

# Analiza Kliniczna

## Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 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](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

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

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 października 2022 r.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	10
ANALIZA KLINICZNA .....	16
1 Cel opracowania.....	17
2 Metodyka .....	17
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	17
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	18
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	18
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	20
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	21
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	22
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	22
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	22
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	23
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	23
2.5 Analiza statystyczna.....	23
3 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	25
4 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	30
5 EMPA+SoC vs placebo+SoC – badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	45
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	45
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 .....	53
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	56
5.4 Skuteczność kliniczna.....	58
5.4.1 Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (CVD/HHF) – pierwszorzędowy punkt końcowy .....	62
5.4.1.1 CVD/HHF – analiza w podgrupach .....	64
5.4.1.2 CVD – analiza w podgrupach .....	73
5.4.1.3 HHF – analiza w podgrupach .....	76
5.4.2 Pogorszenie niewydolności serca.....	80

5.4.2.1	Całkowita liczba HHF – analiza w podgrupach .....	85
5.4.2.2	Czas trwania hospitalizacji związanej z HF .....	92
5.4.3	Hospitalizacja, hospitalizacja lub zgon.....	93
5.4.3.1	Całkowita liczba hospitalizacji z przyczyn CV – analiza w podgrupach.....	95
5.4.4	Zgon bez względu na przyczynę .....	99
5.4.4.1	Zgon bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach .....	101
5.4.5	Nasilenie objawów niewydolności serca w klasie NYHA.....	102
5.4.6	Pogorszenie czynności nerek.....	103
5.4.6.1	Pogorszenie czynności nerek – analiza w podgrupach .....	105
5.4.7	Zmiana wartości eGFR.....	110
5.4.7.1	Zmiana wartości eGFR – analiza w podgrupach.....	111
5.4.8	Nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym .....	114
5.4.9	Jakość życia i objawy choroby .....	115
5.4.9.1	Istotna kliniczne zmiana wyniku w KCCQ.....	116
5.4.9.2	Średnia zmiana wyniku w KCCQ.....	119
5.4.9.2.1	Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS.....	121
5.4.9.2.2	Średnia zmiana wyniku KCCQ w poszczególnych tygodniach .....	123
5.4.10	Inne surogatowe punkty końcowe.....	126
5.4.10.1	Inne surogatowe punkty końcowe – analiza w podgrupach .....	127
5.4.10.2	Zmiany w stosowaniu leków diuretycznych .....	131
5.5	Bezpieczeństwo .....	131
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	135
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	141
8	Badania w toku.....	146
9	Wyniki .....	148
10	Dyskusja .....	153
11	Ograniczenia .....	158
12	Wnioski końcowe .....	161
13	Załączniki.....	162
13.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	162
13.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) .....	162
13.1.2	Skala Jadad.....	167
13.1.3	Skala AMSTAR 2 .....	167

13.2	Dodatkowe dowody naukowe .....	174
13.2.1	<i>EMPERIAL-Preserved</i> .....	174
13.2.2	<i>EMPA-VISION</i> .....	176
13.2.3	<i>Mone 2022</i> .....	178
13.3	Ocena badania <i>EMPEROR-Preserved</i> przy użyciu narzędzia ROB 2 .....	180
13.4	Główne wyniki badania <i>EMPEROR-Preserved</i> z publikacji <i>Böhm 2022</i> .....	183
13.5	Główne wyniki badania <i>EMPEROR-Preserved</i> z publikacji <i>Filippatos 2022</i> .....	189
13.6	Główne wyniki badania <i>EMPEROR-Preserved</i> z publikacji <i>Januzzi 2022</i> .....	193
13.7	Pełna ocena opublikowanych przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....	196
13.8	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....	202
13.9	Publikacje wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	205
13.10	Opracowania wtórne włączone do raportu .....	207
13.11	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	208
13.12	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	212
13.13	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	213
	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	220
	Spis Tabel .....	221
	Spis Wykresów .....	225
	Piśmiennictwo .....	227

## Wykaz skrótów

6MWT	Test 6-minutowego marszu (z ang. <i>6-Minute Walk Test</i> )
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AF	Migotanie przedsionków (z ang. <i>Atrial Fibrillation</i> )
AHA	<i>American Heart Association</i>
ALP	Fosfataza alkaliczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	<i>Assessing the methodological quality of systematic reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagonisty receptora angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i> )
ARNI	Antagonisty receptora typu I dla angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (z ang. <i>Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors</i> )
ASCVD	Choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycy (z ang. <i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i> )
ASH	<i>American Society of Hematology</i>
AST	Aminotransferazy asparaginianowa
ATP	Adenozynotrifosforan
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BCS	<i>British Cardiovascular Society</i>
bd.	Brak danych
BMI	Indeks masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i> )
BNP	Peptyd natriuretyczny typu B (z ang. <i>B-type Natriuretic Peptide</i> )
CABG	Pomostowanie aortalno-wieńcowe (z ang. <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i> )
CDISC	<i>Clinical Data Interchange Standards Consortium</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHQ-SAS	<i>Chronic Heart Failure Questionnaire Self-Administered Standardized</i>
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CKD	Przewlekła choroba nerek (z ang. <i>Chronic Kidney Disease</i> )
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CPET	<i>CardioPulmonary Exercise Testing</i>
CRT	Terapia resynchronizująca serca (z ang. <i>Cardiac Resynchronization Therapy</i> )
CSS	<i>Clinical Summary Score</i>
CV	Sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Cardiovascular</i> )
CVD	Przyczyna/choroba sercowo-naczyniowa (z ang. <i>Cardiovascular Disease</i> )

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

DPP	Inhibitor dipeptydylopeptydazy (z ang. <i>Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase</i> )
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECV	Objętość zewnątrzkomórkowa (z ang. <i>Extracellular Volume</i> )
EF	Frakcja wyrzutowa (z ang. <i>Ejection Fraction</i> )
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMEA	<i>European Medicines Evaluation Agency</i>
EMPA	Empagliflozyna
EPI	<i>Epidemiology Collaboration</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EU	Unia Europejska
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
GFR	Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
GLP-1	Glukagonopodobny peptyd-1 (z ang. <i>Glucagon-Like Peptide 1</i> )
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości (z ang. <i>High-Density Lipoprotein</i> )
HF	Przewlekła niewydolność serca (z ang. <i>Heart Failure</i> )
HFmrEF	Niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i> )
HFpEF	Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i> )
HFrEF	Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i> )
HHF	Hospitalizacja z powodu HF
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD	Kardiowerter-defibrylator
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>interquartile range</i> )
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
LDL	Lipoproteina o niskiej gęstości (z ang. <i>Low-Density Lipoprotein</i> )
LVAD	Systemy wspomaganie lewokomorowego (z ang. <i>Left Ventricular Assist Device</i> )
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i> )
MCID	Minimalna klinicznie istotna różnica (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i> )

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
MDI	Metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (z ang. <i>Multiple Daily Injections</i> )
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRA	Antagonista receptora mineralokortykoidowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
OSS	<i>Overall Summary Score</i>
p.p.	Punkt procentowy
PCWP	Ciśnienie zaklinowania (z ang. <i>Pulmonary Capillary Wedge Pressure</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe i rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design</i> )
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROs	Punkty końcowe oceniane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i> )
PS	Przegląd systematyczny
PSA	Swoisty antygen sterczowy (z ang. <i>Prostate Specific Antygen</i> )
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
RMP	<i>Risk-Management Plan</i>
ROB	<i>Risk of Bias</i>
ROBINS	<i>Risk of Bias Assessment of Non-Randomized Studies</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
RWE	Rzeczywista praktyka kliniczna (z ang. <i>Real-World Evidence</i> )
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SBP	Ciśnienie skurczowe (z ang. <i>Systolic Blood Pressure</i> )

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



---

<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
<b>SGLT</b>	Kotransporter glikozowo-sodowy
<b>SMD</b>	Standaryzowana średnia różnica (z ang. <i>Standardized Mean Difference</i> )
<b>SOR</b>	Szpitalny oddział ratunkowy
<b>TIA</b>	Przemijający atak niedokrwienny (z ang. <i>Transient Ischemic Attack</i> )
<b>TSS</b>	<i>Total Symptom Score</i>
<b>UACR</b>	Testy ELISA albumin moczu (z ang. <i>Urine Albumin ELISA Assays</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	Ważona średnia różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora ko-transportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP wynosi > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory).

### 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 (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny empagliflozyny w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA.

Do analizy efektywności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** dorośli z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP wynosi > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory)
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** empagliflozyna (EMPA), stosowana w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC, ang. *Standard of Care*)
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** kontynuacja dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** zgony (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca); hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem); pogorszenie niewydolności serca i nasilenie jej objawów; jakość życia i objawy choroby; pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR; nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

przedcukrzycowym; złożone punkty końcowe obejmujące  $\geq 1$  z w/w wyników; składowe złożonych punktów końcowych; inne surogatowe punkty końcowe; bezpieczeństwo

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** Badania, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne); badania obserwacyjne (kohortowe, pro- lub retrospektywne, z grupą kontrolną lub bez; w tym badania oparte na rejestrach pacjentów); doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, prezentacje), prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy

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

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

## Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną placebo – *EMPEROR-*

*Preserved (EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrOnic heaRt failure with preserved ejection fraction)* – którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą, objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, stosujących optymalne leczenie standardowe (NCT03057951, *EudraCT* 2016-002278-11). Metodę i wyniki badania opisano w 14 pełnotekstowych publikacjach: *Anker 2019* (główne założenia protokołu), *Anker 2020* (wyjściowa charakterystyka badanej próby), *Anker 2021* (wyniki oceny I-rzędowego punktu końcowego i kluczowych II-rzędowych punktów końcowych, zgodnie z hierarchią testowania, oraz innych punktów końcowych skuteczności predefiniowanych w protokole – w tym wyniki sercowo-naczyniowe, hospitalizacje, nerkowe, jakość życia, bezpieczeństwo), *Anker 2022* (wyniki oceny I-rzędowego punktu końcowego po jego redefinicji, wg definicji zastosowanej w badaniu *DELIVER – Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure*), *Böhm 2022* (skuteczność i bezpieczeństwo w podgrupach wyróżnionych względem wieku), *Böhm 2022a* (wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem wartości tętna spoczynkowego), *Butler 2022a* (jakość życia), *Butler 2022c* (wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych w zależności od płci), *Ferreira 2022a* (skuteczność i wybrane parametry bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem leczenia antagonistami receptora mineralokortykoidowego – MRA), *Filippatos 2022* (skuteczność i bezpieczeństwo w podgrupach wyróżnionych względem obecności cukrzycy), *Januzzi 2022* (ocena zmian stężenia NT-proBNP oraz skuteczność w podgrupach wyróżnionych względem stężenia NT-proBNP i wysoce czułej sercowej troponiny T – hsTnT), *Packer 2021a*

(ryzyko pogorszenia niewydolności serca, m.in. hospitalizacje i wizyty na oddziale intensywnej opieki medycznej, zużycie leków), *Packer 2021b* (główne zdarzenia nerkowe wg definicji stosowanych w badaniu z randomizacją *DAPA-HF – Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure* i opublikowanych metaanalizach) oraz *Pocock 2022* (wyniki opracowania modelu prognostycznego dla chorych z HFpEF na podstawie danych z badania *EMPEROR-Preserved*, w tym wyniki oceny skuteczności w podgrupach wyróżnionych względem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych). Pierwotne, niepublikowane w w/w pracach wyniki z badania *EMPEROR-Preserved* zidentyfikowano także w publikacjach z badania *EMPEROR-Pooled*, stanowiącego predefiniowaną w protokole i uwzględnioną w planie analizy statystycznej badania *EMPEROR-Preserved*, prospektywną metaanalizę indywidualnych danych pacjentów (ang. *patient-level pooled analysis*) z HF włączonych badań z randomizacją *EMPEROR-Preserved* (pacjenci z HFpEF, zdefiniowaną jako EF > 40%) i *EMPEROR-Reduced* (pacjenci z HFrEF, zdefiniowaną jako EF ≤ 40%). W związku z tym do analizy włączono także 4 następujące publikacje: *Butler 2022b* (ocena wybranych punktów sercowo-naczyniowych i jakości życia w dodatkowych podgrupach wyróżnionych na podstawie LVEF), *Ferreira 2022b* (pogłębiona ocena zaburzeń gospodarki potasowej), *Packer 2020* (główne założenia protokołu badania *EMPEROR-Pooled*), *Packer 2021c* (dodatkowe wyniki oceny nerkowych punktów końcowych). Ponadto uwzględniono również 7 doniesień konferencyjnych: *Butler 2022d* (wyniki w zależności od wyjściowego stosowania leków moczopędnych), *Yousef 2022* (wyniki w zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory serca), *Amerena 2022* (wyniki w zależności od obecności migotania i trzepotania przedsionków), *Butler 2022e* (wyniki w zależności od wyjściowego

stosowania insuliny), *Nicholls 2022* (wyniki w zależności od progu wyjściowego ciśnienia skurczowego krwi), *Nicholls 2022a* (wyniki w zależności od wyjściowego BMI), *Wanner 2022* (wyniki w zależności od wyjściowej obecności przewlekłej choroby nerek).

W badaniu wzięło udział 5988 pacjentów. Byli to w niewielkiej przewadze mężczyźni (ok. 55%) w wieku średnio 72 lat. Najliczniej reprezentowanym regionem świata była Europa (ok. 50%). Zgodnie z założeniami badania badaną próbę stanowili pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, przy zbliżonych udziałach podgrup z LVEF w zakresach >40%–<50%, 50%–<60% i ≥60% (po ok. 33%), z podwyższonym stężeniem NT-proBNP (mediana: 974 pg/ml). Objawy niewydolności serca u większości (82%) pacjentów zakwalifikowanych do badania sklasyfikowano jako NYHA II. Ponad 20% włączonych pacjentów przeżyło hospitalizację z powodu niewydolności serca w ciągu minionych 12 miesięcy. Wśród przyczyn niewydolności serca u badanych chorych dominowały mechanizmy inne niż niedokrwienie mięśnia sercowego (65%).

Badanie było prowadzone w schemacie *event-driven*, a leczenie pacjentów trwało do momentu wystąpienia w badaniu określonej wcześniejszej liczby zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego. Ostatecznie mediana czasu obserwacji wyniosła 26,2 mies. (IQR: 18,1; 33,1). Po ukończeniu leczenia w badaniu pacjentów obserwowano przez dodatkowe 30 dni, w trakcie których chorzy w obu grupach stosowali już wyłącznie SoC.

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

## Skuteczność kliniczna

Ryzyko **hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej** (I-rzędowy punkt końcowy) było znamienne, o 21% niższe w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do placebo: 415 (13,8%) vs 511 (17,1%), 6,9 vs 8,7 zdarzeń/100 pacjentolat, HR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90),  $p = 0,0003$ . W licznych wyróżnionych podgrupach wyniki były spójne z główną analizą. Rezultaty były znamienne także w przypadku ważnych z punktu widzenia polskiej populacji podgrup pacjentów rasy białej: HR = 0,81 (95% CI: 0,69; 0,94) i regionu europejskiego: HR = 0,80 (95% CI: 0,65; 0,98). Podobne wyniki uzyskano dla alternatywnych definicji głównego punktu końcowego. Empagliflozyna także istotnie zmniejszyła ryzyko wystąpienia rozszerzonego I-rzędowego punktu końcowego (czas do intensyfikacji ambulatoryjnego leczenia diuretycznego, pilnej pomocy medycznej lub wizyty na SOR, które wymagają podania dożylnego leczenia diuretycznego, zgonu z przyczyny CV lub hospitalizacji z powodu HF): HR = 0,77 (95% CI: 0,70; 0,85).

