JM, Lee SW, Moon DH, Lee C. Comparison of empagliflozin and sitagliptin therapy on myocardial perfusion reserve in diabetic patients with coronary artery disease. Nucl Med Commun 2021; 42(9):972-978	Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego z współistniejącą chorobą wieńcową serca. Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Okada K, Hoshide S, Kato M, Kanegae H, Ishibashi S, Kario . Safety and efficacy of empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A post hoc analysis of data from the SACRA study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2021; 23(4):860-869	Nieodpowiednia populacja - do badania włączano chorych na T2DM z niekontrolowanym nocnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości. Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Patorno E, Pawar A, Franklin JM, Najafzadeh M, Déruaz-Luyet A, Brodovicz KG, Sambevski S, Bessette LG, Santiago Ortiz AJ, Kulldorff M, Schneeweiss . Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. Circulation 2019; 139(25):2822-2830	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Patorno E, Pawar A, Wexler DJ, Glynn RJ, Bessette LG, Paik JM, Najafzadeh M, Brodovicz KG, Déruaz-Luyet A, Schneeweiss . Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: Results from the EMPagliflozin compaRative effectIveness and SafEty (EMPRISE) study. Diabetes Obes Metab 2022; 24(3):442-454	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia analizę badania EMPRISE, ale wyniki podano jedynie dla ogólnej grupy otrzymującej empagliflozynę, w której byli pacjenci otrzymujący leczenie również w dawce 25 mg
Pellicori P, Fitchett D, Kosiborod MN, Ofstad AP, Seman L, Zinman B, Zwiener I, Wanner C, George J, Inzucchi SE, Testani JM, Cleland JG. Use of diuretics and outcomes in patients with type 2 diabetes: findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. Eur J Heart Fail 2021; 23(7):1085-1093	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem stosowania diuretyków (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Pellicori P, Ofstad AP, Fitchett D, Zeller C, Wanner C, George J, Zinman B, Brueckmann M, Lindenfeld . Early benefits of empagliflozin in patients with or without heart failure: findings from EMPA-REG OUTCOME. ESC Heart Fail 2020; 7(6):3401-3407	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej obecności niewydolności serca (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Perkovic V, Koitka-Weber A, Cooper ME, Schernthaner G, Pfarr E, Woerle HJ, von Eynatten M, Wanner . Choice of endpoint in kidney outcome trials: considerations from the EMPA-REG OUTCOME® trial. Nephrol Dial Transplant 2020; 35(12):2103-2111	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której oceniano złożone punkty końcowe oceniające czynności nerek, w oparciu o alternatywne niż te uwzględnione w głównej publikacji parametry
Rai A, Connelly KA, Verma S, Mazer CD, Teoh H, Ng MY, Roifman I, Quan A, Pourafkari M, Jimenez-Juan L, Ramanan V, Ge Y, Deva DP, Yan A. Empagliflozin does not affect left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: insight from the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. Acta Diabetol 2022; 59(4):575-578	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Rau M, Thiele K, Hartmann NK, Schuh A, Altiok E, Möllmann J, Keszei AP, Böhm M, Marx N, Lehrke . Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. Cardiovasc Diabetol 2021; 20(1):6	Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl U. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2(9):691-700	Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Ridderstråle M, Rosenstock J, Andersen KR, Woerle HJ, Salsali . Empagliflozin compared with glimepiride in metformin-treated patients with type 2 diabetes: 208-week data from a masked randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2018; 20(12):2768-2777	Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl U. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. Cardiovasc Diabetol 2013; 12:129	Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, Lingvay I, Søndergaard AL, Treppendahl MB, Montanya . Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. Diabetes Care 2019; 42(12):2272-2281	Nieodpowiednia interwencja - ocena skuteczności EMPA 25 mg vs semaglutyd. Próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi.
Romera I, Ampudia-Blasco FJ, Perez A, Arino B, Pfarr E, Giljanovic Kis S, Naderali . Efficacy and safety of empagliflozin in combination with other oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrinologia y nutricion 2016; 63(10):519-526	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl U. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care 2014; 37(7):1815-1823	Nieodpowiednia populacja – z badania wykluczano chorych ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową na 3 miesiące przed badaniem
Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle H. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2015; 17(10):936-948	Nieodpowiednia populacja – z badania wykluczano chorych ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową na 3 miesiące przed badaniem
Ross S, Thamer C, Cescutti J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl U. Efficacy and safety of empagliflozin twice daily versus once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2015; 17(7):699-702	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Ruggenenti P, Kraus BJ, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, Mattheus M, von Eynatten M, Remuzzi G, Koitka-Weber A, Wanner . Nephrotic-range proteinuria in type 2 diabetes: Effects of empagliflozin on kidney disease progression and clinical outcomes. EClinicalMedicine 2022; 43:101240	Brak poszukiwanych punktów koncowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania EMPA-REG OUTCOME: ocena w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na obecność białkomoczu kłębuszkowego
Şahın S, Halıloğlu Ö, Polat Korkmaz Ö, Durcan E, Rekali Şahın H, Yumuk VD, Damci T, İlkova H, Oşar Sıva . Does treatment with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors have an effect on sleep quality, quality of life, and anxiety levels in people with type 2 diabetes mellitus?. Turk J Med Sci 2021; 51(2):735-742	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Sarak B, Verma S, David Mazer C, Teoh H, Quan A, Gilbert RE, Goodman SG, Bami K, Coelho-Filho OR, Ahooja V, Deva DP, Garg V, Gandhi S, Connelly KA, Yan A. Impact of empagliflozin on right ventricular parameters and function among patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 2021; 20(1):200	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-HEART, w której oceniano wpływ leczenia empagliflozyną na czynność prawej komory serca
Sattar N, Fitchett D, Hantel S, George JT, Zinman . Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. Diabetologia 2018; 61(10):2155-2163	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia dodatkową analizę do badania EMPA-REG OUTCOME: przeprowadzono dodatkową ocenę wpływu empagliflozyny na parametry czynności wątroby
Sawada T, Uzu K, Hashimoto N, Onishi T, Takaya T, Shimane A, Taniguchi Y, Yasaka Y, Ohara T, Kawai . Empagliflozin's Ameliorating Effect on Plasma Triglycerides: Association with Endothelial Function Recovery in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease. J Atheroscler Thromb 2020; 27(7):644-656	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Seino Y, Kim DJ, Yabe D, Tan EC, Chung WJ, Ha KH, Nangaku M, Node K, Klement R, Yasui A, Lei WY, Lee S, Kyaw MH, Deruaz-Luyet A, Brodovicz KG, H-H Sheu . Cardiovascular and renal effectiveness of empagliflozin in routine care in East Asia: Results from the EMPRISE East Asia study. Endocrinol Diabetes Metab 2021; 4(1):e00183	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie

Shao SC, Chang KC, Hung MJ, Yang NI, Chan YY, Chen HY, Kao Yang YH, Lai E. Comparative risk evaluation for cardiovascular events associated with dapagliflozin vs. empagliflozin in real-world type 2 diabetes patients: a multi-institutional cohort study. Cardiovasc Diabetol 2019; 18(1):120	Nieodpowiednia interwencja - badanie miało na celu ocenę empagliflozyny bez względu na stosowaną dawkę, w związku z czym oceniana populacja obejmowała również pacjentów otrzymujących empagliflozynę w dawce 25 mg
Shao SC, Chang KC, Lin SJ, Chang SH, Hung MJ, Chan YY, Lai E. Differences in outcomes of hospitalizations for heart failure after SGLT-2 inhibitor treatment: effect modification by atherosclerotic cardiovascular disease. Cardiovasc Diabetol 2021; 20(1):213	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano empagliflozynę , ale nie przedstawiono informaji o stosowanej dawce ocenianego leku
Shao S-C, Chang K-C, Lin S-J, Chien R-N, Hung M-J, Chan Y-Y, Kao Yang Y-H, Lai EC-. Favorable pleiotropic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: Head-to-head comparisons with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes patients. Cardiovasc Diabetol 2020; 19(1)	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Sharma A, Ofstad AP, Ahmad T, Zinman B, Zwiener I, Fitchett D, Wanner C, George JT, Hantel S, Desai N, Mentz R. Patient Phenotypes and SGLT-2 Inhibition in Type 2 Diabetes: Insights From the EMPA-REG OUTCOME Trial. JACC Heart Fail 2021; 9(8):568-577	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OTUCOME, w ktorej na podstawie analizy wybranych parametrów klinicznych populację podzielono na kilka różnych fenotypów, a następnie ocenianeo efektywność terapii wśród tak wyróżnionych pacjentów
Sheu WH, Seino Y, Tan EC, Yabe D, Ha KH, Nangaku M, Chung WJ, Node K, Yasui A, Lei WY, Lee S, Ustyugova A, Klement R, Deruaz-Luyet A, Kyaw MH, Kim D. Healthcare resource utilization in patients treated with empagliflozin in East Asia. J Diabetes Investig 2022; 13(5):810-821	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Shigiyama F, Hiruma S, Hisatake S, Shiraga N, Ikeda T, Hirose T, Kumashiro . Rationale, Design for the ASSET Study: A Prospective Randomized Study Comparing Empagliflozin's Effect to Sitagliptin on Cardiac Fat Accumulation/Function in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes Ther 2019; 10(4):1509-1521	Nieodpowiednia populacja - w badaniu rekrutowano pacjentów z cukrzycą typu 2 i wykluczono chorych z współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi
Shin Y, Moon JH, Chin HJ, Ferrannini E, Lim . Glycemic Efficacy and Metabolic Consequences of an Empagliflozin Add-on versus Conventional Dose-Increasing Strategy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Metformin and Sulfonylurea. Endocrinol Metab (Seoul) 2020; 35(2):329-338	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Singh RB, Fatima G, Kumar P, Fedacko J, Mojto V, Isaza A, SinghVerma N, Maheshwari A, Joshi S, Saboo B, Saxena . Effects of empagliflozin on proinflammatory cytokines and other coronary risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus: A single-arm real-world observation. Int J Clin Pharmacol Ther 2021; 59(1):17-25	Brak poszukiwanych punktów końcowych - jednoramienne badanie obserwacyjne, w którym oceniono głównie wpływ emagliflozyny na parametry laboratoryjne, nie oceniano istotnych kardiologicznych punktów końcowych uwzglednianych w niniejszej analizie
Søfteland E, Meier JJ, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsky M, Broedl U. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. Diabetes Care 2017; 40(2):201-209	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Sone H, Kaneko T, Shiki K, Tachibana Y, Pfarr E, Lee J, Tajima . Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia

insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2020; 22(3):417-426	ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Suhrs HE, Nilsson M, Bové KB, Zander M, Prescott . Effect of empagliflozin on coronary microvascular function in patients with type 2 diabetes mellitus-A randomized, placebo-controlled cross-over study. PLoS One 2022; 17(2):e0263481	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano empagliflozynę w dawce 25 mg, nie uwzględnianej w niniejszej analizie
Suzuki Y, Kaneko H, Okada A, Itoh H, Matsuoka S, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Kamiya K, Matsunaga A, Ako J, Node K, Yasunaga H, Komuro . Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT-2 inhibitors in diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol 2022; 21(1):67	Nieodpowiednia interwencja - badanie miało na celu ocenę całej klasy leków SGLT-2, niektóre wyniki podano w podziale na podgrupy ze względu na rodzaj leku, ale nie określono dawkowania empagliflozyny
Tanaka A, Shimabukuro M, Machii N, Teragawa H, Okada Y, Shima KR, Takamura T, Taguchi I, Hisauchi I, Toyoda S, Matsuzawa Y, Tomiyama H, Yamaoka-Tojo M, Ueda S, Higashi Y, Node . Secondary analyses to assess the profound effects of empagliflozin on endothelial function in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular diseases: The placebo-controlled double-blind randomized effect of empagliflozin on endothelial function in cardiovascular high risk diabetes mellitus: Multi-center placebo-controlled double-blind randomized trial. J Diabetes Investig 2020; 11(6):1551-1563	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Tanaka A, Shimabukuro M, Machii N, Teragawa H, Okada Y, Shima KR, Takamura T, Taguchi I, Hisauchi I, Toyoda S, Matsuzawa Y, Tomiyama H, Yamaoka-Tojo M, Yoshida H, Sato Y, Ikehara Y, Ueda S, Higashi Y, Node K. Effect of Empagliflozin on Endothelial Function in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: Results from the Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind EMBLEM Trial. Diabetes Care 2019; 42(10):e159-e161.	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Tanaka A, Shimabukuro M, Okada Y, Taguchi I, Yamaoka-Tojo M, Tomiyama H, Teragawa H, Sugiyama S, Yoshida H, Sato Y, Kawaguchi A, Ikehara Y, Machii N, Maruhashi T, Shima KR, Takamura T, Matsuzawa Y, Kimura K, Sakuma M, Oyama JI, Inoue T, Higashi Y, Ueda S, Node . Rationale and design of a multicenter placebo-controlled double-blind randomized trial to evaluate the effect of empagliflozin on endothelial function: the EMBLEM trial. Cardiovasc Diabetol 2017; 16(1):48	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Tanaka A, Shimabukuro M, Teragawa H, Okada Y, Takamura T, Taguchi I, Toyoda S, Tomiyama H, Ueda S, Higashi Y, Node . Comparison of the clinical effect of empagliflozin on glycemic and non-glycemic parameters in Japanese patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease treated with or without baseline metformin. Cardiovasc Diabetol 2021; 20(1):160	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Tanaka A, Shimabukuro M, Teragawa H, Okada Y, Takamura T, Taguchi I, Toyoda S, Tomiyama H, Ueda S, Higashi Y, Node . Reduction of estimated fluid volumes following initiation of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a secondary analysis	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

of the placebo-controlled, randomized EMBLEM trial. Cardiovasc Diabetol 2021; 20(1):105	
Terauchi Y, Utsunomiya K, Yasui A, Seki T, Cheng G, Shiki K, Lee . Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add-On Therapy to GLP-1 Receptor Agonist (Liraglutide) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Phase 4 Study. Diabetes Ther 2019; 10(3):951-963	Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową; w badaniu RCT oceniano EMPA 10 mg vs 25 mg jako terapię dodaną do liraglutydu u chorych na T2DM z brakiem kontroli glikemii na liraglutydzie ± 1 OAD
Thirunavukarasu S, Brown LA, Chowdhary A, Jex N, Swoboda P, Greenwood JP, Plein S, Levelt . Rationale and design of the randomised controlled cross-over trial: Cardiovascular effects of empaglifozin in diabetes mellitus. Diab Vasc Dis Res 2021; 18(3):1,47916412110215E+58	Nieodpowiedni rodzaj badania – uzasadnienie i projest metodyki randomizowanego kontrolowanego badania w układzie naprzemiennym (*crossover*) oceniajacego wpływ empaglifozyny na układ krążenia w cukrzycy; brak opisu wyników badania
Thomsen RW, Knudsen JS, Kahlert J, Baggesen LM, Lajer M, Holmgaard PH, Vedin O, Ustyugova A, Sørensen H. Cardiovascular Events, Acute Hospitalizations, and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Initiate Empagliflozin Versus Liraglutide: A Comparative Effectiveness Study. J Am Heart Assoc 2021; 10(11):e019356	Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową
Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle H. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. Diabetes Care 2015; 38(3):420-428	Nieodpowiednia populacja – w badaniu (EMPA-REG BP) nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową
Tye SC, de Vries ST, Wanner C, Denig P, Heerspink HJ. Prediction of the Effects of Empagliflozin on Cardiovascular and Kidney Outcomes Based on Short-Term Changes in Multiple Risk Markers. Front Pharmacol 2021; 12:786706	Brak poszukiwanych punktó końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której oceniano użyteczność krótketrmionwych zmian wybranych parametrów klinicznych i demograficznych na skuteczność empagliflozyny
Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal . Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: Results from the EASEL population-based cohort study (evidence for cardiovascular outcomes with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the real world). Circulation 2018; 137(14):1450-1459	Nieodpowiednia populacja - populacja chorych na T2DM z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową z nowo rozpoczetym leczeniem lekami przeciwhiperglikemicznymi (AHA) w ramach Wojskowego Systemu Opieki Zdrowotnej Departamentu Obrony USA
Vaduganathan M, Inzucchi SE, Sattar N, Fitchett DH, Ofstad AP, Brueckmann M, George JT, Verma S, Mattheus M, Wanner C, Zinman B, Butler . Effects of empagliflozin on insulin initiation or intensification in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes Obes Metab 2021; 23(12):2775-2784	Brak poszukiwanych punktów koncowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania EMPA-REG OUTCOME: ocena skutecznosci empagliflozyny w zależności od statusu stosowania insuliny, wyniki podano łącznie dla obu ocenianych grup empagliflozyny, więc populacja obejmowała również nieocenianą dawkę 25 mg
Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, Teoh H, Mazer CD, Connelly K. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial?. Diabetes care 2016; 39(12):e212-e213	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Verma S, Ji Q, Bhatt DL, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, Wanner C, Ofstad AP, Zwiener I, George JT, Zinman B, Fitchett . Association between uric acid levels and cardiorenal outcomes and death in patients with type 2	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowego

diabetes: A subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. Diabetes Obes Metab 2020; 22(7):1207-1214	stężenia kwasu moczowego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Verma S, Leiter LA, Zinman B, Sharma A, Mattheus M, Fitchett D, George J, Ofstad AP, Kosiborod MN, Wanner C, Inzucchi S. Time to cardiovascular benefits of empagliflozin: a post hoc observation from the EMPA-REG OUTCOME trial. ESC Heart Fail 2021; 8(4):2603-2607	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której oceniano czas, po jakim chory uzyskiwał pierwsze korzyści z leczenia empagliflozyną
Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, Fitchett D, Hehnke U, George JT, Zinman . Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. 2018; 137:405-407	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej obecności choroby tętnic obwodowych (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Verma S, Mazer CD, Bhatt DL, Raj SR, Yan AT, Verma A, Ferrannini E, Simons G, Lee J, Zinman B, George JT, Fitchett . Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Left Ventricular Hypertrophy: A Subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. Diabetes Care 2019; 42(3):e42-e44	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności przerostu lewej komory serca (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Verma S, Mazer CD, Fitchett D, Inzucchi SE, Pfarr E, George JT, Zinman . Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomised trial. Diabetologia 2018; 61(8):1712-1723	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem historii zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Verma S, Mazer CD, Inzucchi SE, Wanner C, Ofstad AP, Johansen OE, Zwiener I, George JT, Butler J, Zinman . Impact of polyvascular disease with and without co-existent kidney dysfunction on cardiovascular outcomes in diabetes: A post hoc analysis of EMPA-REG OUTCOME. Diabetes Obes Metab 2021; 23(5):1173-1181	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem liczby naczyń wieńcowych objętych procesem chorobowym (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, Quan A, Farkouh ME, Fitchett DH, Goodman SG, Goldenberg RM, Al-Omran M, Gilbert RE, Bhatt DL, Leiter LA, Jüni P, Zinman B, Connelly K. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. Circulation 2019; 140(21):1693-1702	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
Verma S, Sharma A, Zinman B, Ofstad AP, Fitchett D, Brueckmann M, Wanner C, Zwiener I, George JT, Inzucchi SE, Butler J, Mazer C. 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 Obes Metab 2020; 22(7):1141-1150	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem ryzyka zakrzepicy w zawale mięśnia sercowego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Verma S, Wanner C, Zwiener I, Ofstad AP, George JT, Fitchett D, Zinman . Influence of Microvascular Disease on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes. J Am Coll Cardiol 2019; 73(21):2780-2782	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności zmian jedynie w małych naczyniach krwionośnych (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Waijer SW, Xie D, Inzucchi SE, Zinman B, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, Inker LA, Wanner C, Heerspink HJ. Short-Term Changes in Albuminuria and Risk of	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej

Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. J Am Heart Assoc 2020; 9(18):e016976	albuminurii (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, Hantel S, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Groop P. Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. J Am Soc Nephrol 2018; 29(11):2755-2769	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem ryzyka progresji CKD (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B, Koitka-Weber A, Mattheus M, George JT, von Eynatten M, Hauske S. Consistent effects of empagliflozin on cardiovascular and kidney outcomes irrespective of diabetic kidney disease categories: Insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes Obes Metab 2020; 22(12):2335-2347	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem różnych klinicznych fenotypów cukrzycowej choroby nerek (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Zinman . Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. Circulation 2018; 137(2):119-129	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności przewlekłej choroby nerek (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
Wolsk E, Jürgens M, Schou M, Ersbøll M, Hasbak P, Kjær A, Zerahn B, Brandt NH, Gæde PH, Rossing P, Faber J, Inzucchi SE, Kistorp CM, Gustafsson . Randomized Controlled Trial of the Hemodynamic Effects of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: The SIMPLE Trial. Diabetes 2022; 71(4):812-820	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu stosowano empagliflozynę w dawce 25 mg/dzień, nieocenianej w niniejszej analizie
Xie Y, Bowe B, Gibson AK, McGill JB, Yan Y, Maddukuri G, Al-Aly . Comparative Effectiveness of the Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin Versus Other Antihyperglycemics on Risk of Major Adverse Kidney Events. Diabetes Care 2020; 43(11):2785-2795	Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową; celem była ocena ryzyka powaznych zdarzeń nerkowych MAKE u chorych leczonych inhibitorem SGLT-s empagliflozyną vs innymi lekami przeciwcurzycowymi
Xu H, Cao W-Z, Bai Y-Y, Cao R-H, Tian L, Cao F, Fan . Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular outcomes in elderly patients with comorbid coronary heart disease and diabetes mellitus. J Geriatr Cardiol 2021; 18(6):440-448	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie przedstawiono oceny empagliflozyny; badanie porównywało leczenie inhibitorami SGLT-2 (w tym EMPA) vs grupa kontrolna nieleczona SGLT-2
Yabe D, Shiki K, Suzaki K, Meinicke T, Kotobuki Y, Nishida K, Clark D, Yasui A, Seino . Rationale and design of the EMPA-ELDERLY trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial of the efficacy and safety of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes. BMJ Open 2021; 11(4):e045844	Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową; badanie EMPA-ELDERLY; NCT04531462
Yasui A, Lee G, Hirase T, Kaneko T, Kaspers S, von Eynatten M, Okamura . Empagliflozin Induces Transient Diuresis Without Changing Long-Term Overall Fluid Balance in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Ther 2018; 9(2):863-871	Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową
Yoshikawa F, Kumashiro N, Shigiyama F, Uchino H, Ando Y, Yoshino H, Miyagi M, Ikehara K, Hirose . Efficacy of intermittent empagliflozin supplementation on dietary self-management and glycaemic control in patients with	Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową; oceniani chorzy na T2DM bez czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej;

poorly controlled type 2 diabetes: A 24-week randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2019; 21(2):303-311	badanie RCT w populacji ze słabą kontrolą T2DM, oceniające EMPA 10 mg/d podawane codziennie (grupa regular) vs podawanie w dniu, w którym uznali, że się przejadali (grupa intermittent) przez 24 tygodnie
Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Hehnke U, George JT, Johansen OE, Fitchett . Empagliflozin in women with type 2 diabetes and cardiovascular disease - an analysis of EMPA-REG OUTCOME®. Diabetologia 2018; 61(7):1522-1527	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem płci (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

13.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Aronow 2017 Aronow WS, Shamliyan T. Comparative effectiveness and safety of empagliflozin on cardiovascular mortality and morbidity in adults with type 2 diabetes. Ann Transl Med 2017; 5(23):455

Jiang 2022 Jiang Y, Yang P, Fu L, Sun L, Shen W, Wu . Comparative Cardiovascular Outcomes of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 13:802992

13.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Aftab S, Vetrivel Suresh R, Sherali N, Daniyal M, Tsouklidis . Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitors: Benefits in Diabetics With Cardiovascular Disease. Cureus 2020; 12(10):e10783	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM i chorobami układu krążenia; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Aldossari K. Cardiovascular outcomes and safety with antidiabetic drugs. Int J Health Sci (Qassim) 2018; 12(5):70-83	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków obniżających poziom glukozy w populacji pacjentów z T2DM i ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy leków
Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompoint S, Lam CSP, Rodgers A, Mahaffey KW, Cannon CP, Perkovic V, Jardine MJ, Neal . Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc 2020; 9(3)	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM, chorobami układu krążenia, obniżoną wydolnością nerek i niewydolnością serca; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Bajaj HS, Zinman B, Verma . Antihyperglycemic agents and cardiovascular outcomes: recent insights. Curr Opin Cardiol 2017; 32(5):642-650	Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)
Balijepalli C, Shirali R, Kandaswamy P, Ustyugova A, Pfarr E, Lund SS, Druyts . Cardiovascular Safety of Empagliflozin Versus Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors in Type 2 Diabetes: Systematic Literature Review and Indirect Comparisons. Diabetes Ther 2018; 9(4):1491-1500	Przegląd systematyczny - nie podano dawki leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM
Barkas F, Anastasiou G, Milionis H, Liberopoulos . Sodium-glucose cotransporter inhibitors may reduce the risk of pneumonia: an updated meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Diabetol Int 2022; 13(1):325-329	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT w populacji pacjentów z T2DM, chorobami układu krążenia i nerek w kontekście obniżenia przypadków wystąpienia zapalenia płuc wśród pacjentów z wysokim ryzykiem kardiometabolicznym; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT
Benham JL, Booth JE, Sigal RJ, Daskalopoulou SS, Leung AA, Rabi D. Systematic review and meta-analysis: SGLT-2	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM, chorobami układu krążenia i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych dotycząca obniżenia

inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. IJC Heart Vascul 2021; 33	ciśnienia krwi jako mechanizm wpływający na poprawę wyników zdarzeń sercowo-naczyniowych; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2 w kontekście zdarzeń sercowo-naczyniowych
Bhatia K, Jain V, Gupta K, Bansal A, Fox A, Qamar A, Damman K, Vaduganathan . Prevention of heart failure events with sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors across a spectrum of cardio-renal-metabolic risk. Eur J Heart Fail 2021; 23(6):1002-04.10.1902	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem T2DM dotycząca wpływu SGLT-2 na zapobieganie zdarzeniom związanym z niewydolnością serca; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Bhattarai M, Salih M, Regmi M, Al-Akchar M, Deshpande R, Niaz Z, Kulkarni A, Siddique M, Hegde . Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors with Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Other Risk Factors for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. JAMA Netw Open 2022; 5(1)	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM, chorobami układu krążenia i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2 w kontekście zdarzeń sercowo-naczyniowych
Bonadonna RC, Borghi C, Consoli A, Volpe . Novel antidiabetic drugs and cardiovascular risk: Primum non nocere. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2016; 26(9):759-766	Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)
Burggraaf B, Castro Cabezas . Interventions in type 2 diabetes mellitus and cardiovascular mortality-An overview of clinical trials. Eur J Intern Med 2017; 42:1-15	Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)
Caparrotta TM, Greenhalgh AM, Osinski K, Gifford RM, Moser S, Wild SH, Reynolds RM, Webb DJ, Colhoun H. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT-2i) Exposure and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Population-Based Observational Studies. Diabetes Ther 2021; 12(4):991-1028	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Carlson CJ, Santamarina M. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Drug Saf 2016; 15(10):1401-1412	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Castellana M, Procino F, Sardone R, Trimboli P, Giannelli . Generalizability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors cardiovascular outcome trials to the type 2 diabetes population: A systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol 2020; 19(1)	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM; przedstawione są wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Chenchula S, Varthya SB, Padmavathi . Rationality, Efficacy, Tolerability of Empagliflozin Plus Linagliptin Combination for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. Curr Diabetes Rev 2022; 18(4):68-78	Nieodpowiednia interwencja - w przeglądzie oceniano skojarzenie w jednej tabletce empagliflozyny oraz linagliptyny
Cheng JWM, Colucci VJ, Kalus JS, Spinler S. Managing Diabetes and Preventing Heart Disease: Have We Found a Safe and Effective Agent?. Ann Pharmacother 2019; 53(5):510-522	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków obniżających poziom glukozy w populacji pacjentów z T2DM i ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy leków