W ramach przeprowadzonej analizy składowych złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego istotność statystyczną osiągnięto w przypadku **hospitalizacji z powodu niewydolności serca**: 259 (8,6%) vs 352 (11,8%), 4,3 vs 6,0 zdarzeń/100 pacjentolat, HR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,83), natomiast częstość **zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych** była mniejsza w grupie empagliflozyny, ale wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej: 219 (7,3%) vs 244 (8,2%), 3,41 vs 3,81 zdarzeń/100 pacjentolat, HR = 0,91 (95% CI: 0,76; 1,09) – niemniej w tej analizie wystąpiło o 148 mniej zdarzeń niż w przypadku oceny hospitalizacji.

W grupie empagliflozyny wystąpiło znamienne mniej **hospitalizacji (pierwszych i kolejnych)** z

**powodu niewydolności serca**: 407 vs 541, HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,88),  $p = 0,0009$ . Podobne wyniki odnotowano w różnie definiowanych kategoriach hospitalizacji. Również ryzyko **nagłej wizyty na szpitalnej izbie przyjęć lub szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR)** (z ang. *emergency or urgent care visit*) z powodu pogorszenia niewydolności serca, wymagającego leczenia dożylnego, było znamienne niższe w grupie empagliflozyny: 136 (4,5%) vs 215 (7,2%), 2,2 vs 3,5 zdarzeń/100 pacjentolat: HR = 0,61 (0,50; 0,76),  $p < 0,0001$ . Spójne i statystycznie znamienne wyniki odnotowano również analizując ryzyko konieczności intensyfikacji leczenia diuretykami oraz dodatkowe złożone punkty końcowe obejmujące różnie definiowane zdarzenia zgonów, hospitalizacji oraz zaostrzeń HF.

Ocenię poddano także ryzyko **pogorszenia czynności nerek** zdefiniowane jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczepienie nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, które nie różniło się między analizowanymi interwencjami. Z kolei znamienne różnica **średniorocznego spadku eGFR** świadczyła o spowolnieniu postępu nefropatii przy zastosowaniu empagliflozyny: -1,25 vs -2,62, MD = 1,36 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI: 1,06; 1,66),  $p < 0,001$ .

Ocenę jakości życia i nasilenia objawów choroby wykonano przy użyciu kwestionariusza KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*). Różnica **średniej zmiany wyniku klinicznego KCCQ-CSS** (ang. *Clinical Summary Score*), oceniającego ograniczenia funkcjonowania fizycznego, **po 52 tygodniach** wskazywała na istotnie większą korzyść osiągniętą w grupie pacjentów stosujących empagliflozynę: MD = 1,50 (95% CI: 0,64; 2,36);  $p = 0,007$ . Podobnie było w przypadku skali **KCCQ-TSS** (ang. *Total Symptom Score*; KCCQ-TSS), oceniającą częstość i nasilenie objawów: MD = 2,07 (95% CI: 1,15; 2,99),



$p < 0,0001$  oraz w wyniku całkowitym **KCCQ-OSS** (ang. *Overall Summary Score*), uwzględniającym CSS, TSS, jakość życia i funkcjonowanie społeczne: MD = 1,60 (95% CI: 0,76; 2,44),  $p = 0,0002$ .

Szansa wystąpienia **istotnej klinicznie poprawy** wyniku w KCCQ-CSS ( $\geq 5$  pkt) po 52 tygodniach była znamienne, o 19% większa u pacjentów w grupie EMPA+SoC (OR = 1,19 [95% CI: 1,07; 1,33]), podobnie było w przypadku KCCQ-TSS (OR = 1,20 [95% CI: 1,07; 1,33]) oraz KCCQ-OSS (OR = 1,16 [95% CI: 1,04; 1,29]).

### Bezpieczeństwo

Nie odnotowano istotnych różnic między EMPA+Soc, a placebo+Soc w ocenie jakichkolwiek AEs, jak i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Z kolei częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była znamienne niższa w grupie leczonej empagliflozyną niż w grupie stosującej placebo: 47,9% vs 51,6%, RR = 0,93 (95% CI: 0,88; 0,98),  $p = 0,0043$ .

W analizie poszczególnych zdarzeń niepożądanych podano, że zgodnie z charakterem działania leku istotnie częściej podczas terapii EMPA+SoC obserwowano niedociśnienie (RR = 1,21 [95% CI: 1,03; 1,41],  $p = 0,0189$ , NNH = 57 [95% CI: 31; 336]), objawowe niedociśnienie (RR = 1,26 [95% CI: 1,03; 1,54],  $p = 0,0263$ , NNH = 74 [95% CI: 40; 613]), zakażenie dróg moczowych (RR = 1,22 [95% CI: 1,04; 1,43],  $p = 0,0163$ , NNH = 57 [95% CI: 31; 301]) i zakażenie narządów płciowych (RR = 3,04 [95% CI: 1,88; 4,90],  $p < 0,0001$ , NNH = 67 [95% CI: 48; 113]). Z kolei znamienne rzadziej podczas terapii empagliflozyną stwierdzano uszkodzenia wątroby (RR = 0,74 [95% CI: 0,58; 0,94],  $p = 0,0124$ , NNT = 75 [95% CI: 42; 338]) i hiperkaliemię zgłaszaną przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym potas,

odpowiednio i (RR = 0,83 [95% CI: 0,69; 0,99],  $p = 0,0433$ , NNT = 74 [95% CI: 38; 2310]). Wyniki analizy bezpieczeństwa dla pozostałych punktów końcowych wykazały, że ich częstość między obydwojema grupami była porównywalna.

Analiza przeprowadzona w podgrupach wyróżnionych ze względu na poszczególne kategorie wiekowe, jak i wyjściową obecność lub brak cukrzycy, była zgodna z ogólnym profilem bezpieczeństwa.

### Wnioski

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

W wiarygodnym badaniu z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo *EMPEROR-Preserved*, oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny dodanej do zindywidualizowanego optymalnego leczenia standardowego wśród dorosłych chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%)

oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF, a także zwiększenie prawdopodobieństwa klinicznie istotnego złagodzenia objawów niewydolności serca oraz poprawy funkcjonowania fizycznego chorych oraz kompleksowej poprawy jakości życia. Profil bezpieczeństwa był zgodny z dotychczasową wiedzą na ten temat.

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

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**



## 1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP wynosi > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory).

## 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 (Ł.K., K.W.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 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*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 17 października 2022 r.):

- ACC – *American College of Cardiology*: 2021, 2022;
- BCS – *British Cardiovascular Society*: 2021, 2022;
- AHA – *American Heart Association*: 2021;
- ESC – *European Society of Cardiology*: 2021, 2022;
- ASH – *American Society of Hematology*: 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.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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[nm] OR empagliflozin[all]
2	"heart failure"[all] OR heart failure[mh]
3	("mid-range"[tw] OR "mildly reduced"[tw] OR preserved[tw]) AND "ejection fraction"[tw]
4	HFpEF OR HFmrEF
5	#3 OR #4
6	#1 AND #2 AND #5

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

Nr	Kwerendy
1	('empagliflozin'/exp OR empagliflozin) AND [embase]/lim
2	('heart failure'/exp OR 'heart failure') AND [embase]/lim
3	('mid-range' OR 'mildly reduced' OR preserved) AND 'ejection fraction' AND [embase]/lim
4	(hfpef OR hfmrEF) AND [embase]/lim
5	#3 OR #4
6	#1 AND #2 AND #5

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

Nr	Kwerendy
1	empagliflozin
2	"heart failure" OR [mh "heart failure"]
3	("mid-range" OR "mildly reduced" OR preserved) AND "ejection fraction"
4	HFpEF OR HFmrEF
5	#3 OR #4
6	#1 AND #2 AND #5

Wyszukiwanie przeprowadzono do 17 października 2022 roku.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 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
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	Dorośli z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-pro-BNP wynosi > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory)	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &lt; 18 r.ż.</li> <li>przewlekła niewydolność serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową, tj. LVEF ≤40%;</li> <li>ostra (<i>acute</i>) i/lub niewyrównana niewydolność serca;</li> <li>niewydolność serca przebiegająca bezobjawowo (NYHA I)</li> <li>obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	Empagliflozyna (EMPA), stosowana w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC, ang. <i>Standard of Care</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>empagliflozyna w dawce 25 mg</li> <li>brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna niż dodanie EMPA</li> <li>stosowanie leków/terapii eksperymentalnych</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	Kontynuacja dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC</li> <li>stosowanie leków/terapii eksperymentalnych</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca);</li> <li>hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem);</li> <li>pogorszenie niewydolności serca i nasilenie jej objawów;</li> <li>jakość życia i objawy choroby;</li> <li>pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR;</li> <li>nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym;</li> <li>złożone punkty końcowe obejmujące ≥1 z w/w wyników;</li> <li>składowe złożonych punktów końcowych;</li> <li>inne surogatowe punkty końcowe.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 niezależny od przyczyny, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizacja/wizyta, jakość życia<sup>^</sup></li> <li>farmakokinetyka lub farmakodynamika leku</li> </ul>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne);</li> <li>○ badania obserwacyjne (kohortowe, pro- lub retrospektywne, z grupą kontrolną lub bez; w tym badania oparte na rejestrach pacjentów).</li> </ul> </li> <li>• Doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, prezentacje), prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania wtórne (przeglądy badań, opracowania poglądowe, metaanalizy, komentarze, artykuły wstępne, korespondencja z autorami badań, z wyjątkiem tzw. „research letters”, prezentujących oryginalne wyniki badań)</li> <li>• badania przedkliniczne (w tym badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>), opisy lub serie przypadków; badania prowadzone w celach innych niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia; wyniki ankiet, badania przekrojowe</li> <li>• analizy ekonomiczne, wyniki modelowania matematycznego przebiegu choroby i/lub wyników leczenia</li> <li>• badania, których wyników nie opublikowano w formie pełnotekstowego artykułu</li> </ul>

<sup>^</sup> zgodnie zaakceptowaną przez AOTMiT (*AWA Forxiga 2020*) metodyką analizy klinicznej przedstawionej dla innego leku z grupy SGLTi w leczeniu chorych z niewydolnością serca (*AKL Forxiga 2020*), do przeglądu systematycznego badań pierwotnych kwalifikowano wyłączenie te badania kliniczne, w których I-rzędowym (głównym) punktem końcowym był punkt końcowy klinicznie istotny w leczeniu HF (wynik, lub złożony punkt końcowy zawierający jako składową zgon niezależny od przyczyny, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizację/wizytę lub jakość życia). Ponadto należy wskazać, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi cele leczenia HFpEF obejmują m.in. zmniejszenie śmiertelności, zapobieganie ponownym hospitalizacjom z powodu zaostrzenia HF oraz zmniejszenie objawów, poprawa wydolności fizycznej i jakości życia (*ESC-HFA 2021* i *AHA-ACC-HFSA 2022*).

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.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA wyrzutową, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

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

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały empagliflozynę w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (Ł.K., K.W.) 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 (Ł.K., K.W.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (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).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano

zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 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. 3.3.5 (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 pierwotnych

W wyniku wykonanego 17 października 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 642 trafienia: 134 w Pubmed, 428 w Embase i 80 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 152 duplikaty.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 491 pozycji, spośród których 463 wykluczono na tym etapie – 26 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 62 było doniesieniami konferencyjnymi, a 337 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 31 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 2 oceniały niewłaściwą interwencję, a 3 nieprawidłową populację. W 2 publikacjach uwzględniono nieodpowiedni punkt końcowy.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 27 publikacji, spośród których 10 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 1 publikacja przedstawiała badanie o nieprawidłowej metodyce, 3 dotyczyły nieodpowiedniej interwencji, natomiast w 1 była oceniana nieodpowiednia populacja. W 5 pracach nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych. Dodatkowo w ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji zidentyfikowano 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do raportu (*Packer 2021c*). Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

W rezultacie opisanego wyżej procesu selekcji do przeglądu badań pierwotnych włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją, *EMPEROR-Preserved (EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrOnic heart failure with preserved ejection fraction)*, którego metodykę i wyniki opisano w 14 pełnotekstowych publikacjach, prezentujących:

- *Anker 2019* – główne założenia protokołu badania *EMPEROR-Preserved*;
- *Anker 2020* – analizę wyjściowej charakterystyki badanej próby;
- *Anker 2021* – wyniki oceny I-rzędowego punktu końcowego (analiza główna) i kluczowych II-rzędowych punktów końcowych (uwzględnionych w hierarchii testowania) oraz innych punktów końcowych skuteczności predefiniowanych w protokole – w tym wyniki sercowo-naczyniowe, hospitalizacje, nerkowe, jakość życia, bezpieczeństwo;
- *Anker 2022* – wyniki oceny I-rzędowego punktu końcowego po jego redefinicji, wg definicji zastosowanej w badaniu *DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure)*, oceniającym inny lek z grupy inhibitorów SGLT2 w tej samej populacji pacjentów z HFpEF;

- *Böhm 2022* – wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem wieku;
- *Böhm 2022a* – wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem wartości tętna spoczynkowego (RHR, z ang. *Resting Heart Rate*);
- *Butler 2022a* – wyniki oceny jakości życia;
- *Butler 2022c* – wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych w zależności od płci;
- *Ferreira 2022a* – wyniki oceny skuteczności i wybranych punktów końcowych bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem leczenia antagonistami receptora mineralokortykoidowego (MRA);
- *Filippatos 2022* – wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem obecności cukrzycy;
- *Januzzi 2022* – wyniki oceny zmian stężenia NT-proBNP oraz oceny skuteczności w podgrupach wyróżnionych względem stężenia NT-proBNP i wysoce czułej sercowej troponiny T (hsTnT);
- *Packer 2021a* – wyniki oceny ryzyka pogorszenia niewydolności serca (m.in. hospitalizacje i wizyty na oddziale intensywnej opieki medycznej, zużycie leków);
- *Packer 2021b* – wyniki oceny głównych zdarzeń nerkowych wg definicji stosowanych w badaniu z randomizacją *DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure)* i opublikowanych metaanalizach;
- *Pocock 2022* – wyniki opracowania modelu prognostycznego dla chorych z HFpEF na podstawie danych z badania *EMPEROR-Preserved*, w tym wyniki oceny skuteczności w podgrupach wyróżnionych względem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Pierwotne, niepublikowane w w/w pracach wyniki z badania *EMPEROR-Preserved* zidentyfikowano także w publikacjach z badania *EMPEROR-Pooled*, stanowiącego predefiniowaną w protokole i uwzględnioną w planie analizy statystycznej badania *EMPEROR-Preserved*, prospektywną metaanalizę indywidualnych danych pacjentów (ang. *patient-level pooled analysis*) z HF włączonych badań z randomizacją *EMPEROR-Preserved* (pacjenci z HFpEF, zdefiniowaną jako EF > 40%) i *EMPEROR-Reduced* (pacjenci z HFrEF, zdefiniowaną jako EF ≤ 40%). W związku z tym do analizy włączono także 4 następujące artykuły, prezentujące:

- *Butler 2022b* – wyniki oceny wybranych punktów sercowo-naczyniowych i jakości życia w dodatkowych podgrupach wyróżnionych na podstawie LVEF;

Jardiance (empagliflozyna)

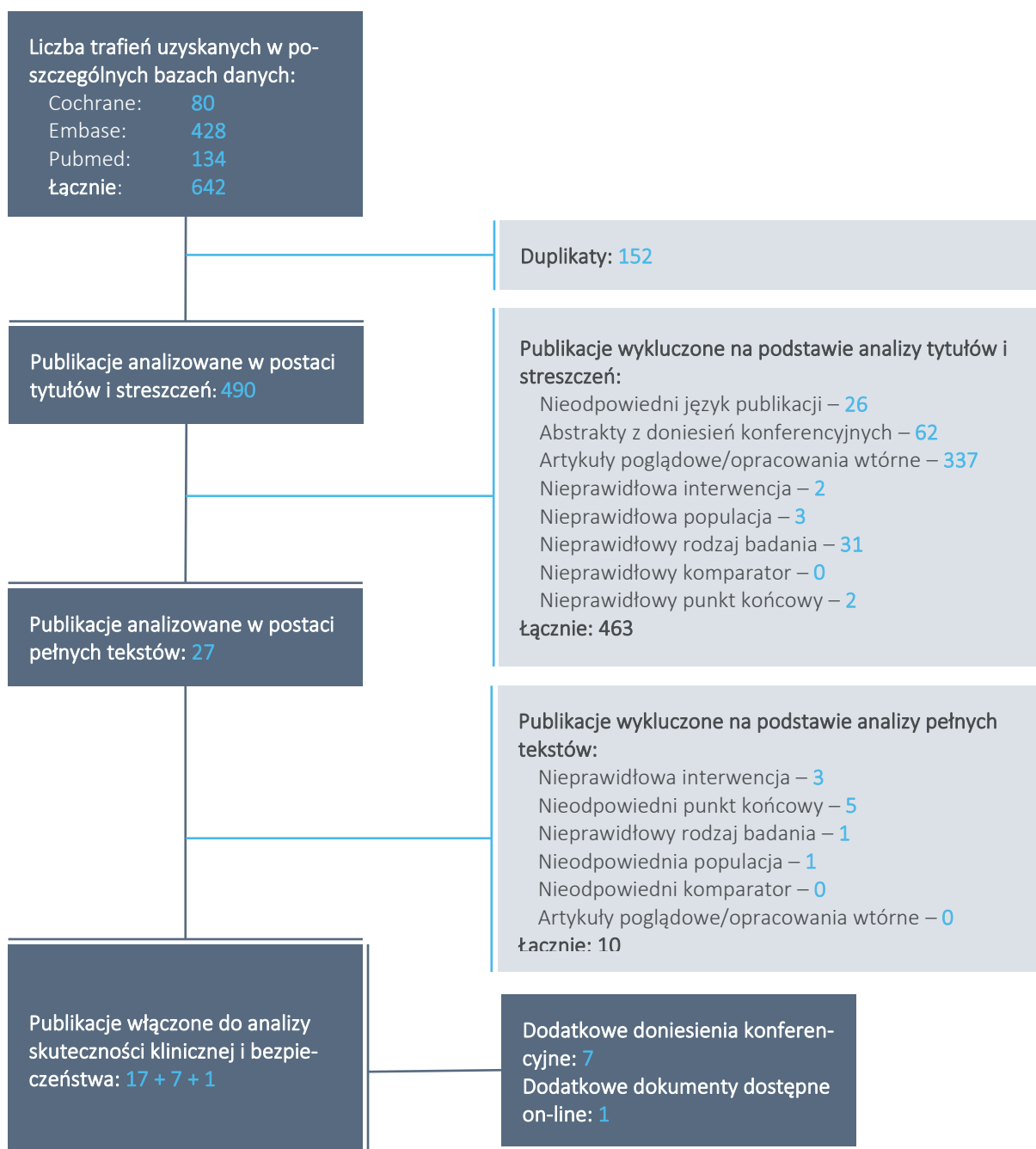
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- *Ferreira 2022b* – wyniki pogłębionej oceny zaburzeń gospodarki potasowej;
- *Packer 2020* – główne założenia protokołu badania *EMPEROR-Pooled*;
- *Packer 2021c* – dodatkowe wyniki oceny nerkowych punktów końcowych (publikacja, która została odnaleziona poza wykonanym przeglądem systematycznym).

Ponadto uwzględniono również 7 doniesień konferencyjnych: *Butler 2022d* (wyniki w zależności od wyjściowego stosowania leków moczopędnych), *Yousef 2022* (wyniki w zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory serca), *Amerena 2022* (wyniki w zależności od obecności migotania i trzepotania przedsionków), *Butler 2022e* (wyniki w zależności od wyjściowego stosowania insuliny), *Nicholls 2022* (wyniki w zależności od progu wyjściowego ciśnienia skurczowego krwi), *Nicholls 2022a* (wyniki w zależności od wyjściowego BMI), *Wanner 2022* (wyniki w zależności od wyjściowej obecności przewlekłej choroby nerek).

Łącznie do analizy klinicznej włączono 19 pełnotekstowych publikacji oraz 7 doniesień konferencyjnych zawierających dane (metodyka lub pierwotne wyniki) z badania *EMPEROR-Preserved*.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 17 października 2022 roku.

W załączniku do prezentowanej analizy dodatkowo opisano skrótowo dwa badania RCT, które nie spełniły kryteriów włączenia: *EMPERIAL-Preserved* i *EMPA-VISION* (dla obu przyczyną wykluczenia były nieodpowiednie pierwszorzędowe punkty końcowe, nieuwzględnione w protokole przeglądu

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

systematycznego jako istotne klinicznie w tej populacji chorych – zgodnie z celami leczenia zdefiniowanymi w wytycznych klinicznych *ESC-HFA 2021*), a także próbę obserwacyjną *Mone 2022*, która nie spełniła kryteriów niniejszego raportu dotyczącego ocenianych punktów końcowych – w badaniu zaplanowano ocenę jakości życia, ale wyniki tej oceny nie zostały opublikowane w żadnej formie, a dostępne wyniki obejmują jedynie surogatowy punkt końcowy, nieujęty wśród wymaganych kryteriami włączenia przyjętymi dla badań obserwacyjnych punktów końcowych istotnych klinicznie.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 4 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego 17 października 2022 roku zidentyfikowano 337 opracowania wtórne, które były następnie analizowane w postaci tytułów i streszczeń w celu odnalezienia przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny u osób z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. W wyniku tej oceny wybrano 36 rekordów, które poddano analizie w postaci pełnych tekstów. Dodatkowa publikacja potencjalnie spełniająca kryteria włączenia została zidentyfikowana na drodze kontaktu z podmiotem odpowiedzialnym za lek Jardiance – łącznie analizie pełnych tekstów poddano zatem 37 artykułów. Nie odnaleziono publikacji ukierunkowanej na ocenę terapii empagliflozyną w populacji z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF), natomiast zidentyfikowano 9 prac odpowiadających na szerzej zdefiniowane pytanie kliniczne, zawierających możliwe do wyodrębnienia informacje dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w HFpEF:

- przeglądy systematyczne, których celem była ocena skuteczności inhibitorów SGLT2 (*Fukuta 2022, Yang 2022*) lub szerszej grupy leków moczopędnych (*Singh 2022*), u pacjentów z HFpEF;
- przeglądy systematyczne, których celem była ocena skuteczności wyłącznie inhibitorów SGLT2 (*Zhao 2022, Vaduganathan 2022*) lub inhibitorów SGLT2, werycyguatu i ARNi (*Norre 2022*) u pacjentów z niewydolnością serca (HF) lub też inhibitorów SGLT2 lub agonistów GLP-1 w szerzej zdefiniowanej populacji chorych (*Ali 2022*), z wyróżnieniem podgrupy z HFpEF;
- 2 przeglądy systematyczne, których celem była ocena bezpieczeństwa stosowania inhibitorów SGLT2 u pacjentów z HF (*Borovac 2022, Younes 2022*).

Przyczyny wykluczenia pozostałych opracowań wtórnych analizowanych w postaci artykułów pełnotekstowych przedstawiono w załączniku.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono w skali AMSTAR 2 i wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie domen uznanych za kluczowe)†.

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 3*	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11^	Pyt. 13	Pyt. 14*	Pyt. 15^	Końcowa ocena wiarygodności
<i>Ali 2022</i>	–	nd.	+/-	–	+	+	+	nd.	+	krytycznie niska
<i>Borovac 2022</i>	–	–	–	–	+	+	+	+	–	krytycznie niska
<i>Fukuta 2022</i>	+	nd.	+/-	–	+	+	–	nd.	–	krytycznie niska
<i>Norre 2022</i>	–	nd.	+/-	–	–	nd.	–	nd.	nd.	krytycznie niska
<i>Singh 2022</i>	+/-	nd.	+	–	–	nd.	–	nd.	nd.	krytycznie niska
<i>Vaduganathan 2022</i>	–	nd.	–	–	+	–	+	nd.	–	krytycznie niska
<i>Yang 2022</i>	–	nd.	+/-	–	+	+	+	nd.	+/-	krytycznie niska
<i>Younes 2022</i>	+/-	–	–	–	–	+	–	+	–	krytycznie niska
<i>Zhao 2022</i>	+/-	nd.	+/-	–	+	+	+	nd.	+/-	niska

† oznaczenia w tabeli: „+” – spełniono, „–” – nie spełniono; „+/-” – częściowo spełniono; „nd.” – nie dotyczy;

\* dodatkowe pytania, uznane za krytyczne wyłącznie w ocenie przeglądów, których głównym celem była ocena bezpieczeństwa, zgodnie z zaleceniami AMSTAR;

^ pytania dotyczące wyłącznie przeglądów systematycznych z metaanalizą.

Z uwagi na obecność więcej niż jednego kluczowego ograniczenia w ocenie AMSTAR2, większość analizowanych przeglądów systematycznych otrzymało ocenę „krytycznie niskiej wiarygodności”, z wyjątkiem przeglądu *Zhao 2022*, który z uwagi na niespełnienie wymogów jednej domeny kluczowej uzyskał ocenę „niskiej wiarygodności”. Pełną ocenę w skali AMSTAR 2 włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku.

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

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania empagliflozyny w terapii chorych z przewlekłą niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFpEF).

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<b>Przeglądy systematyczne z metaanalizą</b>				
<p><b>Ali 2022</b></p> <p><u>Cel:</u> wiarygodne oszacowanie korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT2 i agonistów GLP-1 w zakresie zdarzeń sercowo-nerkowych w zróżnicowanych populacjach pacjentów</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów poza źródłem finansowania badania</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Canadian Cardiovascular Society</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukane bazy danych: MEDLINE, <i>Cochrane Library</i></li> <li>ostatnie wyszukiwanie: 01.2015–02.09.2021</li> </ul> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory SGLT2, agoniści GLP-1 (odrębnie podano również wynik badania oceniającego EMPA w populacji z HFpEF)</p> <p><u>Komparator:</u> placebo+SoC</p> <p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z lub bez cukrzycy typu 2, otrzymujący poszukiwane leczenie (odrębnie podano również wynik badania oceniającego EMPA w populacji z HFpEF)</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zgon (z dowolnej przyczyny lub z przyczyn CV), udar, zawał serca, hospitalizacja z powodu HF (HHF), złożony sercowo-naczyniowy punkt końcowy (ang. <i>composite CVD</i>), złożony nerkowy punkt końcowy (ang. <i>composite CKD</i>), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) prowadzące do przerwania udziału w badaniu</p> <p><u>Inne kryteria:</u> badania, które przeszły proces recenzji (ang. <i>peer-reviewed studies</i>), opublikowane w języku angielskim</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>19 badań RCT, w tym 1 RCT oceniające empagliflozynę w leczeniu HFpEF: <i>EMPEROR-Preserved</i> (publikacja <i>Anker 2021</i>)</p>	<p><u>Wyniki metaanalizy (SGLT2i vs SoC+placebo w populacji HFpEF):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon CV (3 RCT): HR = 1,06 (95% CI: 0,80; 1,40)</li> <li>zgon (3 RCT): HR = 1,00 (95% CI: 0,89; 1,13)</li> <li>zgon CV lub HHF (5 RCT): HR = 0,77 (95% CI: 0,68; 0,87)</li> <li>HHF (3 RCT): HR = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,82)</li> <li>złożony nerkowy punkt końcowy (1 RCT): HR = 0,95 (95% CI: 0,73; 1,24)</li> </ul> <p><u>Wyniki 1 RCT oceniającego EMPA+SoC vs placebo+SoC w populacji HFpEF (EMPEROR-Preserved):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon CV: HR = 0,91 (95% CI: 0,76; 1,09)</li> <li>zgon: HR = 1,00 (95% CI: 0,87; 1,15)</li> <li>zgon CV lub HHF: HR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90)</li> <li>zgon CV lub HHF w podgrupie z cukrzycą typu 2 i ASCVD lub wysokim ryzykiem CVD: HR = 0,79 (95% CI: 0,67; 0,94)</li> <li>zgon CV lub HHF w podgrupie z CKD (eGFR &lt; 60): HR = 0,78 (95% CI: 0,66; 0,92)</li> <li>HHF: HR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,84)</li> <li>złożony nerkowy punkt końcowy: HR = 0,95 (95% CI: 0,73; 1,24)</li> <li>złożony nerkowy punkt końcowy w podgrupie z cukrzycą typu 2 i ASCVD lub wysokim ryzykiem CVD: HR = 1,00 (95% CI: 0,72; 1,38)</li> </ul>	<p>Przeprowadzony przegląd dowodów naukowych wskazuje na korzyści kliniczne ze stosowania inhibitorów SGLT2 oraz agonistów GLP-1 w odniesieniu do punktów końcowych o najbardziej krytycznym znaczeniu u chorych z i bez cukrzycy typu 2, z przewlekłą chorobą nerek oraz niewydolnością serca w szerokim zakresie wartości frakcji wyrzutowej.</p> <p>W podgrupie pacjentów z HFpEF zastosowanie inhibitorów SGLT2, w porównaniu z SoC, prowadziło do istotnej redukcji ryzyka zgonu hospitalizacji z powodu niewydolności serca (o 29%) oraz ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (o 23%).</p> <p>Stosowanie inhibitorów SGLT2 nie było związane ze zwiększeniem ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu.</p>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Borovac 2022</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2 u chorych z HF, w szczególności w odniesieniu do ryzyka zakażeń układu moczowego (ZUM)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd.</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukane bazy danych: m.in. PubMed i SCOPUS (nie podano wszystkich przeszukanych baz)</li> <li>ostatnie wyszukiwanie: bd.</li> </ul> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, sotagliflozyna) przyjmowane doustnie</p> <p><u>Komparator:</u> placebo</p> <p><u>Populacja:</u> HF (odrębnie podano również wynik badania przeprowadzonego w populacji z HFpEF)</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT &gt; 1000 pacjentów</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> ZUM (w tym także urosepsa, odmiedniczkowe zapalenie nerek, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, gronkowcowe ZUM)</p> <p><u>Inne kryteria:</u> bd.</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>5 badań RCT, w tym 1 RCT oceniające empagliflozynę w leczeniu HFpEF: <i>EMPEROR-Preserved</i> (dane z 2021 r., publikacje: bd.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>złożony nerkowy punkt końcowy w podgrupie z CKD (eGFR &lt; 60 / UACR &gt; 300): 0,78 (95% CI: 0,66; 0,92)</li> <li>SAEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu: HR = 1,03 (95% CI: 0,93; 1,15)</li> </ul> <p><u>Wyniki metaanalizy (SGLT2i vs placebo w populacji HF):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ZUM: RR = 1,09 (95% CI: 0,94; 1,26)</li> </ul> <p><u>Wyniki 1 RCT oceniającego EMPA+SoC vs placebo+SoC w populacji HFpEF (EMPEROR-Preserved):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ZUM: RR = 1,22 (95% CI: 1,04; 1,43)</li> </ul>	<p>Wyniki metaanalizy wiarygodnych badań RCT wskazują, że ryzyko zdarzeń ZUM u chorych z HF stosujących inhibitory SGLT2 jest zbliżone do ryzyka związanego z przyjmowaniem placebo, jakkolwiek brak definicji ocenianych zdarzeń i systematycznego raportowania takich zdarzeń w badaniach pierwotnych może prowadzić do wypaczenia wyników.</p> <p>Autorzy przeglądu nie skomentowali istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka ZUM w porównaniu empagliflozyny 10 mg vs placebo w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i>. Statystyczna heterogeniczność badań włączonych do metaanalizy była niska (<math>I^2 = 25\%</math>; <math>p = 0,25</math>).</p>
<p><b>Fukuta 2022</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena efektów stosowania inhibitorów SGLT2 u chorych z HFpEF</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukane bazy danych: PubMed/MEDLINE, <i>Scopus</i>, <i>Cochrane Library</i>, <i>Web of Science</i>; referencje odnalezionych publikacji</li> <li>ostatnie wyszukiwanie: 04.03.2022</li> </ul> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory SGLT2</p> <p><u>Komparator:</u> SoC lub placebo</p> <p><u>Populacja:</u> HFpEF</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p>	<p>11 badań RCT, w tym 2 RCT oceniające empagliflozynę w leczeniu HFpEF: <i>EMPEROR-Preserved</i> (publikacja <i>Anker 2021</i>) i <i>EMPERIAL-Preserved</i> (publikacja <i>Abraham 2021</i>)</p>	<p><u>Wyniki metaanalizy (SGLT2i vs SoC/placebo w populacji HFpEF):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon CV lub HHF (5 RCT): HR = 0,776 (95% CI: 0,695; 0,866)</li> <li>zgon CV lub HHF w podgrupie z EF <math>\geq 50\%</math> (3 RCTs): HR = 0,703 (95% CI: 0,564; 0,877)</li> <li>HHF (4 RCT): OR = 0,714 (95% CI: 0,612; 0,831)</li> <li>zgon CV (3 RCT): OR = 0,949 (95% CI: 0,800; 1,126)</li> <li>zgon (5 RCT): OR = 0,995 (95% CI: 0,872; 1,134)</li> </ul>	<p>W wyniku przeprowadzonej metaanalizy zaobserwowano, że zastosowanie inhibitorów SGLT2 u chorych z HFpEF: (1) zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca; (2) zmniejsza stężenia NT-proBNP; (3) poprawia wydolność wysiłkową i jakość życia. Wyniki te wskazują, że stosowanie inhibitorów SGLT-2 może być korzystne dla pacjentów z HFpEF. W celu potwierdzenia obserwowanych, potencjalnych korzyści w analizowanej populacji</p>

### Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Źródło finansowania: brak finansowania z zewnętrznych źródeł</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwszorzędowe: zdarzenia CV, w tym HHF, zgon CV, zgon (bez względu na przyczynę)</li> <li>• drugorzędowe: nasilenie HF, w tym stężenie BNP, NT-proBNP, 6MWT</li> <li>• inne: QoL (KCCQ-TSS), hematokryt</li> </ul> <p><u>Inne kryteria:</u> publikacje w języku angielskim</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon w podgrupie z EF <math>\geq</math> 50% (1 RCT): OR = 1,078 (95% CI: 0,704; 1,651)</li> <li>• stężenie NT-proBNP [pg/ml] (5 RCT): MD = -60,160 (95% CI: -82,990; -37,329)</li> <li>• stężenie BNP [pg/ml] (2 RCT): WMD = -7,526 (95% CI: -22,868; 7,816)</li> <li>• 6MWT [m] (2 RCT): WMD = 18,047 (95% CI: 6,843; 29,252)</li> <li>• KCCQ-TSS [pkt] (3 RCT): WMD = 2,573 (95% CI: 0,187; 4,959)</li> <li>• hematokryt [%] (2 RCT): WMD = 2,34 (95% CI: 2,16; 2,51)</li> </ul> <p><u>Wyniki 2 RCT oceniających EMPA vs SoC/placebo w populacji HFpEF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>EMPEROR-Preserved:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zgon CV lub HHF: HR = 0,790 (95% CI: 0,692; 0,902)</li> <li>○ HHF: HR = 0,709 (95% CI: 0,599; 0,840)</li> <li>○ zgon CV: OR = 0,888 (95% CI: 0,734; 1,073)</li> <li>○ zgon: OR = 0,984 (95% CI: 0,851; 1,138)</li> <li>○ stężenie NT-proBNP [pg/ml]: MD = -60,700 (95% CI: -85,618; -35,782)</li> <li>○ KCCQ-TSS [pkt]: MD = 2,070 (95% CI: 1,150; 2,990)</li> <li>○ hematokryt [%]: MD = 2,360 (95% CI: 2,155; 2,514)</li> </ul> </li> <li>• <i>EMPERIAL-Preserved:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zgon: OR = 3,038 (95% CI: 0,123; 75,153)</li> <li>○ stężenie NT-proBNP [pg/ml]: MD = -36,000 (95% CI: -496,861; -424,861)</li> </ul> </li> </ul>	<p>chorych konieczne są kolejne, duże badania.</p>

### Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Vaduganathan 2022</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena wpływu inhibitorów SGLT2 na hospitalizacje związane z HF, śmiertelność i ogólny stan zdrowia w podgrupach pacjentów wyróżnionych względem istotnych klinicznie charakterystyk</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali źródła potencjalnych konfliktów interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukane bazy danych: Pubmed/MEDLINE</li> <li>ostatnie wyszukiwanie: 01.01.2015–01.06.2022</li> </ul> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory SGLT2</p> <p><u>Komparator:</u> placebo</p> <p><u>Populacja:</u> HF (wyróżniono podgrupę HFmrEF/HFpEF oraz podgrupy wg LVEF)</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT, ≥ 1000 pacjentów z HF</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zdarzenia sercowo-naczyniowe i nerkowe, ogólny stan zdrowia, zdarzenia niepożądane (AEs)</p> <p><u>Inne kryteria:</u> nie określono</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>5 badań RCT, w tym 1 RCT oceniające empagliflozynę w leczeniu HFpEF: <i>EMPEROR-Preserved</i> (publikacje: <i>Anker 2021, Anker 2022, Butler 2022a, Packer 2021a, Packer 2021d</i>)</p>	<p>○ 6MWT [m]: MD = 15,000 (95% CI: -2,661; 32,661)</p> <p>○ KCCQ-TSS [pkt]: MD = 0,353 (95% CI: 0,187; 4,959)</p> <p><u>Wyniki metaanalizy (SGLT2i vs placebo w populacji HFmrEF/HFpEF) [2 RCT]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon CV lub HHF: HR = 0,80 (95% CI: 0,73; 0,87)</li> <li>zgon CV: HR = 0,88 (95% CI: 0,77; 1,00)</li> <li>HHF: HR = 0,74 (95% CI: 0,67; 0,83)</li> <li>zgon: HR = 0,97 (95% CI: 0,88; 1,06)</li> <li>poprawa o ≥ 5 pkt w KCCQ-TSS: OR = 1,17 (95% CI: 1,08; 1,26)</li> <li>poprawa o ≥ 5 pkt w KCCQ-CSS: OR = 1,15 (95% CI: 1,06; 1,24)</li> <li>poprawa o ≥ 5 pkt w KCCQ-OSS: OR = 1,16 (95% CI: 1,07; 1,26)</li> <li>pogorszenie o ≥ 5 pkt w KCCQ-TSS: OR = 0,78 (95% CI: 0,72; 0,86)</li> <li>pogorszenie o ≥ 5 pkt w KCCQ-CSS: OR = 0,80 (95% CI: 0,73; 0,87)</li> <li>pogorszenie o ≥ 5 pkt w KCCQ-OSS: OR = 0,80 (95% CI: 0,73; 0,87)</li> </ul> <p><u>Wyniki metaanalizy (SGLT2i vs placebo w populacji z LVEF 41-49%) [2 RCT]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon CV lub HHF: HR = 0,78 (95% CI: 0,67; 0,90)</li> </ul> <p><u>Wyniki metaanalizy (SGLT2i vs placebo w subpopulacji z LVEF 50-59%) [2 RCT]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon CV lub HHF: HR = 0,79 (95% CI: 0,68; 0,93)</li> </ul> <p><u>Wyniki metaanalizy (SGLT2i vs placebo w subpopulacji z LVEF ≥ 60%) [2 RCT]:</u></p>	<p>Przeprowadzona metaanaliza dwóch dużych badań klinicznych inhibitorów SGLT2, dedykowanych ocenie istotnych klinicznie punktów końcowych u chorych z łagodnie zmniejszoną lub zachowaną frakcją wyrzutową wykazała, że dapagliflozyna i empagliflozyna podobnie i stabilnie zmniejszają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, przy braku widocznej heterogeniczności pomiędzy badaniami.</p> <p>Szersza metaanaliza 5 badań oceniających inhibitory SGLT2 w populacji chorych z niewydolnością serca, obejmująca &gt; 20 tys. pacjentów w pełnym zakresie wartości LVEF, z uwzględnieniem chorych leczonych ambulatoryjnie i szpitalnie wykazała, że wspomniane leki istotnie, dodane do SoC, zmniejszają ryzyko zgonu i pogorszenia HF oraz poprawiają ogólny stan zdrowia pacjentów z HF.</p> <p>Leczenie inhibitorami SGLT2 powinno stanowić terapię podstawową u wszystkich chorych z niewydolnością serca, niezależnie od wartości LVEF lub trybu opieki.</p>

### Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon CV lub HHF: HR = 0,81 (95% CI: 0,69; 0,96)</li> </ul> <p><u>Wyniki 1 RCT oceniającego EMPA vs placebo w populacji HFpEF (EMPEROR-Preserved):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon CV lub HHF: HR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90)</li> <li>• zgon CV: HR = 0,88 (95% CI: 0,73; 1,07)</li> <li>• HHF: HR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,83)</li> <li>• zgon: HR = 1,00 (95% CI: 0,87; 1,15)</li> <li>• poprawa o <math>\geq 5</math> pkt w KCCQ-TSS: OR = 1,17 (95% CI: 1,05; 1,30)</li> <li>• poprawa o <math>\geq 5</math> pkt w KCCQ-CSS: OR = 1,13 (95% CI: 1,01; 1,26)</li> <li>• poprawa o <math>\geq 5</math> pkt w KCCQ-OSS: OR = 1,20 (95% CI: 1,07; 1,33)</li> <li>• pogorszenie o <math>\geq 5</math> pkt w KCCQ-TSS: OR = 0,80 (95% CI: 0,71; 0,90)</li> <li>• pogorszenie o <math>\geq 5</math> pkt w KCCQ-CSS: OR = 0,83 (95% CI: 0,74; 0,94)</li> <li>• pogorszenie o <math>\geq 5</math> pkt w KCCQ-OSS: OR = 0,81 (95% CI: 0,71; 0,91)</li> <li>• AEs: 47,9% vs 51,6%</li> <li>• amputacja: 0,5% vs 0,8%</li> <li>• kwasica ketonowa: 0,1% vs 0,2%</li> <li>• hipoglikemia: 2,4% vs 2,6%</li> <li>• AEs nerkowe: 12,1% vs 12,8%</li> </ul> <p><u>Wyniki 1 RCT oceniającego EMPA vs placebo w subpopulacji z LVEF 41-49% (EMPEROR-Preserved):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon CV lub HHF: HR = 0,71 (95% CI: 0,57; 0,88)</li> </ul> <p><u>Wyniki 1 RCT oceniającego EMPA vs placebo w subpopulacji z LVEF 50-59% (EMPEROR-Preserved):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon CV lub HHF: HR = 0,80 (95% CI: 0,64; 0,99)</li> </ul>	

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Yang 2022</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena terapeutycznego wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 u chorych z HFpEF</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China, Key Research and Development Project of Shandong Province</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, SinoMed; referencje włączonych publikacji</li> <li>ostatnie wyszukiwanie: 05.05.2022</li> </ul> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory SGLT2 +/- SoC</p> <p><u>Komparator:</u> placebo +/- SoC</p> <p><u>Populacja:</u> HFpEF (pacjenci z podmiotowymi i przedmiotowymi objawami HF, dowodami patologii strukturalnej i/lub czynnościowej serca i/lub podwyższonymi stężeniami peptydów natriuretycznych oraz z LVEF &gt; 40%)</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwszorzędowe: rokowanie, w tym zgon CV lub HHF (złożony punkt końcowy), zgon CV, HHF, zgon (bez względu na przyczynę)</li> <li>główny drugorzędowy: poprawa wyniku w KCCQ-TSS i 6MWT</li> <li>inne drugorzędowe: poprawa wyniku w KCCQ-CSS, KCCQ-OSS, KCCQ-PL (ograniczenia fizyczne), stężenie NT-proBNP</li> </ul> <p><u>Inne kryteria:</u> publikacje w języku angielskim lub chińskim</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>10 badań RCT, w tym <i>EMPEROR-Preserved</i> (publikacja <i>Anker 2021</i> i <i>Butler 2022a</i>) i <i>EMPERIAL-Preserved</i> (publikacja <i>Abraham 2021</i>)</p>	<p><u>Wyniki 1 RCT oceniającego EMPA vs placebo w subpopulacji z LVEF <math>\geq</math> 60% (<i>EMPEROR-Preserved</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon CV lub HHF: HR = 0,87 (95% CI: 0,69; 1,10)</li> </ul> <p><u>Wyniki metaanalizy (SGLT2i +/- SoC vs placebo +/- SoC w populacji HFpEF):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon CV lub HHF (5 RCT): HR = 0,77 (95% CI: 0,65; 0,91)</li> <li>HHF (3 RCT): OR = 0,71 (95% CI: 0,61; 0,83)</li> <li>zgon CV (3 RCT): OR = 1,02 (95% CI: 0,77; 1,35)</li> <li>zgon (7 RCT): OR = 0,99 (95% CI: 0,87; 1,13)</li> <li>KCCQ-TSS [pkt] (5 RCT): WMD = 2,74 (95% CI: 1,30; 4,18)</li> <li>KCCQ-PL [pkt] (4 RCT): WMD = 1,66 (95% CI: -0,67; 3,98)</li> <li>KCCQ-CSS [pkt] (3 RCT): WMD = 2,13 (95% CI: -0,65; 4,90)</li> <li>KCCQ-OSS [pkt] (3 RCT): WMD = 1,66 (95% CI: -0,29; 3,62)</li> <li>6MWT [m] (3 RCT): WMD = 6,70 (95% CI: -2,31; 15,71)</li> <li>stężenie NT-proBNP [pg/ml] (3 RCT): SMD = -0,09 (95% CI: -0,30; 0,12)</li> </ul> <p><u>Wyniki 2 RCT oceniających EMPA +/- SoC vs placebo +/- SoC w populacji HFpEF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>EMPEROR-Preserved</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon CV lub HHF: HR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90)</li> <li>HHF: OR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,84)</li> <li>zgon CV: OR = 0,89 (95% CI: 0,73; 1,07)</li> <li>zgon: OR = 0,98 (95% CI: 0,85; 1,14)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Zastosowanie inhibitorów SGLT2 w leczeniu pacjentów z HFpEF jest związane z redukcją ryzyka złożonego punktu końcowego – zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz z poprawą jakości życia związanej ze zdrowiem. W celu potwierdzenia niniejszych wniosków potrzebne są dalsze badania, które zwiększą pulę dostępnych dowodów naukowych.</p>

### Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Younes 2022</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena bezpieczeństwa stosowania inhibitorów SGLT2 u chorych na HF</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukane bazy danych: Embase, MEDLINE (przez PubMed), <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i></li> <li>ostatnie wyszukiwanie: 14.04.2022</li> </ul> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory SGLT2</p> <p><u>Komparator:</u> placebo</p> <p><u>Populacja:</u> HF (odrębnie podano również wynik badania oceniającego empagliflozynę w populacji z HFpEF)</p>	<p>5 badań RCT, w tym 1 RCT oceniające empagliflozynę w leczeniu HFpEF: <i>EMPERIAL-ROR-Preserved</i> (publikacja <i>Anker 2021</i>)</p>	<p>○ KCCQ-TSS [pkt]: MD = 1,77 (95% CI: 0,98; 2,56)</p> <p>○ KCCQ-PL [pkt]: MD = 0,14 (95% CI: -0,75; 1,02)</p> <p>○ KCCQ-CSS [pkt]: MD = 1,03 (95% CI: 0,32; 1,74)</p> <p>○ KCCQ-OSS [pkt]: MD = 1,10 (95% CI: 0,40; 1,81)</p> <p>● <i>EMPERIAL-Preserved:</i></p> <p>○ zgon: OR = 3,04 (95% CI: 0,12; 75,15)</p> <p>○ KCCQ-TSS [pkt]: MD = 2,08 (95% CI: -2,08; 6,25)</p> <p>○ KCCQ-PL [pkt]: MD = -0,34 (95% CI: -4,50; 3,82)</p> <p>○ KCCQ-CSS [pkt]: MD = 0,32 (95% CI: -3,07; 3,71)</p> <p>○ KCCQ-OSS [pkt]: MD = 0,27 (95% CI: -3,09; 3,64)</p> <p>○ 6MWT [m] (3 RCT): MD = 4,00 (95% CI: -5,00; 13,00)</p> <p>○ stężenie NT-proBNP [pg/ml]: MD = 0,06 (95% CI: -0,16; 0,29)</p>	<p>Inhibitory SGLT2 stanowią bezpieczną opcję leczenia pacjentów z HF, obciążoną niskim ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych. Niemniej ich stosowanie związane jest z ryzykiem zakażeń genitalnych, ZUM i niedociśnienia, wobec czego decyzja o leczeniu w przypadku każdego pacjenta powinna zostać poprzedzona oceną stosunku ryzyka do oczekiwanych korzyści.</p>
<p><b>Jardiance (empagliflozyna)</b></p>	<p>w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF &gt; 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA</p>			

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Źródło finansowania:</u> Źródło finansowania: Rodzaj badań: RCT ≥ 300 pacjentów (RCT &lt; 300 pacjentów uwzględnione w analizie wrażliwości)</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> SAE (I-rzędowy punkt końcowy), złamanie kości, kwasica ketonowa, zakażenia genitalne, ZUM, odwodnienie, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, amputacja, hipoglikemia, ostre uszkodzenie nerek, hiperkalemia, niedociśnienie, objawowe niedociśnienie</p> <p><u>Inne kryteria:</u> brak innych ograniczeń</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawowe niedociśnienie: OR = 1,17 (95% CI: 0,95; 1,44); p = 0,14 [uwaga autorów przeglądu: ocena tylko w 2 badaniach]</li> <li>• brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku ostrego uszkodzenia nerek, złamań kości, kwasicy ketonowej, żylny choroby zakrzepowo-zatorowej, amputacji, hipoglikemii i hiperkaliemii</li> </ul> <p><u>Wyniki 1 RCT oceniającego EMPA+SoC vs placebo+SoC w populacji HFpEF (EMPEROR-Preserved):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAE: OR = 0,86 (95% CI: 0,78; 0,95)</li> <li>• AE: OR = 0,95 (95% CI: 0,82; 1,10)</li> <li>• zakażenia genitalne: OR = 3,08 (95% CI: 1,90; 5,01)</li> <li>• ZUM: OR = 1,24 (95% CI: 1,04; 1,49)</li> <li>• niedociśnienie: OR = 1,23 (1,04; 1,46)</li> <li>• objawowe niedociśnienie: OR = 1,28 (1,03; 1,59)</li> <li>• brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku złamań kości, kwasicy ketonowej, amputacji, hipoglikemii i ostrego uszkodzenia nerek</li> </ul>	
<p><b>Zhao 2022</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności inhibitorów SGLT2 u chorych z HF o różnych typach</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Fund of "Sanming" Project of Medicine in Shenzhen</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukane bazy danych: PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov</li> <li>• ostatnie wyszukiwanie: 01.10.2021</li> </ul> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitor SGLT2 (empagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna, kanagliflozyna lub ertugliflozyna)</p> <p><u>Komparator:</u> placebo lub lek przeciwcukrzycowy inny niż inhibitor SGLT2</p> <p><u>Populacja:</u> HF o określonym typie (odrębna ocena w populacjach HFpEF i HFrEF)</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p>	<p>12 badań RCT, w tym 5 RCT oceniających SGLT2i w populacji HFpEF; w tym 1 RCT oceniające empagliflozynę w leczeniu HFpEF: EMPE-ROR-Preserved (publikacja Anker 2021)</p>	<p><u>Wyniki metaanalizy badań RCT oceniających SGLT2i vs placebo w populacji HFpEF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon sercowy (3 RCT): HR = 1,01 (95% CI: 0,80; 1,28); p = 0,943</li> <li>• zgon sercowy lub hospitalizacja z powodu HF (5 RCT): HR = 0,78 (95% CI: 0,70; 0,87); p &lt; 0,001</li> <li>• HFrEF (4 RCT): HR = 0,74 (95% CI: 0,64; 0,85); p &lt; 0,001</li> </ul> <p><u>Wyniki 1 RCT oceniającego EMPA+SoC vs placebo+SoC w populacji HFpEF (EMPEROR-Preserved):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon sercowy: HR = 0,91 (95% CI: 0,76; 1,09)</li> </ul>	<p>Korzyść kliniczna z leczenia inhibitorami SGLT2 w postaci redukcji ryzyka zgonu sercowego jest uzależniona od typu HF.</p> <p>Leczenie inhibitorami SGLT2 redukuje ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego w postaci zgonu sercowego lub HFrEF oraz samej HFrEF u chorych z HFpEF, w porównaniu z placebo, natomiast nie zmniejsza ryzyka zgonu sercowego w tej grupie pacjentów. W populacji z HFrEF leczenie inhibitorami SGLT2 zmniejsza częstość wszystkich wymienionych punktów końcowych.</p>

### Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p><u>Punkty końcowe</u>: śmierć sercowa (I-rzędowy punkt końcowy), zgon sercowy lub HHF, HHF</p> <p><u>Inne kryteria</u>: wyłącznie publikacje w języku angielskim, opublikowane w okresie 01.01.2000–01.10.2021</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2</u>: niska wiarygodność</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon sercowy lub hospitalizacja z powodu HF: HR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90)</li> <li>• HHF: HR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,84)</li> </ul>	
<b>Przeglądy systematyczne bez metaanalizy</b>				
<p><b>Norre 2022</b></p> <p><u>Cel</u>: ocena efektywności klinicznej trzech klas leków stosowanych w leczeniu chorych z HF: inhibitorów neprylizyny (ARNI), inhibitorów SGLT2 i werycyguatu</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: zadeklarowano brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: grant <i>Novo Nordisk Foundation</i></p>	<p><u>Metodyka</u>: przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, <i>ClinicalTrials.gov</i></li> <li>• ostatnie wyszukiwanie: 27.12.2021</li> </ul> <p><u>Oceniana interwencja</u>: sakubitryl/walsartan, inhibitory SGLT2 lub werycyguat</p> <p><u>Komparator</u>: nie predefiniowano</p> <p><u>Populacja</u>: HF</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: RCT</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: „istotne klinicznie”</p> <p><u>Inne kryteria</u>: j. angielski, wyłącznie badania opublikowane</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>17 badań RCT, w tym 1 RCT oceniające empagliflozynę w leczeniu HFpEF: <i>EMPEROR-Preserved</i> (publikacja <i>Anker 2021</i>)</p>	<p><u>Wyniki 1 RCT oceniającego EMPA+SoC vs placebo+SoC w populacji HFpEF (<i>EMPEROR-Preserved</i>)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon z przyczyn CV lub HHF: RR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90)</li> <li>• HHF: RR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,88), p &lt; 0,001</li> <li>• AEs raportowane w grupie EMPA+SoC: niepowikłane zakażenia układu moczowo-płciowego, niedociśnienie (brak danych liczbowych)</li> </ul>	<p>W badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> wykazano przewagę empagliflozyny nad placebo w redukcji ryzyka HHF lub zgonów CV u pacjentów z HFpEF, niezależnie od statusu rozpoznania cukrzycy. Te wyniki sugerują, że pacjenci z HFpEF powinni rozpocząć przyjmowanie empagliflozyny.</p> <p>W badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> wykazano przewagę empagliflozyny nad placebo w redukcji ryzyka HHF lub zgonów CV także w podgrupie pacjentów z HFmrEF; empagliflozyna jest obecnie jedynym lekiem wykazującym przekonujący efekt w tej subpopulacji.</p>
<p><b>Singh 2022</b></p> <p><u>Cel</u>: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków moczopędnych u pacjentów z HFpEF</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy badania podali źródła potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Metodyka</u>: przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukane bazy danych: MEDLINE, <i>Cochrane Library</i>, Embase, CINAHL, <i>Full Text</i>, <i>Web of Science</i>, <i>ClinicalTrials.gov</i></li> <li>• ostatnie wyszukiwanie: 26.03.2021</li> </ul> <p><u>Oceniana interwencja</u>: diuretyki pętlowe, tiazydowe lub tiazydopodobne, MRA, inhibitory SGLT2</p> <p><u>Komparator</u>: standardowa opieka (ang. <i>usual care</i>) lub placebo</p> <p><u>Populacja</u>: rozpoznanie przewlekłej HFpEF (≥ 50% populacji badania), wiek ≥ 18 lat</p>	<p>13 badań pierwotnych, w tym 2 RCT oceniające empagliflozynę: <i>EMPERIAL-Preserved</i> (publikacja <i>Abraham 2021</i>) i <i>EMBRACE-HF</i> (publikacja <i>Nassif 2021</i>)</p>	<p><u>Wyniki 2 RCTs porównujących EMPA+SoC vs placebo+SoC w populacji z przewagą pacjentów z HFpEF</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HHF [% pacjentów]: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>EMBRACE-HF</i>: 6,1% vs 6,3%</li> </ul> </li> <li>• zgon [% pacjentów]: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>EMBRACE-HF</i>: 3,0% vs 0%</li> </ul> </li> <li>• jakość życia (KCCQ): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>EMPERIAL-Preserved</i> – KCCQ-TSS, zmiana średniej względem wartości wyjściowej (95%</li> </ul> </li> </ul>	<p>Dane dotyczące efektywności klinicznej leków moczopędnych u chorych z HFpEF są ograniczone. Skuteczność i bezpieczeństwo tej klasy leków zostaną lepiej zdefiniowane dzięki trwającym obecnie badaniom klinicznym o dużej mocy statystycznej, oceniającym MRA i inhibitory SGLT2.</p>

**Jardiance (empagliflozyna)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak deklaracji finansowania z grantu przyznanego przez agencję sektora publicznego, komercyjnego lub <i>non-profit</i></p>	<p><u>Rodzaj badań:</u> RCT lub badanie w schematach quasi-eksperymentalnych, w tym badania <i>pretest-posttest</i> i serie czasowe, w których przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczność lub bezpieczeństwo co najmniej jednej z ocenianych klas leków moczopędnych</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> (1) skuteczność: parametry fizjologiczne (np. ciśnienie tętnicze krwi), biomarkery, QoL, wyniki funkcjonalne i kliniczne (w tym HHF i śmiertelność z przyczyn CV); (2) bezpieczeństwo: niedociśnienie, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia elektrolitowe, upadki, AEs</p> <p><u>Inne kryteria:</u> brak ograniczeń dotyczących daty, języka publikacji lub umiejscowienia badania</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>		<p>CI) w tyg. 12 [pkt]: 4,2 (-3,1; 16,7) vs 2,1 (-6,3; 20,8)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>EMBRACE-HF</i> – KCCQ-OSS, średnia (SD lub 95% CI) w tyg. 0 / 6 / 12: 61 (17) / 64 (58; 69) / 64 (59; 70) vs 61 (27) / 67 (61; 72) / 62 (56; 67)</li> <li>● 6MWT [m]: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>EMPERIAL-Preserved</i> – zmiana mediany względem wartości wyjściowej (IQR) w tyg. 6 / 12: 7 (-14; 23) / 10 (-10; 32) vs 1 (-17; 21) / 5 (-20; 33)</li> <li>○ <i>EMBRACE-HF</i> – średnia (95% CI) w tyg. 0 / 6 / 12: 238 (159; 259) / 203 (171; 240) / 217 (183; 258) vs 232 (181–331) / 211 (177–252) / 175 (147–208)</li> </ul> </li> <li>● bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>EMPERIAL-Preserved</i> [% pacjentów]: niedociśnienie – 3,8% vs 3,2%; ciężkie niedociśnienie – 0,6% vs 0%; zawroty głowy – 0,6% vs 0,6%; zakażenia układu moczowego – 1,3% vs 0,6%; zakażenia genitalne – 1,3% vs 0%; zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia – 1,9% vs 3,2%; AE – 50,3% vs 58,9%; SAE – 12,7% vs 18,4%; kwasica ketonowa – 0% vs 0%; złamania kości – 0% vs 0,6%</li> <li>○ <i>EMBRACE-HF</i> [n pacjentów]: nadmierna utrata płynów – 4 vs 2; poważna hipoglikemia – 0 vs 0; ostre uszkodzenie nerek – 1 vs 2; SAE – 8 vs 9; AE prowadzące do przerwania leczenia – 4 vs 6</li> </ul> </li> </ul>	

### Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Jak wspomniano na wstępie, nie zostały odnalezione przeglądy systematyczne, które miałyby na celu bezpośrednio ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny w leczeniu pacjentów z HFpEF. W przeglądzie badań wtórnych uwzględniono zatem opracowania o szerzej zdefiniowanym przedmiocie analizy – ukierunkowane na ocenę całej klasy inhibitorów SGLT2 (SGLT2i) w leczeniu pacjentów z HFpEF lub HF lub różnych klas leków stosowanych w leczeniu chorych z HF. Kryteria selekcji do każdego z włączonych badań wtórnych umożliwiały identyfikację prób oceniających empagliflozynę w populacji chorych z HFpEF. W odnalezionych przeglądach zidentyfikowano łącznie trzy pierwotne badania z randomizacją, uwzględnione jako oceniające empagliflozynę u pacjentów z HFpEF:

- badanie *EMPEROR-Preserved* – włączone do 8 przeglądów (Ali 2022, Borovac 2022, Fukuta 2022, Norre 2022, Vaduganathan 2022, Yang 2022, Younes 2022, Zhao 2022) w postaci wyłącznie głównych wyników opublikowanych w 2021 r. (publikacja Anker 2021) lub także wybranych publikacji dodatkowych (Anker 2022, Butler 2022a, Packer 2021a, Packer 2021d);
- badanie *EMPERIAL-Preserved* (publikacja Abraham 2021) – uwzględnione w trzech przeglądach (Fukuta 2022, Singh 2022, Yang 2022);
- badanie *EMBRACE-HF* (publikacja Nassif 2021) – uwzględnione tylko w jednym przeglądzie (Singh 2022).