Cruz JE, Ahuja T, Bridgeman M. Renal and Cardiac Implications of Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitors: The State of the Science. Ann Pharmacother 2018; 52(12):1238-1249	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM; przedstawione są wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Dai X, Luo ZC, Zhai L, Zhao WP, Huang . Adverse Drug Events Associated with Low-Dose (10 mg) Versus High-Dose (25 mg) Empagliflozin in Patients Treated for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes Ther 2018; 9(2):753-770	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena AEs wśród pacjentów przyjmujących EMPA w dawce 10 mg vs 25 mg
Deerochanawong C, Chan SP, Matawaran BJ, Sheu WH, Chan J, Man NH, Suastika K, Khoo CM, Yoon KH, Luk A, Mithal A, Linong . Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and multiple cardiovascular risk factors: An Asian perspective and expert recommendations. Diabetes Obes Metab 2019; 21(11):2354-2367	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM i czynnikami sercowo-naczyniowymi; przedstawione są wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E, Monami . Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2019; 21(8):1871-1877	Przegląd systematyczny - populacja; ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM i różnymi rodzajami nowotworów; ocena ryzyka wystąpienia nowotworów u pacjentów przyjmujących leki z grupy SGLT-2
Duan XY, Liu SY, Yin D. 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	Przegląd systematyczny - nie podano dawki leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM
Escobar C, Barrios V, Cosín J, Gámez Martínez JM, Huelmos Rodrigo AI, Ortíz Cortés C, Torres Llergo J, Requeijo C, Solà I, Martínez Zapata M. SGLT-2 inhibitors and GLP1 agonists administered without metformin compared to other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus to prevent cardiovascular events: A systematic review. Diabet Med 2021; 38(3)	Przegląd systematyczny - ocena skuteczności leków z grupy SGLT-2 i GLP-1 RAs w populacji pacjentów z T2DM skupiająca się na zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowych; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano grupy różnych leków (SGLT-2 vs GLP-1 RAs)
Giugliano D, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito . Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2021; 23(7):1672-1676	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM; przedstawione są wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Giugliano D, Longo M, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Solerte SB, Esposito . Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Diabetes Res Clin Pract 2020; 162	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena skuteczności w populacji pacjentów w wieku >65
Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Maiorino MI, Esposito . SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. Cardiovasc Diabetol 2021; 20(1):236	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM lub bez T2DM w zmniejszaniu ryzyka sercowo-nerkowego; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Giugliano D, Longo M, Signoriello S, Maiorino MI, Solerte B, Chiodini P, Esposito . The effect of DPP-4 inhibitors,	Przegląd systematyczny - ocena skuteczności leków z grup SGLT-2, GLP-1 RAs i DPP-4 na wyniki sercowo-nerkowe; zostały

GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. Cardiovasc Diabetol 2022; 21(1)	przedstawione wyniki dla EMPA, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami, lecz na ocenie grup leków
Giugliano D, Maiorino MI, Longo M, Bellastella G, Chiodini P, Esposito . Type 2 diabetes and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis from cardiovascular outcome trials. Endocrine 2019; 65(1):15-24	Przegląd systematyczny - ocena skuteczności leków z grup SGLT-2, GLP-1 RAs i DPP-4 na wyniki sercowo-naczyniowe w populacji pacjentów z T2DM; zostały przedstawione wyniki dla EMPA, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami, lecz na ocenie grup leków
Guo M, Ding J, Li J, Wang J, Zhang T, Liu C, Huang W, Long Y, Gao C, Xu . SGLT-2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2018; 20(8):1977-1982	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena całej grupy leków SGLT-2 na ryzyko udaru mózgu w populacji pacjentów z T2DM
Gupta P, White W. Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes. Expert Opin Drug Saf 2017; 16(1):13-25	Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)
Hu . Advances in reducing cardiovascular risk in the management of patients with type 2 diabetes mellitus. Chronic Dis Transl Med 2019; 5(1):25-36	Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)
Hu J, Chen . Comparison of glucagons like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptide-4 inhibitors regarding cardiovascular safety and mortality in type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. Prim Care Diabetes 2021; 15(2):227-233	Przegląd systematyczny - nie podano informacji o dawce leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM
Huang C-J, Wang W-T, Sung S-H, Chen C-H, Lip GYH, Cheng H-M, Chiang C-. Blood glucose reduction by diabetic drugs with minimal hypoglycaemia risk for cardiovascular outcomes: Evidence from meta-regression analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2018; 20(9):2131-2139	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, oceniano obniżenie stężenia glukozy we krwi przez leki przeciwcukrzycowe z minimalnym ryzykiem hipoglikemii dla czynników sercowo-naczyniowych
Imprialos K, Faselis C, Boutari C, Stavropoulos K, Athyros V, Karagiannis A, Doumas . SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus: A Comprehensive and Critical Review of the Literature. Curr Pharm Des 2017; 23(10):1510-1521	Brak znamion przeglądu systematycznego - przegląd opisano jako szczegółowy, jednak nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować go jako przegląd systematyczny
Johansen ME, Argyropoulos . 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	Przegląd systematyczny - ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Kalluri SR, Bhutta TH, Hannoodee H, Al Khalili M, Theik NWY, Raji OE, Shenwai P, Shah R, Khan . Do SGLT-2 Inhibitors Improve Cardio-Renal Outcomes in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Cureus 2021; 13(9):e17668	Przegląd systematyczny - ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Kalra . Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitors and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. Cardiol Ther 2016; 5(2):161-168	Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)

Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, Avgerinos I, Liakos A, Matthews DR, Bekiari . GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2021; 174	Przegląd systematyczny - ocena leków z grupy SGLT-2 i GLP-1 RAs w populacji starszych pacjentów z T2DM skupiająca się na zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowych, niewydolności serca i czynnikom nerkowym; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano grupy różnych leków (SGLT-2 vs GLP-1 RAs)
Kawai Y, Uneda K, Yamada T, Kinguchi S, Kobayashi K, Azushima K, Kanaoka T, Toya Y, Wakui H, Tamura . Comparison of effects of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with/without albuminuria: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2022; 183	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena leków z grupy SGLT-2 i GLP-1 RAs w populacji pacjentów z T2DM skupiająca się na zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowych i czynnikom nerkowym; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano grupy różnych leków (SGLT-2 vs GLP-1 RAs)
Khatib JE, Shao Y, Shi L, Fonseca V. The Association between Baseline Insulin Treatment and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis. J Endocr Soc 2021; 5(2)	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena leków z grup SGLT-2, GLP-1 RAs i DPP-4 dotycząca związku z podawaniem insuliny na początku badania na zdarzenia sercowo-naczyniowe, zostały przedstawione wyniki dla EMPA, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami, lecz na ocenie grup leków
Kiliçkap M, Kayikçioglu M, Tokgözoglu . An updated perspective and pooled analysis of cardiovascular outcome trials of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors. Anatol J Cardiol 2021; 25(2):61-76	Przegląd systematyczny - ocena leków z grupy SGLT-2 i GLP-1 RAs w populacji pacjentów z T2DM skupiająca się na zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowych; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano grupy różnych leków (SGLT-2 vs GLP-1 RAs)
Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, Lee AY, Lerma EV, Rosol ZP, Rangaswami J, Lepor NE, Cobble ME, McCullough P. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. Rev Cardiovasc Med 2018; 19(2):41-49	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena 3 badań w tym EMPA-REG OUTCOME , przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano całą grupę leków SGLT-2
Krogh J, Hjorthøj C, Kristensen SL, Selmer C, Haugaard S. The effect of sodium-glucose transport protein 2 inhibitors on mortality and heart failure in randomized trials versus observational studies. Diabet Med 2021; 38(9)	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM skupiająca się na wpływie na śmiertelność i niewydolność serca w badaniach randomizowanych i obserwacyjnych; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano całą grupę leków SGLT-2
Li H-L, Lip G-YH, Feng Q, Fei Y, Tse Y-K, Wu M-Z, Ren Q-W, Tse H-F, Cheung B-MY, Yiu K-. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol 2021; 20(1)	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM skupiająca się na wpływie na arytmię; w opisie porównywano całą grupę leków SGLT-2
Li W-J, Chen X-Q, Xu L-L, Li Y-Q, Luo B-. SGLT-2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. Cardiovasc Diabetol 2020; 19(1)	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM skupiająca się na wpływie na migotaniu przedsionków; w opisie porównywano całą grupę leków SGLT-2
Maiorino MI, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K, Giugliano . Improvement of glycemic control and reduction of major cardiovascular events in 18 cardiovascular outcome trials: an updated meta-regression. Cardiovasc Diabetol 2021; 20(1)	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena leków z grup SGLT-2, GLP-1 RAs i DPP-4 dotycząca zmniejszeniu zdarzeń sercow-naczyniowych; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano grupy leków
Martínez-Vizcaíno V, Díez-Fernández A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Alfonso J, Cavero-Redondo . Safety and Efficacy	Przegląd systematyczny - podano dawki leku EMPA 10mg i 25mg w populacji pacjentów z T2DM