Biorąc pod uwagę daty wyszukiwania oraz kryteria włączenia do poszczególnych przeglądów zewnętrznych oraz własnego przeglądu badań pierwotnych wyniki identyfikacji publikacji oceniających efektywność kliniczną empagliflozyny w opublikowanych przeglądach są w pełni spójne z wynikami wyszukiwania do własnego przeglądu systematycznego badań pierwotnych (rozdział 3). Podobnie jak w 8 na 9 odnalezionych przeglądów, do analizy własnej włączono jedno duże badanie z randomizacją *EMPEROR-Preserved*. Ze względu na późniejszą datę wyszukiwania i szerszy zakres ocenianych punktów końcowych, do analizy własnej włączono większą liczbę publikacji z tego badania, niż w omawianych przeglądach zewnętrznych, ponadto z przeglądu własnego wykluczono jedną z prac wskazanych jako źródło w metaanalizie Vaduganathan 2022 (Packer 2021d), prezentującą reanalizę wybranych wyników w dodatkowych, *post-hoc* zdefiniowanych podgrupach (szczegółowo przyczyny wykluczenia każdej publikacji analizowanej w pełnym tekście opisano w załączniku). Włączone do trzech przeglądów badanie *EMPERIAL-Preserved* zostało wykluczone z analizy własnej na podstawie predefiniowanego kryterium dotyczącego pierwszorzędowych punktów końcowych – badanie to nie zostało zaprojektowane do oceny wyników uznawanych za istotne klinicznie w populacji HF (biorąc pod uwagę I-rzędowy punkt końcowy) i nie miało mocy statystycznej odpowiedniej do oceny wspomnianych wyników, wobec czego zostało

wykluczone z przeglądu własnego. Z uwagi na zgodność populacji i interwencji z kryteriami włączenia kluczowe informacje z badania *EMPERIAL-Preserved* zostały natomiast przedstawione w załączniku do analizy własnej, w ramach informacji uzupełniających. Z kolei badanie *EMBRACE-HF* (uwzględnione tylko w jednym przeglądzie) zostało przeprowadzone w mieszanej populacji pacjentów z HFpEF i HFrEF – do przeglądu *Singh 2022* kwalifikowano badania, w których  $\geq 50\%$  próby stanowili pacjenci z HFpEF, natomiast do analizy własnej włączano tylko te badania, w których obecność HFpEF stanowiła kryterium włączenia (cała próba z HFpEF); badanie *EMBRACE-HF* zostało zatem wykluczone z przeglądu własnego na podstawie niespełnionego kryterium populacji. Reasumując, wyniki wyszukiwania do opublikowanych przeglądów systematycznych wskazują na kompletną i prawidłową identyfikację badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu własnego.

W odniesieniu do skuteczności empagliflozyny w HFpEF najbardziej aktualne przeglądy oceniające punkty końcowe skuteczności (*Ali 2022, Fukuta 2022, Norre 2022, Vaduganathan 2022, Zhao 2022*) wskazują na istotną korzyść kliniczną z dodania tego leku do standardowej farmakoterapii prowadzonej w docelowej grupie chorych, w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF (złożony punkt końcowy), a także samej hospitalizacji z powodu HF, przy braku istotnego wpływu na ryzyko zgonu sercowego lub zgonu ogółem – na podstawie wyników badania z randomizacją *EMPEROR-Preserved*. Wyniki oceny skuteczności empagliflozyny są spójne z rezultatami szerszej oceny inhibitorów SGLT2 u chorych z HFpEF (*Ali 2022, Vaduganathan 2022, Zhao 2022*), co wskazuje na efekt klasy i wspiera pozytywne wnioski z oceny samej empagliflozyny.

Jak zaznaczono we wnioskach jednego z przeglądów (*Norre 2022*), empagliflozyna wykazuje wyraźną korzyść kliniczną w subpopulacji chorych z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (*heart failure with mildly reduced ejection fraction* – HFmrEF), w przypadku której wyniki oceny skuteczności innych klas leków stosowanych u chorych z HF (ARNI, werycyguat) są mniej przekonujące. Natomiast w odniesieniu do korzyści odnoszonych przez pacjentów z frakcją wyrzutową pozostającą w najwyższym zakresie wartości ( $\geq 60\%$ ), metaanaliza dużych badań RCT (*Vaduganathan 2022*) wskazuje, że inhibitory SGLT2 prowadzą do istotnej statystycznie i klinicznie (o ok. 20%) redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca także w tej podgrupie pacjentów (jakkolwiek wyniki pojedynczego badania *EMPEROR-Preserved*, z uwagi na obniżoną moc statystyczną oceny w podgrupie, wykazywały jedynie na nieistotny statystycznie trend w kierunku korzyści w grupie empagliflozyny).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Autorzy przeglądów poświęconych ocenie bezpieczeństwa (*Borovac 2022, Younes 2022*) zwracają uwagę na związane z leczeniem inhibitorami SGLT2 zwiększenie ryzyka zakażeń genitalnych i niedociśnienia, przy ogólnej częstości zdarzeń niepożądanych (AEs) na poziomie placebo i istotnie zmniejszonym ryzyku ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) – ogółem oceniono, że inhibitory SGLT2 stanowią bezpieczną opcję leczenia chorych z HF, pod warunkiem uwzględnienia indywidualnego stosunku korzyści do ryzyka w decyzjach klinicznych dotyczących poszczególnych pacjentów. Na takie same zależności (zwiększenie ryzyka zakażeń genitalnych i niedociśnienia, przy niezwiększonym ryzyku AEs i zmniejszonym ryzyku SAEs) wskazywały zawarte w cytowanych pracach częściowe analizy wyników badania *EMPEROR-Preserved*, oceniającego empagliflozynę u chorych z HFpEF. Niespójne pomiędzy analizowanymi pracami były natomiast wyniki metaanaliz częstości zakażeń układu moczowego (ZUM) u chorych z HF leczonych inhibitorami SGLT2: metaanaliza *Younes 2022* wskazywała na istotne zwiększenie ryzyka tego zdarzenia niepożądanego, a w pracy *Borovac 2022* uzyskano wynik niewskazujący na zwiększone ryzyko ZUM. Niemniej w obu wspomnianych przeglądach częściowe wyniki analizy danych z badania *EMPEROR-Preserved* wskazywały na istotne statystycznie zwiększenie ryzyka ZUM w przypadku zastosowania empagliflozyny u pacjentów z HFpEF.

W jednym z włączonych przeglądów, *Singh 2022*, wyprowadzono wnioski odbiegające od omówionych wyżej konkluzji z pozostałych ośmiu badań wtórnych: według autorów tej pracy dane dotyczące efektywności klinicznej leków moczopędnych stosowanych u chorych z HFpEF, w tym inhibitorów SGLT2, są ograniczone, a skuteczność i bezpieczeństwo tej klasy leków zostaną lepiej zdefiniowane dzięki trwającym obecnie badaniom klinicznym o dużej mocy statystycznej. Wyszukiwanie do przeglądu *Singh 2022* przeprowadzono w marcu 2021 r., przed publikacją pierwszych wyników badania *EMPEROR-Preserved* (wg informacji zawartej w bazie PubMed pracę *Anker 2021* udostępniono *online* w sierpniu 2021 roku), w związku z czym badanie to nie zostało włączone do omawianego przeglądu. Wnioski z przeglądu *Singh 2022* należy zatem uznać za nieaktualne.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 5 EMPA+SoC vs placebo+SoC – badanie *EMPEROR-Preserved*

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

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

Wyniki badania opisano w publikacji głównej (*Anker 2021*) oraz szeregu innych publikacji z wynikami dodatkowych analiz (*Anker 2022, Böhm 2022, Butler 2022a, Ferreira 2022a, Filippatos 2022, Januzzi 2022, Packer 2021a, Packer 2021b, Pocock 2022*). Dodatkowo uwzględniono także dane z doniesień konferencyjnych *Butler 2022c* i *Yousef 2022*. Protokół badania udostępniono w wersji pełnej jako załącznik do głównej publikacji (*Anker 2021*), a jego główne założenia zaprezentowano ponadto w odrębnej publikacji (*Anker 2019*). W odrębnej pracy (*Anker 2020*) szczegółowej analizie poddano wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do badania. Pierwotne, niepublikowane w innych pracach wyniki z badania *EMPEROR-Preserved* zidentyfikowano także w publikacjach z badania *EMPEROR-Pooled*, stanowiącego predefiniowaną w protokole badania *EMPEROR-Preserved* i uwzględnioną w planie analizy statystycznej badania *EMPEROR-Preserved*, prospektywną metaanalizę indywidualnych danych pacjentów (ang. *patient-level pooled analysis*) z HF włączonych do badań z randomizacją *EMPEROR-Preserved* (pacjenci z HFpEF, zdefiniowaną jako EF > 40%) i *EMPEROR-Reduced* (pacjenci z HFrEF, zdefiniowaną jako EF ≤ 40%); *Butler 2022b, Ferreira 2022b* i *Packer 2021c*. Założenia metodologiczne badania *EMPEROR-Pooled* opisano w publikacji *Packer 2020*. Badanie *EMPEROR-Preserved* zarejestrowano w bazach *ClinicalTrials.gov* (NCT03057951) i *EudraCT* (2016-002278-11).

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, z uwzględnieniem wyłącznie zdarzeń „kwalifikowanych” (ang. *adjudicated*). Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były całkowita liczba kwalifikowanych hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz średnioroczna zmiana wartości eGFR, szacowanego wg wzoru CKD-EPI. Szczegółowo definicje wszystkich punktów końcowych przedstawiono w rozdziale dotyczącym analizy skuteczności.

W badaniu *EMPEROR-Preserved* główną analizę wyników, analizy dodatkowe oraz analizy w podgrupach przeprowadzono w populacji ITT (*intention-to-treat analysis*), czyli z uwzględnieniem wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, niezależnie od ostatecznie otrzymanej terapii, w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji (analiza ITT). Analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji uczestników badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (*treated set*), w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji (zmodyfikowana analiza ITT).

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

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *EMPEROR-Preserved*, *EMPA+SoC* vs *placebo+SoC*.

Charakterystyka	Opis†
Hipoteza badawcza	<p>Trzy hipotezy typu <i>superiority</i> testowane hierarchicznie<sup>^</sup>, w następującej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (kwalifikowany) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (kwalifikowana) [I-rzędowy punkt końcowy]</li> <li>▪ całkowita liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszych i kolejnych; kwalifikowanych) [pierwszy II-rzędowy punkt końcowy]</li> <li>▪ średnioroczna zmiana wartości eGFR (wg wzoru CKD-EPI) względem wartości wyjściowej [drugi II-rzędowy punkt końcowy]</li> </ul>
Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	IIA/5 (R2; B2; W1)
Okres obserwacji	<p>Każdy pacjent był obserwowany przez co najmniej 6 miesięcy, do wystąpienia predefiniowanego pierwszo- lub drugorzędowego punktu końcowego w okresie trwania badania.</p> <p>Mediana okresu obserwacji<sup>§</sup>: 26,2 mies. (IQR: 18,1; 33,1)</p>
Moc statystyczna	<p>Oszacowano, że uzyskanie mocy 90%, przy poziomie istotności statystycznej 0,05 w teście obustronnym i oczekiwanej różnicy ryzyka względnego o wielkości 20 p.p. (HR = 0,80) na korzyść empagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej, będzie wymagało wystąpienia co najmniej 841 zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego. Przy dodatkowych założeniach dotyczących tempa występowania zdarzeń, czasu trwania rekrutacji i obserwacji oszacowano, że uzyskanie w planowanym okresie badania oczekiwanej liczby zdarzeń wymaga uwzględnienia około 5750 pacjentów (ok. 2875 osób na grupę).</p> <p>Liczba pacjentów ostatecznie zakwalifikowanych do badania i poddanych randomizacji (N = 5988), liczba odnotowanych zdarzeń (n = 926), jak i obserwowany efekt empagliflozyny w ocenie I-rzędowego punktu końcowego (HR = 0,79) były zgodne z opisanymi wyżej założeniami protokołu.</p>

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Charakterystyka	Opis <sup>†</sup>
Liczebność grup (EMPA vs SoC)	2997 vs 2991
Typ analiz	<p><u>Analiza skuteczności:</u></p> <p>analiza ITT, w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; w przypadkach niektórych punktów końcowych analizowanych jako zmienne ciągłe wykorzystywano wyłącznie wyniki z okresu leczenia (ang. <i>on-treatment data</i>), a w analizie wyników ocenianych skalami punktowymi – wyniki pacjentów, dla których ocena była dostępna w analizowanych punktach obserwacji<sup>‡</sup></p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <p>w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (mITT)</p> <p><u>Analizy w subpopulacjach:</u></p> <p>w protokole badania predefiniowano analizy skuteczności w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność cukrzycy; wiek; płeć; rasę; BMI; eGFR; SBP; migotanie lub trzepotanie przedsionków w historii medycznej; LVEF; hospitalizację z powodu niewydolności serca w ostatnim roku; klasę NYHA; stężenie NT-proBNP; stężenie kwasu moczowego; stosowanie leków z grupy ACEi, ARB lub ARNI; stosowanie leków z grupy MRA; oraz analizy bezpieczeństwa (wybrane punkty końcowe) w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność cukrzycy; obecność stanu przedcukrzycowego; wiek; płeć; region; przynależność etniczną; rasę; eGFR; SBP; stosowanie leków z grupy ACEi, ARB lub ARNI; stosowanie leków moczopędnych</p> <p><u>Analizy wrażliwości:</u></p> <p>ocena I-rzędowego punktu końcowego i kluczowych II-rzędowych oraz innych, wybranych II-rzędowych punktów końcowych wg zróżnicowanych założeń dotyczących współzmiennych w modelu regresji, definicji uwzględnianych zdarzeń, imputacji brakujących wyników i wyboru modelu regresji, w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, uwzględniając zdarzenia, które wystąpiły do 30 dni po zakończeniu leczenia</p>
Liczba ośrodków	622 ośrodki w 23 krajach, w tym 35 w Polsce
Sponsor	<i>Boehringer Ingelheim</i> (Ingelheim, Niemcy) i <i>Eli Lilly and Company</i> (Indianapolis, USA)

- <sup>†</sup> na podstawie informacji zawartych w publikacjach *Anker 2019*, *Anker 2021* i protokole badania (opublikowanym w załączeniu do *Anker 2021*);
- <sup>§</sup> data odcięcia danych: 26.04.2021;
- <sup>‡</sup> szczegółowe informacje dotyczące typu zastosowanej analizy zamieszczono w podrozdziałach zawierających wyniki oceny poszczególnych parametrów skuteczności i bezpieczeństwa;
- <sup>^</sup> w protokole badania zaplanowano również weryfikację kolejnych hipotez w hierarchii – w ramach badania *EMPEROR-Pooled*, stanowiącego metaanalizę indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań z randomizacją *EMPEROR-Preserved* i *EMPEROR-Reduced* (populacja chorych z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową); z uwagi na kryteria włączenia dotyczące populacji (HFpEF) do analizy własnej włączono publikacje z metaanalizy *EMPEROR-Pooled* (*Butler 2022b*, *Ferreira 2022b*, *Packer 2020*), ale ekstrakcji z tych prac do AKL podlegały wyłącznie pierwotne wyniki uzyskane u pacjentów z badania *EMPEROR-Preserved* (o ile nie były dostępne w innych publikacjach).

Na etapie screeningu oceniono 11583 pacjentów pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z badania. Najczęściej niespełniane kryterium włączenia stanowiły przyjęte minimalne wartości stężenia NT-proBNP (nie spełniło ich 77,8% ocenianych pacjentów, niepoddanych randomizacji). Ostatecznie do badania zakwalifikowano 5988 osób, które losowo przydzielono losowo do grupy EMPA+SoC (n = 2997) lub do grupy kontrolnej – placebo+SoC (n = 2991). Zaplanowane leczenie rozpoczęło i ukończyło 76,7% i 76,56% pacjentów poddanych randomizacji, odpowiednio w grupach empagliflozyny i placebo. Częstość dyskontynuacji terapii była porównywalna w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC (23,2% vs 23,4%), a występowanie poszczególnych przyczyn przerwania leczenia – zrównoważone pomiędzy grupami.

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



Głównymi przyczynami przerwania leczenia były zdarzenie niepożądane inne niż zgon (10,9% vs 10,3%) oraz wola pacjenta (9,5% vs 10,2%). Wskaźniki kompletności obserwacji były bardzo wysokie w obu porównywanych grupach: wyniki obserwacji w kierunku zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego były znane w przypadku, odpowiednio, 97,2% i 96,9% pacjentów w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC, a końcowy status przeżycia – u 99,4% chorych w każdej z grup. Przepływ pacjentów w badaniu *EMPEROR-Preserved* został podsumowany w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu *EMPEROR-Preserved*<sup>†</sup>.

Populacja		EMPA+SoC	Placebo+SoC
Pacjenci poddani screeningowi, n		11583	
Pacjenci poddani randomizacji, n (%)		5988	
		2997 (100%)	2991 (100%)
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie, n (%)		2996 (99,97%)*	2989 (99,93%)*
Pacjenci, którzy ukończyli zaplanowane leczenie, n (%)		2300 (76,7%)*	2290 (76,56%)*
<i>Pacjenci, którzy przegrali leczenie, n (%)</i>		<i>696 (23,2%)</i>	<i>699 (23,4%)</i>
<i>Przyczyny przerwania leczenia, n (%)</i>	• <i>AE nieprowadzące do zgonu</i>	<i>326 (10,9%*)</i>	<i>309 (10,3%*)</i>
	• <i>decyzja pacjenta</i>	<i>284 (9,5%*)</i>	<i>304 (10,2%*)</i>
	• <i>inne</i>	<i>85 (2,8%*)</i>	<i>80 (2,7%*)</i>
	• <i>bd.</i>	<i>1 (0,03%*)</i>	<i>6 (0,20%*)</i>
Pacjenci z dostępnym, końcowym wynikiem obserwacji przeżycia, n (%)		2980 <sup>^</sup> (99,4%)*	2972 <sup>^</sup> (99,4%)*
Pacjenci z kompletną obserwacją w kierunku zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego, n (%)		2913 (97,2%)*	2903 (96,9%)*
<i>Pacjenci z niekompletną obserwacją w kierunku zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego, n (%)<sup>#</sup></i>		<i>84 (2,8%*)</i>	<i>88 (2,94%*)</i>
<i>Przyczyny niekompletności obserwacji w kierunku zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego, n (%)</i>	• <i>wycofanie zgody przez pacjenta</i>	<i>27 (0,9%*)</i>	<i>25 (0,84%*)</i>
	• <i>zamknięcie ośrodka uczestniczącego w badaniu</i>	<i>8 (0,3%*)</i>	<i>15 (0,50%*)</i>
	• <i>ograniczenie zgody do rejestracji końcowego statusu przeżycia<sup>‡</sup></i>	<i>25 (0,8%*)</i>	<i>33 (1,10%*)</i>
	• <i>utrata z obserwacji</i>	<i>24 (0,8%*)</i>	<i>15 (0,50%*)</i>

<sup>†</sup> na podstawie informacji zawartych w publikacji *Anker 2021*;

<sup>^</sup> u 5 pacjentów (łącznie z grup EMPA+SoC i placebo+SoC) z brakującym końcowym statusem przeżycia odnotowano kwalifikowaną hospitalizację z powodu HF, w związku z czym wspomnianych chorych nie zaliczono do pacjentów z niekompletną obserwacją w kierunku wystąpienia zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>‡</sup> pacjenci, którzy przedwcześnie przegrali leczenie w ramach badania, ale udzielili zgody na pobranie informacji o końcowym statusie przeżycia;

<sup>#</sup> niekompletną obserwacją w kierunku zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego zdefiniowano jako niekompletną informację dotyczącą statusu przeżycia lub hospitalizacji do momentu zakończenia zaplanowanego okresu leczenia u chorych, u których nie odnotowano wystąpienia zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



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

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

Tabela 9. Ocena jakości badania *EMPEROR-Preserved* w skali Jadad<sup>†</sup>.

Charakterystyka	Komentarz	Ocena
Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1	2/2
	Zaślepienia randomizacja komputerowa przy użyciu IRT (z ang. <i>Interactive Response Technology</i> )	
Zaślepienie	Randomizacja blokowa	2/2
	Stratyfikacja: region (Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Europa, Azja, inne); obecność cukrzycy; eGFR (<60 / ≥60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ); LVEF (<50% / ≥50%)	
Wykluczenia	Podano szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z badania	1/1

<sup>†</sup> na podstawie informacji zawartych w publikacjach *Anker 2019*, *Anker 2021* i protokole badania (opublikowanym w załączeniu do *Anker 2021*).

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

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EMPEROR-Preserved*, *EMPA+SoC vs placebo+SoC*, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (CVD/HHF)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena jakości życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Proces randomizacji został przeprowadzony centralnie z wykorzystaniem systemu komputerowego i z zachowaniem utajnienia alokacji. Pacjentów przydzielano do poszczególnych grup w stosunku 1:1

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

wykorzystując randomizację blokową. Zastosowano też stratyfikację względem regionu (Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Europa, Azja, inne) oraz wyjściowych obecności cukrzycy, wydolności nerek w postaci wartości eGFR ( $<60$ ,  $>60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i LVEF ( $<50\%$  i  $\geq 50\%$ ). Przedstawiona przez autorów tabela z wyjściowymi charakterystykami pacjentów obu grup potwierdza skuteczną randomizację uczestników badania w zakresie przedstawionych zmiennych. W efekcie ryzyko błędu systematycznego związanego z tą domeną oceniono jako niskie.

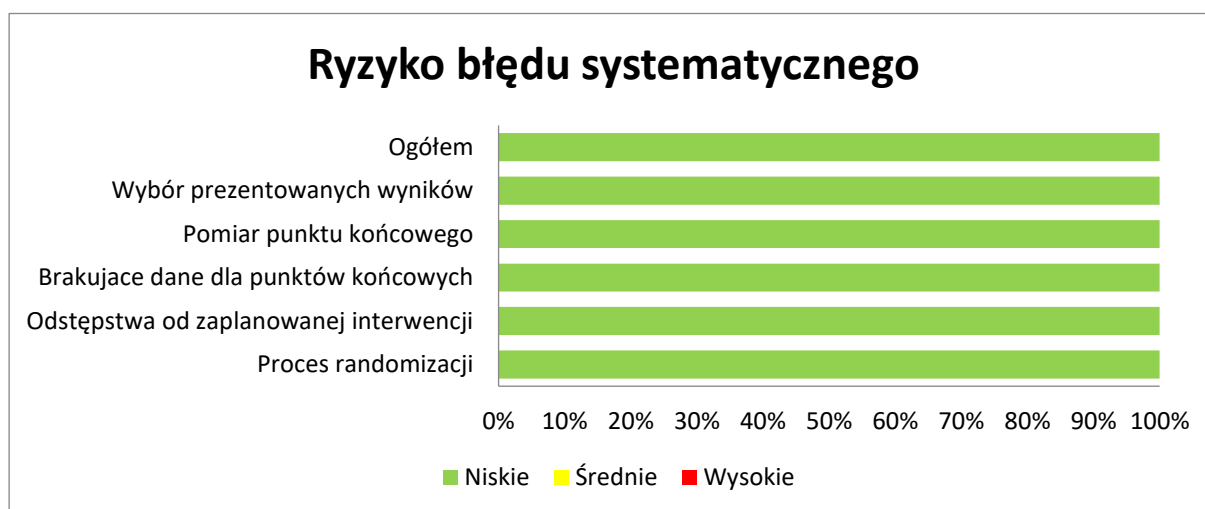
Niskie ryzyko błędu systematycznego stwierdzono także w przypadku odstępstw od zaplanowanych interwencji. Zarówno pacjenci, jak i osoby sprawujące opiekę medyczną nad nimi, a także pozostałe osoby zaangażowane w przeprowadzenie lub analizę wyników badania do chwili zamknięcia bazy danych nie byli świadomi,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

Wyniki dla obiektywnie zdefiniowanego I-rzędowego punktu końcowego oraz dla zdefiniowanych szczegółowo zdarzeń niepożądanych były dostępne dla większości pacjentów. Pacjenci z kompletną obserwacją w kierunku zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego stanowili 97,2% grupy EMPA+SoC i 96,9% grupy placebo+SoC. Z obserwacji utracono w tym zakresie odpowiednio 24 (0,8%) i 14 (0,5%) chorych. W przypadku wpływu objawów choroby na jakość życia ocenione przy użyciu zwalidowanego kwestionariusza KCCQ zarówno w grupie EMPA+SoC, jak i placebo+SoC część danych była niedostępna. Dane dla oceny jakości życia były dostępne odpowiednio dla 2817 (94%) i 2846 (95%) pacjentów. Większość brakujących danych prawdopodobnie nie zależała od ich rzeczywistej wartości (zgony i brak odpowiedniego czasu udziału w badaniu z powodu jego zakończenia). Podsumowując, ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych, jak i metod pomiar punktów końcowych, oceniono jako niskie.

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

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

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



## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte w badaniu *EMPEROR-Preserved* zostały szczegółowo opisane w protokole badania i załączniku do publikacji z głównymi wynikami badania (Anker 2021).

Populację objętą badaniem stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą, objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV) z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF), zdefiniowaną jako LVEF > 40% i podwyższonym stężeniem NT-proBNP oraz obecnością strukturalnej choroby serca lub hospitalizacją z powodu HF w ostatnim roku, objęci standardową opieką medyczną. Pacjenci z HFpEF byli kwalifikowani do badania bez względu na obecność (lub nieobecność) cukrzycy.

Kryteria wykluczenia obejmowały wybrane choroby układu sercowo-naczyniowego (z uwzględnieniem objawowego niedociśnienia tętniczego) lub stosowane z ich powodu leczenie, które mogły zwiększać nieprzewidywalność przebiegu klinicznego u pacjenta, nieleczone lub niewystarczająco kontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego oraz inne, istotne choroby współistniejące (w tym eGFR < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Autorzy uzasadnili zastosowane kryteria wykluczenia stwierdzeniem, że wymienione stany mogą wpływać na rokowanie pacjentów niezależnie od przewlekłej niewydolności serca, zmieniać przebieg choroby podstawowej lub modyfikować tolerancję leczenia stosowanego w ramach badania. Dodatkowo wśród kryteriów wykluczenia znajdowały się stany stanowiące potencjalne ryzyko dla

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

bezpieczeństwa pacjentów w czasie trwania badania, ograniczające ich pełne uczestnictwo w badaniu lub utrudniające możliwość interpretacji wyników badania.

Szczegółowo kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w procesie kwalifikacji do badania *EMPEROR-Preserved* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów do badania *EMPEROR-Preserved*<sup>†</sup>.

Kryteria	Opis
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat<sup>^</sup></li> <li>▪ Mężczyźni i kobiety; w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – gotowość i możliwość stosowania skutecznej antykoncepcji</li> <li>▪ Przewlekła niewydolność serca (HF) zdiagnozowana <math>\geq 3</math> miesięcy przed wizytą skryningową, w klasie II-IV NYHA w momencie oceny</li> <li>▪ Przewlekła niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, zdefiniowana jako LVEF <math>&gt; 40\%</math>, przy braku jakiegokolwiek wcześniejszego wyniku oceny LVEF <math>\leq 40\%</math> w stanie stabilnym</li> <li>▪ Podwyższone stężenie NT-proBNP w ocenie centralnej: <math>&gt; 300</math> pg/ml u chorych bez migotania przedsionków lub <math>&gt; 900</math> pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków</li> <li>▪ Obecność <math>\geq 1</math> dowodu HF spośród poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>– choroba strukturalna serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost mięśnia lewej komory serca) udokumentowana w badaniu echokardiograficznym podczas wizyty lub w 6-miesięcznym okresie poprzedzającym wizytę skryningową</li> <li>– udokumentowana hospitalizacja z powodu HF w 12-miesięcznym okresie poprzedzającym wizytę skryningową (wymagano by niewydolność serca była główną przyczyną hospitalizacji)</li> </ul> </li> <li>▪ Stosowanie doustnych leków moczopędnych, jeżeli zostały pacjentowi zalecone zgodnie z miejscowymi wytycznymi i uznaniem badacza, w stabilnym schemacie dawkowania, utrzymanym przez <math>\geq 1</math> tydzień poprzedzający randomizację</li> <li>▪ BMI <math>&lt; 45</math> kg/m<sup>2</sup> podczas wizyty skryningowej</li> <li>▪ Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Choroby układu sercowo-naczyniowego lub ich leczenie, które mogą zwiększać nieprzewidywalność lub modyfikować przebieg kliniczny, niezależnie od przewlekłej niewydolności serca: <ul style="list-style-type: none"> <li>– zawał serca, CABG lub inna duża operacja kardiologiczna, udar mózgu lub TIA w ciągu 90 dni poprzedzających wizytę skryningową</li> <li>– stan po transplantacji serca lub obecność na liście oczekujących na transplantację serca; wszczepione LVAD</li> <li>– kardiomiopatia wskutek chorób naciekowych, spichrzeniowych, dystrofii mięśniowych, odwracalnych przyczyn, przerostowa lub znane zaciskające zapalenie osierdzia</li> <li>– poważna wada zastawkowa serca, która w okresie badania mogłaby wymagać leczenia operacyjnego</li> </ul> </li> <li>– ostra, zdekompensowana niewydolność serca wymagająca dożylnego leczenia diuretykami, lekami inotropowymi, rozszerzającymi naczynia lub wszczepienia LVAD w okresie tygodnia poprzedzającego skryning oraz w okresie skryningu do momentu randomizacji</li> <li>– wszczepienie ICD w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning</li> <li>– stosowanie CRT</li> <li>▪ Nielezione lub niewystarczająco kontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego, które mogłyby modyfikować przebieg przewlekłej niewydolności serca lub tolerancję leków stosowanych w badaniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>– migotanie lub trzepotanie przedsionków serca ze spoczynkową częstością rytmu serca <math>&gt; 110</math> uderzeń/min w EKG wykonanym podczas wizyty skryningowej</li> <li>– SBP <math>\geq 180</math> mmHg podczas wizyty w dniu randomizacji; pacjenci z SBP 151-179 mmHg mogli być włączani do badania pod warunkiem przyjmowania <math>\geq 3</math> leków hipotensyjnych</li> </ul> </li> </ul>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $> 40\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Kryteria	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– objawowe niedociśnienie tętnicze i/lub SBP &lt; 100 mmHg podczas wizyty skryningowej lub w dniu randomizacji</li> <li>▪ Istotne medycznie choroby współistniejące, które mogłyby modyfikować przebieg kliniczny niezależnie od HF: <ul style="list-style-type: none"> <li>– przewlekła choroba płuc wymagająca domowej tlenoterapii, doustnej terapii glikokortykosteroidami lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub inna istotna przewlekła choroba płuc lub pierwotne tętnicze nadciśnienie płucne</li> <li>– ostre lub przewlekłe choroby wątroby zdefiniowane jako stężenia ALT, AST lub ALP we krwi trzykrotnie przekraczające górną granicę normy podczas wizyty skryningowej</li> <li>– zaburzona czynność nerek zdefiniowana jako eGFR (obliczonego według wzoru CKD-EPI) &lt; 20 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> lub konieczność dializoterapii stwierdzona w czasie skryningu</li> <li>– stężenie hemoglobiny we krwi &lt; 9 g/dl podczas wizyty skryningowej</li> <li>– duży zabieg operacyjny w ciągu 90 dni poprzedzających skryning lub zaplanowany duży zabieg operacyjny w okresie 90 dni po wizycie skryningowej</li> <li>– operacja lub choroba układu pokarmowego, które mogłyby zmodyfikować wchłanianie leku stosowanego w badaniu</li> <li>– obecność lub podejrzenie nowotworu złośliwego lub nowotwór złośliwy w ciągu 2 lat poprzedzających skryning, z wyłączeniem właściwie leczonego raka podstawnokomórkowego skóry, raka <i>in situ</i> szyjki macicy i raka prostaty niskiego ryzyka (stężenie PSA we krwi &lt; 10 ng/ml przed leczeniem, ≤6 punktów w skali Gleasona i stopień zaawansowania T1c lub T2a)</li> <li>– obecność jakiejkolwiek choroby innej niż HF z przewidywanym przeżyciem &lt; 1 roku</li> </ul> </li> <li>▪ Stany, które mogą narażać bezpieczeństwo pacjentów podczas udziału w badaniu, ograniczać udział w badaniu lub zakłócać interpretację wyników: <ul style="list-style-type: none"> <li>– stosowanie inhibitora SGLT2 lub terapii skojarzonej inhibitorami SGLT-1 i SGLT2 w ciągu 12 tygodni poprzedzających skryning lub randomizację (zaprzestanie stosowania wymienionych terapii w celu spełnienia kryteriów włączenia do badania nie było dozwolone)</li> <li>– znana alergia lub nadwrażliwość na jakikolwiek inhibitor SGLT2</li> <li>– przebyta kwasica ketonowa</li> <li>– konieczność lub wola stosowania leków zakazanych protokołem badania lub innych leków, które mogłyby narażać bezpieczeństwo pacjenta podczas udziału w badaniu</li> <li>– obecny udział lub upłynięcie &lt; 30 dni od zakończenia udziału w innym badaniu eksperymentalnym urzędnictwa medycznego lub leku, stosowanie jakiejkolwiek eksperymentalnej terapii innej, niż przewidzianej protokołem badania</li> <li>– przewlekłe nadużywanie alkoholu lub narkotyków/leków lub jakikolwiek inny stan, który mógłby powodować niezdolność pacjenta do wypełniania wymogów badania lub ukończenia udziału w badaniu</li> <li>– ciąża, karmienie piersią lub planowane zajście w ciążę w czasie trwania badania</li> <li>– jakikolwiek inny stan kliniczny, który mógłby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w czasie trwania badania lub utrudniać przestrzeganie protokołu badania</li> </ul> </li> </ul>