of SGLT-2 Inhibitors: A Multiple-Treatment Meta-Analysis of Clinical Decision Indicators. J Clin Med 2021; 10(12)	
Marx N, McGuire D. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. Eur Heart J 2016; 37(42):3192-3200	Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)
Mishriky BM, Okunrintemi V, Jain S, Sewell KA, Powell JR, Cummings D. Do GLP-1RAs and SGLT-2is reduce cardiovascular events in women with type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab 2021; 47(1)	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena leków SGLT-2 i GLP-1 RAs w populacji kobiet z T2DM dotycząca zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano grupy leków
Monami M, Dicembrini I, Mannucci . Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol 2017; 54(1):19-36	Przegląd systematyczny - ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Neeland IJ, Salahuddin U, McGuire D. A Safety Evaluation of Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes. Expert Opin Drug Saf 2016; 15(3):393-402	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych
Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompoint S, Levin A, Jardine M. SGLT-2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7(11):845-854	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca zapobieganiu niewydolności nerek; zostały przedstawione wyniki dla EMPA, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami, lecz na ocenie grupy leków SGLT-2
Odutayo A, da Costa BR, Pereira TV, Garg V, Iskander S, Roble F, Lalji R, Hincapié CA, Akingbade A, Rodrigues M, Agarwal A, Lawendy B, Saadat P, Udell JA, Cosentino F, Grant PJ, Verma S, Jüni . 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; 10(18):e019918	Przegląd systematyczny - nie podano informacji o dawce leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM
Ong HT, Teo YH, Teo YN, Syn NL, Wee CF, Leong S, Yip ASY, See RM, Ting AZH, Chia AZ, Cheong AJY, Tan BY-Q, Ho JS-Y, Yeo LL-L, Leow AS-T, Yeo T-C, Wong RC, Chai P, Kojodjojo P, Sia C-. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter Inhibitors on Atrial Fibrillation and Stroke: A Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2022; 31(1)	Przegląd systematyczny - ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu terapii na migatanie przedsionków i udar mózgu; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Qiu M, Ding L-L, Zhang M, Lin J-H, Gu J-S, Zhou X, Tang Y-X, Wei X-B, Liu S-. SGLT-2 inhibitors for prevention of cardiorenal events in people with type 2 diabetes without cardiorenal disease: A meta-analysis of large randomized trials and cohort studies. Pharmacol Res 2020; 161	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM bez współistniejącyh chorób sercowo-nerkowych, w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami, lecz na ocenie grupy leków SGLT-2
Rehman SU, Rahman . Evidence-Based Clinical Review on Cardiovascular Benefits of SGLT-2 (Sodium-Glucose Co-Transporter Type 2) Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus. Cureus 2020; 12(8):e9655	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotyczącą wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami, lecz na ocenie grupy leków SGLT-2
Saad M, Mahmoud AN, Elgendy IY, Abuzaid A, Barakat AF, Elgendy AY, Al-Ani M, Mentias A, Nairooz R, Bavry AA, Mukherjee . Cardiovascular outcomes with sodium-	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotyczącą wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; w opisie

glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Int J Cardiol 2017; 228:352-358	nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami, lecz na ocenie grupy leków SGLT-2
Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, Mounsey JP, Greene SJ, McGuire DK, Lopes RD, Fudim . Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes—Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials: SGLT-2i—Cardiovascular and Kidney Outcomes. Am Heart J 2021; 232:10-22	Przegląd systematyczny - ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu terapii na zdarzenia sercowo-naczyniowe i nerkowe; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, Hantel . Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. Diabetes Obes Metab 2016; 18(10):1034-1040	Przegląd systematyczny - nie podano informacji o dawce leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM
Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, Khunti . Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT-2-I) and renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors (RAAS-I) versus SGLT-2-Is alone in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrinol Diabetes Metab 2022; 5(1)	Przegląd systematyczny - nieprawidłowa populacja, dawka EMPA 25g, ocena grupy leków SGLT-2
Shi N, Shi Y, Xu J, Si Y, Yang T, Zhang M, Ng DM, Li X, Xie . SGLT-2i and Risk of Malignancy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Public Health 2021; 9:668368	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu terapii na ryzyko wystąpienia nowotworu
Sim R, Chong CW, Loganadan NK, Fong AYY, Navaravong L, Hussein Z, Khunti K, Lee SW. Comparative effectiveness of cardiovascular, renal and safety outcomes of second-line antidiabetic drugs use in people with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Diabet Med 2022; 39(3)	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena skuteczności terapii w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe, nerkowe oraz bezpieczeństwo; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie terapii
Singh AK, Singh . Heart failure hospitalization with SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and observational studies. Expert Rev Clin Pharmacol 2019; 12(4):299-308	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu leczenia na hospitalizacje z powodu niewydolności serca, przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie grupy leków SGLT-2
Singh AK, Singh . SAVOR-TIMI to DECLARE-TIMI: A review on cardiovascular outcome trials of incretin-modulators and gliflozins. Indian J Endocrinol Metab 2019; 23(2):175-183	Przegląd systematyczny - ocena leków z grup SGLT-2, GLP-1 RAs i DPP-4 dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie grup leków
Sinha B, Ghosal . Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT-2i) Reduce Hospitalization for Heart Failure Only and Have No Effect on Atherosclerotic Cardiovascular Events: A Meta-Analysis. Diabetes Ther 2019; 10(3):891-899	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena grupy leków SGLT-2 pod kątem zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie grupy leków
Täger T, Atar D, Agewall S, Katus HA, Grundtvig M, Cleland JGF, Clark AL, Fröhlich H, Frankenstein . Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of	Przegląd systematyczny - nie podano informacji o dawce leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM

randomised controlled trials. Heart Fail Rev 2021; 26(6):1421-1435	
Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han . SGLT-2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetologia 2017; 60(10):1862-1872	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu terapii na ryzyko wystąpienia nowotworu
Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song . Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Am J Cardiol 2016; 118(11):1774-1780	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe
Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris . SGLT-2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. Int J Environ Res Public Health 2019; 16(16)	Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)
Teo YN, Ting AZH, Teo YH, Chong EY, Tan JTA, Syn NL, Chia AZQ, Ong HT, Cheong AJY, Li TY, Poh KK, Yeo TC, Chan MY, Wong RCC, Chai P, Sia C. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitors and Combined SGLT1/2 Inhibitors on Cardiovascular, Metabolic, Renal, and Safety Outcomes in Patients with Diabetes: A Network Meta-Analysis of 111 Randomized Controlled Trials. Am J Cardiovasc Drugs 2022; 22(3):299-323	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, Heerspink HL, Wong MG, Ninomiya T, Wada T, Perkovic . Effect of SGLT-2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2019; 21(5):1237-1250	Przegląd systematyczny - ocena leków z grupy SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM i przewlekłą chorobą nerek; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari . Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med 2020; 173(4):278-286	Przegląd systematyczny - nie podano informacji o dawce leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM
Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM, Khan MS, Rawasia WF, Talha Ayub M, Sreenivasan J, Golzar . Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2018; 25(5):495-502	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Wang S, Wu T, Zuo Z, Jin P, Luo X, Deng . Comparison of cardiovascular outcomes and cardiometabolic risk factors between patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2021; 28(16):1840-1849	Przegląd systematyczny - ocena grup leków SGLT-2 i DPP-4 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe i kardiometaboliczne czynniki ryzyka; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie grup leków
Wei W, Liu J, Chen S, Xu X, Guo D, He Y, Huang Z, Wang B, Huang H, Li Q, Chen J, Chen H, Tan N, Liu . Sodium Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors Improve Cardiorenal Outcome of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. Front Endocrinol 2022; 13	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-nerkowe; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Wei XB, Wei W, Ding LL, Liu S. Comparison of the effects of 10 GLP-1 RA and SGLT-2 inhibitor interventions on cardiovascular, mortality, and kidney outcomes in type 2 diabetes: A network meta-analysis of large randomized trials. Prim Care Diabetes 2021; 15(2):208-211	Przegląd systematyczny - nie podano informacji o dawce leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM
Woo V. Cardiovascular Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Adults With Type 2 Diabetes. Can J Diabetes 2020; 44(1):61-67	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, Neal . Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4(5):411-419	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe i na bezpieczeństwo; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, Chopra N, Miyashita H, Mikami T, Ueyama H, Fujisaki T, Saigusa Y, Yamaji T, Azushima K, Urate S, Suzuki T, Abe E, Wakui H, Tamura . Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. Cardiovasc Diabetol 2021; 20(1)	Przegląd systematyczny - ocena leków z grupy SGLT-2 i GLP-1 RAs w populacji pacjentów z T2DM i przewlekłą chorobą nerek skupiająca się na zdarzeniach sercowo-naczyniowych i nerkowych; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano grupy różnych leków (SGLT-2 vs GLP-1 RAs)
Zheng C, Lin M, Chen Y, Xu H, Yan L, Dai . Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on cardiovascular, renal, and safety outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiovasc Diabetol 2021; 20(1)	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe i na bezpieczeństwo; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Zheng RJ, Wang Y, Tang JN, Duan JY, Yuan MY, Zhang J. Association of SGLT-2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Cardiovasc Pharmacol 2022; 79(2):e145-e152	Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM lub bez T2DM dotycząca wpływu terapii na migatanie przedsionków i udar mózgu; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
Zhu J, Yu X, Zheng Y, Li J, Wang Y, Lin Y, He Z, Zhao W, Chen C, Qiu K, Wu . Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8(3):192-205	Przegląd systematyczny - ocena leków obniżających poziom glukozy; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy
Zou CY, Liu XK, Sang YQ, Wang B, Liang . Effects of SGLT-2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019; 98(49):e18245	Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

13.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 6 czerwca 2022 r.

Tabela 85. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	empagliflozin[all] OR empagliflozin[nm]	2197
2	"diabetes mellitus"[mh] OR diabetes[tw]	740829
3	cardiovascular[tw]	646823
4	#1 AND #2 AND #3	902
5	#1 AND #2	1791
6	randomized controlled trial[pt]	570859
7	random allocation[mh]	106849
8	random*[tiab]	1324276
9	controlled[tiab]	897367
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1997977
11	#5 AND #10	589
12	#4 OR #11	1206

Tabela 86. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'empagliflozin'/de AND [embase]/lim	5676
2	('diabetes mellitus'/de OR diabetes:ti,ab) AND [embase]/lim	988839
3	cardiovascular:ti,ab AND [embase]/lim	657711
4	#1 AND #2 AND #3	2000
5	#1 AND #2	4289
6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	577971
7	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1496277
8	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	944983
9	randomization:de AND [embase]/lim	64796
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2058950
11	#5 AND #10	1300
12	#4 OR #11	2668

Tabela 87. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh "empagliflozin"] OR empagliflozin	1346
2	[mh "diabetes mellitus"] OR diabetes:ti,ab	88434
3	cardiovascular:ti,ab	68731
4	#1 AND #2 AND #3	502
5	#1 AND #2 in Trials	1113
6	#4 OR #5	1117

13.8 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 88. Charakterystyka badania *EMPA-REG OUTCOME*.

EMPA-REG OUTCOME (NCT01131676; publikacje: Zinman 2014, Zinman 2015, Zinman 2017, Inzucchi 2020, Inzucchi 2018, McGuire 2020, Fitchett 2016, Wanner 2016; doniesienia konferencyjne: *George 2017*, Jurišić-Eržen 201, Fitchett 2016, Neeland 2016, Schernthaner 2016, Schernthaner 2016a, Wanner 2016a)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*double-blind*), w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	tak		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	592 (42 kraje, w tym 10 ośrodków z Polski)	**Sponsor**	*Boehringer Ingelheim, Eli Lilly*
Okres obserwacji	mediana 3,1 lat		
Oszacowanie wielkości próby	Tak (≥90%): badanie kontynuowano do momentu wystąpienia liczby minimalnej liczby zdefiniowanych zdarzeń (691) niezbędnej do przeprowadzenia analizy statystycznej o wystarczającej mocy		
Analiza statystyczna	• testowano hierarchicznie 4 hipotezy: *noinferiority* dla pierwszorzędowego drugorzędowego punktu końcowego, oraz *superirority* dla tych punktów końcowych • każda kolejna hipoteza mogła zostać poddana testowi tylko wtedy, jeżeli hipoteza poprzedzającego stopnia nie została odrzucona przy wymaganym poziomie istotności statystycznej (α=0,025, test jednostronny) • istotność statystyczną ogólnie przyjęto na poziomie 0,05		
Punkty końcowe	**Główne:** • zdarzenia sercowo-naczyniowe: 3P-MACE (*3-Point Major Adverse Cardiovascular Event*) – wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończonego zgonem lub udaru mózgu niezakończonego zgonem **Dodatkowe:** • zdarzenia sercowo-naczyniowe: 4P-MACE, definiowane jak 3P-MACE wraz z dodatkowym zdarzeniem w postaci hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej • zgony (ogółem, sercowo-naczyniowe, nie związane z chorobą sercowo-naczyniową) • hospitalizacje (ogółem, z powodu niewydolności serca) • zawały serca (różne kategorie) • niewydolność serca (ogółem i ciężka) • zdarzenia mikronaczyniowe • kontrola glikemii (HbA1c, FPG, leczenie hipoglkemizujące) • kontrola masy ciała • kontrola ciśnienia tętniczego • kontrola stężenia lipidów (cholesterol całkowity, HDL, LDL) • profilaktyka przeciwzakrzepowa (dodanie leku przeciwzakrzepowego) • utrzymanie czynności nerek (zmiany eGFR, zmiany stężenia kwasu moczowego) • bezpieczeństwo		
Interwencja i komparatory			
• **faza wstępna:** terapia podstawowa (ustabilizowane wcześniejsze leczenie hipoglikemizujące) + placebo *p.o.* 1×dz. • **faza podwójnie zaślepiona:** o <u>interwencja:</u> ▪ empagliflozyna 10 mg (1 tabletka) + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletka) – *p.o.* 1×dz; ▪ empagliflozyna 25 mg (1 tabletka) + placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletka) – *p.o.* 1×dz; o <u>kontrola:</u>		

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletka) + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletka) – *p.o.* 1×dz

Dodatkowe leczenie: postępowanie standardowe w cukrzycy według lokalnych wytycznych (farmakologiczne lub wyłącznie dieta/ćwiczenia)

Populacja	
Kryteria włączenia	• cukrzyca typu 2 (chorzy leczeni lub nieleczeni farmakologicznie) • brak wystarczającej kontroli glikemii w okresie skryningu • wiek 18 lat lub więcej • BMI 45 kg/m^2 lub mniej • wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych: o potwierdzony przebyty zawał serca o udokumentowana jednonaczyniowa lub wielonaczyniowa choroba niedkrwienna serca o niestabilna dławica piersiowa o przebyty udar mózgu o choroba zarostowa tętnic obwodowych
Kryteria wykluczenia	• niekontrolowana hiperglikemia przy porannym stężeniu > 240 mg/dl (> 13,3 mmol/l) w trakcie fazy wstępnej • nieprawidłowe wartości wyników laboratoryjnych wskazujące na chorobę wątroby (ALT, AST lub ALP > 3-krotności GGN) • planowany zabieg chirurgiczny lub angioplastyka w ciągu 3 miesięcy • farmakologiczne leczenie otyłości w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie lub operacja bariatryczna (lub inny zabieg okolicy żołądka wywołujący zaburzenia wchłaniania) w okresie 2 ubiegłych lat • niewydolność nerek, zaburzenia endokrynologiczne oraz inne istotne schorzenia oraz stany kliniczne, mogące narażać pacjenta na niebezpieczeństwo podczas udziału w badaniu • systemowe leczenie steroidami w okresie wyrażania zgody na udział w badaniu, lub zmiana dawkowania hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu • przyjmowanie eksperymentalnych terapii w okresie 30 dni poprzedzających badanie, lub udział w innym badaniu leku eksperymentalnego • nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w okresie 3 miesięcy poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu • ciąża lub karmienie piersią, lub brak stosowania uznanej metody antykoncepcji u kobiet w wieku przedmenopauzalnym

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	BMI, średnia (SD) [kg/m2]
EMPA	4687	63,1 (8,6)	3336 (71,2%)	8,07 (0,85)	86,2 (18,9)	30,6 (5,3)
EMPA 10	2345	63,0 (8,6)	1653 (70,5%)	8,07 (0,86)	85,9 (18,8)	30,6 (5,2)
EMPA 25	2342	63,2 (8,6)	1683 (71,9%)	8,06 (0,84)	86,5 (19,0)	30,6 (5,3)
STD+PBO	2333	63,2 (8,8)	1680 (72,0%)	8,08 (0,84)	86,6 (19,1)	30,7 (5,2)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystyce demograficznej oraz klinicznej badanych pacjentów					

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Utrata z obserwacji	Ukończenie badania
EMPA 10	7028	2345	4687	9 (0,4%)	2264 (96,5%)
EMPA 25		2342		6 (0,3%)	2279 (97,3%)
STD+PBO		2333	2333	15 (0,6%)	2266 (97,1%)

Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wyniki
Skuteczność kliniczna, EMPA 10 (n = 2345) vs EMPA 25 (n = 2342) vs STD+PBO (n = 2333), wyniki dla populacji ogólnej • **poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (3P-MACE)**: EMPA 10 – 234 (10,4%), EMPA 25 – 247 (10,5%), STD+PBO – 282 (12,1%); EMPA 10 vs STD+PBO: HR = 0,85 (95% CI: 0,72; 1,01), p = 0,07; EMPA 25 vs STD+PBO: HR = 0,86 (95% CI: 0,73; 1,02), p = 0,09 • **poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (4P-MACE)**: EMPA 10 – 300 (12,8%), EMPA 25 – 299 (12,8%),STD+PBO – 333 (14,3%); EMPA 10 vs STD+PBO: HR = 0,89 (95% CI: 0,76; 1,04), p = 0,15; EMPA 25 vs STD+PBO: HR = 0,88 (95% CI: 0,76; 1,03), p = 0,12 • **zgon bez względu na przyczynę:** EMPA 10 – 137 (5,8%), EMPA 25 – 132 (5,6%), STD+PBO – 194 (8,3%); EMPA 10 vs STD+PBO: HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), p = 0,01; EMPA 25 vs STD+ PBO: HR = 0,67 (95% CI: 0,54; 0,83), p < 0,001 • **zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową:** EMPA (n = 4687) – 97 (2,1%), STD+PBO – 57 (2,4%); EMPA vs STD+PBO: HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,16), p = 0,285 • **hospitalizacja ogółem:** EMPA 10 – 828 (35,3%), EMPA 25 – 897 (38,3%), STD+PBO – 925 (39,6%); EMPA 10 vs STD+PBO: HR = 0,84 (95% CI: 0,77; 0,92), p < 0,001; EMPA 25 vs STD+PBO: HR = 0,93 (95% CI: 0,85; 1,02), p = 0,149 • **dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja leczenia:** EMPA 10 – 779 (33,2%), EMPA 25 – 745 (31,8%), STD+PBO – 1264 (54,2%); EMPA 10 vs STD+PBO: RR = 0,61 (95% CI: 0,57; 0,66), p < 0,0001; EMPA 25 vs STD+PBO: RR = 0,59 (95% CI: 0,55; 0,63), p < 0,0001 • **zmiana zawartości [%] HbA1c po 206 tygodniach badania:** EMPA 10 vs STD+PBO: MD = -0,24 (95% CI:-0,40;-0,08); EMPA 25 vs STD+PBO: MD = -0,36 (95% CI:-0,51;-0,20) • **zmiana stężenia FPG [mg/dl] po 164 tygodniach badania:** EMPA 10 vs STD+PBO: MD = -8,2 (95% CI:-12,0; -4,5); EMPA 25 vs STD+PBO: MD = -13,9 (95% CI:-17,7;-10,2), p < 0,001 • **zmiana masy ciała [kg] po 164 tygodniach badania:** EMPA 10 vs STD+PBO: MD = -1,6 (95% CI:-2,0;-1,2); EMPA 25 vs STD+PBO: MD = -2,0 (95% CI:-2,3;-1,6), p < 0,001
Bezpieczeństwo, EMPA (n = 4687) vs STD+PBO (n = 2333), wyniki dla populacji ogólnej • **jakiekolwiek AEs**: 4230 (90,2%) vs 2139 (91,7%), RR = 0,98 (95% CI: 0,97; 1,00), p = 0,0450 • **poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane:** 1100 (23,5%) vs 592 (25,4%), RR = 0,92 (95% CI: 0,85; 1,01) p = 0,0775 • **ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane:** 1789 (38,2%) vs 988 (42,3%), RR = 0,90 (95% CI: 0,85; 0,96), p = 0,0007 • **zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia:** 813 (17,3%) vs 453 (19,4%), RR = 0,89 (95% CI: 0,81; 0,99), p = 0,0329 • **potwierdzony epizod hipoglikemii:** 1303 (27,8%) vs 650 (27,9%), RR = 1,00 (95% CI: 0,92; 1,08), p = 0,9573 • **zakażenie dróg moczowych:** 842 (18,0%) vs 423 (18,1%), RR = 0,99 (95% CI: 0,89; 1,10), p = 0,8641
Uwagi
• w analizie dla niektórych punktów końcowych (w tym dla wyników w podgrupie chorych wyróżnionych pod względem wcześniejszego stosowania insuliny) wykorzystano dane z szczegółowego raportu (CTR, ang. *clinical trials report*) dotyczącego badania *EMPA-REG OUTCOME*, udostępnionego przez producenta leku • randomizacja komputerowa w blokach do 3 grup leczenia (EMPA 10, EMPA 25 oraz STD+PBO) w stosunku 1:1:1, randomizacja ze stratyfikacją ze względu na zawartość HbA1c, BMI, czynność nerek (stadium przewlekłej choroby nerek), region • z uwagi na dużą liczbę ocenianych i prezentowanych punktów końcowych w badaniu, w niniejszej tabeli podsumowano jedynie najważniejsze wyniki w populacji ogólnej – szczegółowe wyniki w ocenianych podgrupach dla wszystkich punktów końcowych dla których dane były dostępne przedstawiono w głównej części raportu

13.9 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[redacted]	Opis badania *EMPA-REG OUTCOME*, wyniki, dyskusja, ograniczenia, ocena wiarygodności badań, korekta i formatowanie tekstu
[redacted]	Wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych, korekta i formatowanie tekstu
[redacted]	Wyniki analizy w podgrupach, korekta i formatowanie tekstu
[redacted]	Wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych, wyniki, korekta i formatowanie tekstu
[redacted]	Wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych, dyskusja, ograniczenia, korekta i formatowanie tekstu
[redacted]	Opis wyszukiwania badań wtórnych, opis badań w toku, dodatkowe bezpieczeństwo na podstawie ChPL, URPL, EMA oraz FDA
[redacted]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. 29
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. 29
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. 30
Tabela 4. Kryteria PICOS. 30
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe). 35
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie empagliflozyny w leczeniu chorych na T2DM. 37
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania z randomizacją *EMPA-REG OUTCOME* włączonego do oceny efektywności klinicznej 44
Tabela 8. Wynik oceny jakości badania *EMPA-REG OUTCOME* w skali Jadad. 45
Tabela 9. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* według narzędzia RoB2. 47
Tabela 10. Przepływ i status dostępności wyników pacjentów w badaniu *EMPA-REG OUTCOME**. 49
Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów do badania *EMPA-REG OUTCOME*. 52
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. 55
Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka chorych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* pod względem dotychczas stosowanego leczenia. 57
Tabela 14. Zestawienie wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Jardiance® z kryteriami włączenia i wykluczenia w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. 62
Tabela 15. Opis interwencji leczniczych stosowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. 64
Tabela 16. Zasady wdrażania leczenia ratunkowego w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. 66
Tabela 17. Definicje i sposób oceny wyników w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. 67
Tabela 18. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* w wyodrębnieniem analiz: głównej (mITT), oraz w podgrupach będących przedmiotem zainteresowania. 74
Tabela 19. Przeciętny okres leczenia i obserwacji w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. 78
Tabela 20. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 81
Tabela 21. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA vs STD+PBO (Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 82
Tabela 22. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 83
Tabela 23. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 84

Tabela 24. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.....86
Tabela 25. Zgony sercowo-naczyniowe w rozbiciu na kategorie; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 88
Tabela 26. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.....89
Tabela 27. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 91
Tabela 28. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 94
Tabela 29. Zgony sercowo-naczyniowe w rozbiciu na kategorie; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 95
Tabela 30. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 96
Tabela 31. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 97
Tabela 32. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – pełna analiza subpopulacji dla punktu końcowego 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 100
Tabela 33. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – pełna analiza subpopulacji dla punktu końcowego zgon sercowo-naczyniowy; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 106
Tabela 34. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – analiza wrażliwości dla punktu końcowego 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 111
Tabela 35. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – analiza wrażliwości dla pozostałych zdarzeń sercowo-naczyniowych; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 112
Tabela 36. Ocena punktów końcowych wyrażona jako stosunek częstości (pierwsze zdarzenia vs łączna liczba zdarzeń); EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 114
Tabela 37. Ocena punktów końcowych wyrażona jako stosunek częstości (pierwsze zdarzenia vs łączna liczba zdarzeń); EMPA-10 vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 116
Tabela 38. Hospitalizacja bez względu na przyczynę w zależności od liczby takich zdarzeń na pacjenta; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 117
Tabela 39. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 119
Tabela 40. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy – rozkład częstości zdarzeń wielokrotnych; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 120
Tabela 41. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (mITT); (w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 122

Tabela 42.Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 123
Tabela 43. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. ... 126
Tabela 44. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 127
Tabela 45. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 129
Tabela 46. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA vs STD+PBO (wyniki w podziale na wcześniej stosowane leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 132
Tabela 47. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 133
Tabela 48. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO (subpopulacja chorych leczonych insuliną); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 134
Tabela 49. Ocena zdarzeń mózgowo-naczyniowych, populacja mITT badania *EMPA-REG OUTCOME*, publikacja *Zinman 2017*. 135
Tabela 50. Ocena czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia udaru w wybranych, najważniejszych podgrupach chorych, populacja mITT badania *EMPA-REG OUTCOME*, publikacja *Zinman 2017*. 136
Tabela 51. Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową (mITT); EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 137
Tabela 52. Zgony z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową w rozbiciu na kategorie; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 137
Tabela 53. Hospitalizacja; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 138
Tabela 54. Hospitalizacja; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 138
Tabela 55. Średnie zawartości HbA1C; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 140
Tabela 56. Średnia zmiana zawartości HbA_{1C}; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 140
Tabela 57. Średnia zmiana zawartości HbA_{1C}; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 141
Tabela 58. Ordynacja dodatkowych leków hipoglikemizujących lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipoglikemizującej; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 143
Tabela 59. Ordynacja dodatkowych leków hipoglikemizujących lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipoglikemizującej; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 145
Tabela 60. Średnia zmiana stężenia FPG; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 146
Tabela 61. Średnia zmiana masy ciała; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 148
Tabela 62. Średnia zmiana masy ciała w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania insuliny; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 148
Tabela 63. Średnie zmiany wartości mierników otyłości i otłuszczenia ciała; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 149

Tabela 64. Ordynacja dodatkowych leków hipotensyjnych; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 151
Tabela 65. Ordynacja dodatkowych leków hipolipemizujących; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 153
Tabela 66. Ordynacja dodatkowych leków przeciwzakrzepowych; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 154
Tabela 67. Średnia zmiana eGFR (CKD-EPI); EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 156
Tabela 68. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 158
Tabela 69. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 163
Tabela 70. Średnie zmian parametrów laboratoryjnych względem poziomu wyjściowego; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*. 167
Tabela 71. Działania niepożądane u pacjentów obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli (*ChPL Jardiance 2022*). 170
Tabela 72. Badania w toku oceniające empagliflozynę. 179
Tabela 73. Zestawienie głównych wyników badania *EMPA-REG OUTCOME*. 197
Tabela 74. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2. 216
Tabela 75. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2. 218
Tabela 76. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. 218
Tabela 77. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. 219
Tabela 78. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2. 220
Tabela 79. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2. 220
Tabela 80. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. 220
Tabela 81. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. 221
Tabela 82. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*). 223
Tabela 83. Szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* przy użyciu narzędzia ROB 2. 229
Tabela 84. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie. 233

Tabela 85. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. 265
Tabela 86. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. 265
Tabela 87. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. .. 266
Tabela 88. Charakterystyka badania *EMPA-REG OUTCOME*. 267

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....41

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do oceny efektywności klinicznej.....49

Wykres 3. Analiza subpopulacji dla 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*..... 105

Wykres 4. Analiza subpopulacji dla zgonu CV; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*..... 110

Piśmiennictwo

Aestimo APD 2022 Kaczor M, Homa M, Pawlik D, Wójcik R. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza Problemu Decyzyjnego. Aestimo 2022.

AOTMiT 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.

Aronow 2017 Aronow WS, Shamliyan T. Comparative effectiveness and safety of empagliflozin on cardiovascular mortality and morbidity in adults with type 2 diabetes. Ann Transl Med 2017; 5(23):455

Bradburn 2007 Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.

ChPL Jardiance 2022 Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance - empagliflozyna. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 14.06.2022 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.

EMA 2022 European Medicines Agency. Jardiance (empagliflozin). Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance.
Data ostatniego dostępu: 28.06.2022 r.

EudraVigilance 2022 Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+488034
Data ostatniego dostępu: 28.06.2022 r.

FDA 2008 Guidance for industry: diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes (December 2008). Silver Spring: U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2008)
Dostępne online pod adresem: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 czerwca 2022 r.

FDA 2015 Sodium-glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitor Products. Dostępne on-line pod adresem: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm481084.htm.
Data ostatniego dostępu: 28 czerwca 2022 r.

FDA 2015a FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT-2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. Dostępne on-line pod adresem: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm.
Data ostatniego dostępu: 28 czerwca 2022 r.

FDA 2015b FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT-2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections.

Dostępne on-line pod adresem: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM475487.pdf.

Data ostatniego dostępu: 28 czerwca 2022 r.

FDA 2016 FDA Advisory Committee recommends approval of Jardiance®(empagliflozin) for cardiovascular indication in 12-11 vote. 28.06.2016 r. Dostępne on-line pod adresem: http://us.boehringer-ingelheim.com/news_events/press_releases/press_release_archive/2016/6-28-2016-fda-advisory-committee-recommends-approval-jardiance-empagliflozin-cardiovascular-indication-12-11-vote.html.

Data ostatniego dostępu: 28 czerwca 2022 r.

FDA 2016a Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) July 2016 r. Dostępne on-line pod adresem: http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm514746.htm.

Data ostatniego dostępu: 28 czerwca 2022 r.

FDA 2016b HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. JARDIANCE. 12/2016. Dostępne on-line pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204629s008lbl.pdf.

Data ostatniego dostępu: 28 czerwca 2022 r.

FDA 2022 FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem:

https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis

Data ostatniego dostępu: 28.06.2022 r.

Fitchett 2016 Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the *EMPA-REG OUTCOME*(R) trial. Eur Heart J 2016; 37(19):1526-1534.

Fitchett 2016a Fitchett DH, Inzucchi S, Lachin J, Wanner C, Mattheus M, Johansen OE, Woerle H-J, Broedl UC, Zinman B. EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN ON MORTALITY AND CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK. J Am Coll Cardiol. 2016;67(13_S):1869-1869. doi:10.1016/S0735-1097(16)31870-8.

George 2017 George JT et. al. EMPA-REG OUTCOME: consistent reduction in risk of cardiovascular (CV) outcomes and mortality with empagliflozin (EMPA) irrespective of sulphonylurea (SU) use at baseline. ePoster #917.

Dostępne online pod adresem: https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/empa-reg-outcome-consistent-reduction-in-risk-of-cardiovascular-cv-outcomes-and-mortality-with-empagliflozin-empa-irrespective-of-sulphonylurea-su-use-at-baseline-47ca1fb9-53c3-4a91-b801-f7c08e033b76

Data ostatniego dostępu: 5 lipca 2022 r.

Higgins 2022 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Dostępne on-line pod adresem: www.training.cochrane.org/handbook.

Inzucchi 2015 Prezentacja wideo podsumowująca wyniki badania EMPAREG-OUTCOME, zaprezentowana 17 września 2015 roku na konferencji EASD, dostępna na stronie http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/outcomes.

Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2017

Inzucchi 2018 Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Wanner C, Hehnke U, Kaspers S, George JT, Zinman . Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. Circulation 2018; 138(17):1904-1907.

Inzucchi 2020 Inzucchi SE, Fitchett D, Jurišić-Eržen D, Woo V, Hantel S, Janista C, Kaspers S, George JT, Zinman . Are the cardiovascular and kidney benefits of empagliflozin influenced by baseline glucose-lowering therapy?. Diabetes Obes Metab 2020; 22(4):631-639.

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.

Jiang 2022 Jiang Y, Yang P, Fu L, Sun L, Shen W, Wu . Comparative Cardiovascular Outcomes of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 13:802992

Jurišić-Eržen 2016 Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from *EMPA-REG OUTCOME* || Abstract #732, EASD 2016

Dostępne online pod adresem: http://www.easdvirtualmeeting.org/

Data ostatniego dostępu: 06.10.2016

Jurišić-Eržen 2016a Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from *EMPA-REG OUTCOME* || Poster #732, EASD 2016

Dostępne online pod adresem: http://www.easdvirtualmeeting.org/

Data ostatniego dostępu: 06.10.2016

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.

McGuire 2020 McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Fitchett D, Anker SD, Pocock S, Kaspers S, George JT, von Eynatten M, Johansen OE, Jamal W, Mattheus M, Elsasser U, Hantel S, Lund S. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8(12):949-959

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

MZ 21/06/2022 Obwieszczenie z dnia 21 czerwca 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 roku.

Neeland 2016 Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: *EMPA-REG OUTCOME* || Abstract #730, EASD 2016

Dostępne online pod adresem: http://www.easdvirtualmeeting.org/

Data ostatniego dostępu: 06.10.2016

Neeland 2016b Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: *EMPA-REG OUTCOME* || Poster #730, EASD 2016

Dostępne online pod adresem: http://www.easdvirtualmeeting.org/

Data ostatniego dostępu: 06.10.2016

PRAC 2022 European Medicines Agency. Jardiance (empagliflozin). Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-june-2022.
Data ostatniego dostępu: 28.06.2022 r.

Schernthaner 2016 Schernthaner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in *EMPA-REG OUTCOME* || Abstract #1127-P, ADA 2016.

Schernthaner 2016a Schernthaner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in *EMPA-REG OUTCOME* || Poster#1127-P, ADA 2016.

Shea 2017 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson 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

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.

URPL 2015 Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami transportera SGLT-2.

Dostępne online pod adresem:

http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_inhibitory_SGLT-2.pdf.

Data ostatniego dostępu: 28.06.2022 r.

URPL 2016 EMA potwierdza zalecenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka kwasicy ketonowej w trakcie stosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy. Dokument z dnia 26 lutego 2016 roku.

Dostępne online pod adresem:

http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/SGLT-2_inhibitors_Public_health_communication_PL.pdf.

Data ostatniego dostępu: 28.06.2022 r.

URPL 2016a Informacja z dnia 23.03.2016 r. w sprawie zaleceń EMA mających na celu zminimalizowanie ryzyka kwasicy ketonowej w trakcie stosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy.

Dostępne online pod adresem:

http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-23032016-r-w-sprawie-zalece%C5%84-ema-maj%C4%85cych-na-celu-zminimalizowanie-ryzyka-kwasicy.

Data ostatniego dostępu: 28.06.2022 r.

URPL 2016b Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Uzupełnione zalecenia dotyczące ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami SGLT-2.

Dostępne online pod adresem:

http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_inhibitory_SGLT-2_0.pdf.

Data ostatniego dostępu: 28.06.2022 r.

VigiAccess 2022 VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. Dostępne on-line pod adresem: http://www.vigiaccess.org/

Data ostatniego dostępu: 28.06.2022 r.

Wanner 2016 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016.

Wanner 2016a Wanner C, Lee C, Woerle HJ, Mattheus M, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and mircovascular outcomes in *EMPA-REG OUTCOME*. Poster nr. 1086-P, ADA 2016.

Zinman 2014 Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin
(*EMPA-REG OUTCOME*). Cardiovasc Diabetol 2014; 13:102.

Zinman 2015 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22):2117-2128.

Zinman 2015a Zinman B. *EMPA-REG OUTCOME* – Introduction. Oral presentation at EASD, 2015.
Dostępne online pod adresem: www.easd.org.

Zinman 2017 Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Fitchett D, Kohler S, Mattheus M, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE, Albers GW, Diener H. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. Stroke 2017; 48(5):1218-1225.