† na podstawie informacji zawartych w publikacji *Anker 2021*;

^ w Japonii ≥20 lat

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Wyjściową charakterystykę próby pacjentów włączonej do badania *EMPEROR-Preserved* poddano szczegółowej analizie w odrębnej publikacji – *Anker 2020*, a wyniki oceny wyjściowego zbalansowania grup EMPA+SoC i placebo+SoC pod względem poszczególnych charakterystyk omówiono w głównej publikacji *Anker 2021*.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wśród 5 988 chorych poddanych randomizacji większość stanowili pacjenci rasy białej (76%), w niewielkiej przewadze – płci męskiej (55%), w wieku średnio 72 (SD: 9) lat. Najliczniej reprezentowanymi regionami świata były: Europa (50% chorych) i Ameryka Łacińska (25%). Zgodnie z założeniami badania badaną próbę stanowili pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, przy zbliżonych udziałach podgrup z LVEF w zakresach >40%–<50%, 50%–<60% i ≥60% (po ok. 33%), z podwyższonym stężeniem NT-proBNP (mediana: 974 pg/ml). Objawy niewydolności serca u większości (82%) pacjentów zakwalifikowanych do badania sklasyfikowano jako NYHA II. Ponad 20% włączonych pacjentów przebyło hospitalizację z powodu niewydolności serca w ciągu minionych 12 miesięcy. Wśród przyczyn niewydolności serca u badanych chorych dominowały mechanizmy inne niż niedokrwienie mięśnia sercowego (65%). U większości pacjentów odnotowano choroby współistniejące, najczęściej nadciśnienie tętnicze (90%), a około połowa z nich cierpiała na przewlekłą chorobę nerek (50%) lub cukrzycę (49%). U ok. połowy pacjentów wyjściowo stwierdzano migotanie przedsionków (AF).

Pacjenci włączeni do badania stosowali standardową farmakoterapię chorób układu krążenia, obejmującą najczęściej leki moczopędne (86%) i beta-blokery (86%), a w dalszej kolejności – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB; ARNI lub ARB stosowało wyjściowo >80% pacjentów) oraz antagonistów aldosteronu (MRA; 37%) i blokery kanału wapniowego (30%). Ponadto w próbie badania znaczącą część stanowili chorzy przyjmujący aspirynę (42%) lub inne leki przeciwplatekcyjne (16%), a także antykoagulanty (48%). Większość zakwalifikowanych chorych (69%) przyjmowała statyny.

Szczegóły wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej grupy leczonej empagliflozyną i grupy kontrolnej zostały przedstawione tabelarycznie.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu *EMPEROR-Pre-served* z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną i grupę kontrolną<sup>†</sup>.

Charakterystyka	EMPA+SoC N = 2997	Placebo+SoC N = 2991
Wiek, średnia (SD) [lata]	71,8 (9,3)	71,9 (9,6)
Kobiety, n (%)	1338 (44,6%)	1338 (44,7%)
Rasa, n (%)	Biała	2286 (76,3%)
	Czarna	133 (4,4%)
	Azjatycka	413 (13,8%)
	Inna lub brak danych	165 (5,5%)
		2256 (75,4%)
		125 (4,2%)
		411 (13,7%)
		199 (6,7%)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Charakterystyka		EMPA+SoC N = 2997	Placebo+SoC N = 2991
Region, n (%)	Europa	1346 (44,9%)	1343 (44,9%)
	Ameryka Łacińska	758 (25,3%)	757 (25,3%)
	Ameryka Północna	360 (12,0%)	359 (12,0%)
	Azja	343 (11,4%)	343 (11,5%)
	Inny	190 (6,3%)	189 (6,3%)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		29,77 (5,8)	29,90 (5,9)
Klasa NYHA, n (%)	I	3 (0,1%)	1 (<0,1%)
	II	2432 (81,1%)	2451 (81,9%)
	III	552 (18,4%)	531 (17,8%)
	IV	10 (0,3%)	8 (0,3%)
LVEF	Średnia (SD) [%]	54,3 (8,8)	54,3 (8,8)
	> 40% do < 50%	995 (33,2%)	988 (33,0%)
	≥ 50% do < 60%	1028 (34,3%)	1030 (34,4%)
	≥ 60%, n (%)	974 (32,5%)	973 (32,5%)
Stężenie NT-proBNP, mediana (IQR) [pg/ml]		994 (501; 1740)	946 (498; 1725)
HR, średnia (SD) [bpm]		70,4 (12,0)	70,3 (11,8)
SBP, średnia (SD) [mmHg]		131,8 (15,6)	131,9 (15,7)
Etiologia HF, n (%)	Niedokrwienność	1079 (36,0%)	1038 (34,7%)
	Inna	1917 (64,0%)	1953 (65,3%)
Przebyte zdarzenia CV / choroby związane z ryzykiem CV, n (%)	HHF do 12 mies,	699 (23,3%)	670 (22,4%)
	AF	1543 (51,5%)	1514 (50,6%)
	Cukrzyca	1466 (48,9%)	1472 (49,2%)
	Nadciśnienie tętnicze	2721 (90,8%)	2703 (90,4%)
eGFR	Średnia (SD) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	60,6 (19,8)	60,6 (19,9)
	< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	1504/2997 (50,2%)	1484/2989 (49,6%)
Farmakoterapia, n (%)	ACEi/ARB +/- ARNI	2428 (81,0%)	2404 (80,4%)
	ARNI (sakubitryl/walsartan)	65 (2,2%)	69 (2,3%)
	MRA	1119 (37,3%)	1125 (37,6%)
	Beta-blokery	2598 (86,7%)	2569 (85,9%)
	Blokery kanału wapniowego	1825 (30,5%)*	
	Diuretyki tiazydowe	1239 (20,7%)*	
	Diuretyki pętlowe	4054 (67,7%)*	
	Diuretyki ogółem	5150* (86%)	
	Nitraty	719* (12%)	

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Charakterystyka	EMPA+SoC N = 2997	Placebo+SoC N = 2991
Aspiryna	1240 (41,4%)	1272 (42,5%)
Leki przeciwplatekcyjne (poza aspiryną)		958* (16%)
Antykoagulanty		2874* (48%)
Statyny	2042 (68,1%)	2089 (69,8%)
Glikozydy nasercowe	293 (9,8%)	263 (8,8%)

† na podstawie informacji zawartych w publikacji *Anker 2021*; dane dotyczące wyjściowej farmakoterapii, dodatkowo uzupełniono informacjami zaczerpniętymi z publikacji *Anker 2020*;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Grupy porównywane w badaniu były wyjściowo zbliżone pod względem wszystkich analizowanych charakterystyk demograficznych i klinicznych, jak również wyjściowo stosowanej farmakoterapii niewydolności serca i współistniejących chorób układu krążenia.

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

Interwencję ocenianą w badaniu *EMPEROR-Preserved* stanowiła doustna terapia empagliflozyną, stosowaną jako leczenie dodane (ang. *add-on*) do optymalnego leczenia standardowego, stosowanego u danego pacjenta przed kwalifikacją do badania i kontynuowanego na każdym etapie badania. Pacjenci w grupie EMPA+SoC przyjmowali empagliflozynę w dawce 10 mg lub placebo ją imitujące, doustnie, w postaci jednej tabletki dziennie.

Jak opisano w rozdz. 5.2.2, niezależnie od przypisanej grupy pacjenci włączeni do badania *EMPEROR-Preserved* stosowali standardową farmakoterapię chorób układu krążenia, obejmującą najczęściej leki moczopędne (86%) i beta-blokery (86%), a w dalszej kolejności – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi; 40%) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB; 39%) oraz antagonistów aldosteronu (MRA; 37%) i blokery kanału wapniowego (30%). Ponadto w próbie badania znaczącą część stanowili chorzy przyjmujący aspirynę (42%) lub inne leki przeciwplatekcyjne (16%), a także antykoagulanty (48%). Większość zakwalifikowanych chorych (69%) przyjmowała statyny.

Badanie było prowadzone w schemacie *event-driven*, a leczenie pacjentów trwało do momentu wystąpienia w badaniu określonej wcześniej liczby zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego. Ostatecznie mediana czasu obserwacji wyniosła 26,2 mies. (IQR: 18,1; 33,1). Po ukończeniu leczenia w badaniu pacjentów obserwowano przez dodatkowe 30 dni, w trakcie których chorzy w obu grupach stosowali już wyłącznie SoC.

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



W tabeli poniżej przedstawiono przebieg badania *EMPEROR-Preserved*, z uwzględnieniem charakterystyki badanego leczenia.

Tabela 13. Przebieg badania i charakterystyka interwencji stosowanej w badaniu *EMPEROR-Preserved*.

Faza badania	Czas trwania	Interwencja	
		EMPA+SoC	Placebo+SoC
Wizyta skryningowa	-		
Faza wstępna	1-3 tygodni pomiędzy wizytą skryningową a randomizacją	Optymalne leczenie standardowe (SoC) <sup>^</sup>	
Wizyta randomizacyjna	-		
Faza leczenia, zakończona „wizytą końcową”	Zróżnicowany pomiędzy pacjentami – do dnia zakończenia badania <sup>†</sup>	SoC + empagliflozyna 10 mg (1 tabletkę dziennie)	SoC + placebo imitujące empagliflozynę (1 tabletkę dziennie)
Faza obserwacji po zakończeniu leczenia	30 dni po zakończeniu leczenia	SoC	

<sup>†</sup> badanie było prowadzone w schemacie *event-driven* – leczenie każdego pacjenta trwało od dnia randomizacji do dnia zakończenia całego badania, czyli po wystąpieniu określonej wcześniej liczby zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego;

<sup>^</sup> w protokole do badania zaznaczono, że pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią opiekę medyczną, określoną przez lekarza i ukierunkowaną na wszystkie schorzenia sercowo-naczyniowe, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi (lokalnymi lub regionalnymi dotyczącymi pierwotnej lub wtórnej profilaktyki sercowo-naczyniowej), która może być w dolnym momencie dostosowywana i optymalizowana w celu utrzymania lub osiągnięcia wystarczającego poziomu kontroli hemodynamicznej, a w publikacji *Anker 2020* dodatkowo podano, że chorzy otrzymywali EMPA lub placebo jako terapię dodaną do opieki standardowej, która w większości zależy od sposobu leczenia chorób współistniejących (w tym choroby wieńcowej i nadciśnienia), wybieranego przez lekarza prowadzącego.

## 5.4 Skuteczność kliniczna

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

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

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

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

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wszystkie punkty końcowe raportowane w publikacjach z badania *EMPEROR-Preserved* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Punkty końcowe raportowane w publikacjach z badania *EMPEROR-Preserved*.

Punkty końcowe raportowane w publikacjach z badania <i>EMPEROR-Preserved</i>
Punkty końcowe uwzględnione w AKL
Pierwszorzędowe punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kwalifikowanego (ang. <i>adjudicated</i>) zgonu z przyczyny CV lub kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF</li> </ul>
Drugorzędowe punkty końcowe, uwzględnione w hierarchii testów statystycznych
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF</li> <li>▪ Zmiana szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR)</li> </ul>
Inne predefiniowane punkty końcowe, nie uwzględnione w hierarchii testów statystycznych
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF [składowa 1-rzędowego punktu końcowego]</li> <li>▪ Czas do zgonu z przyczyny CV [składowa 1-rzędowego punktu końcowego]</li> <li>▪ Pogorszenie czynności nerek – złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako czas do pierwszego wystąpienia (1) przewlekłej dializoterapii; (2) przeszczepu nerki; (3) trwałego zmniejszenia eGFR, o <math>\geq 40\%</math>; lub (4) trwałego spadku eGFR do wartości <math>&lt; 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub do <math>&lt; 10</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; dializoterapię uważano za „przewlekłą” przy częstotliwości dializ <math>\geq 2</math> tygodniowo przez <math>\geq 90</math> dni; szacowana redukcja w GFR była uznawana za trwałą na podstawie <math>\geq 2</math> kolejnych pomiarów przeprowadzonych w okresie obserwacji w laboratorium centralnym, w odstępie <math>\geq 30</math> dni</li> <li>▪ Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę</li> <li>▪ Czas do zgonu bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)</li> <li>▪ Zmiana w kwestionariuszu KCCQ w wyniku klinicznym (KCCQ-CSS; objawy HF i ograniczenia funkcjonowania fizycznego) względem wartości wyjściowej w 52. tygodniu</li> <li>▪ Czas do wystąpienia cukrzycy (zdefiniowanej jako stężenie HbA1c <math>\geq 6,5\%</math> lub zgodnie z diagnozą badacza) u pacjentów z rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego (brak cukrzycy w wywiadzie, brak wcześniejszego wystąpienia stężenia HbA1c <math>\geq 6,5\%</math> oraz stężenia HbA1c przed rozpoczęciem leczenia w badaniu <math>\geq 5,7\%</math> i <math>&lt; 6,5\%</math>)</li> </ul>
Inne punkty końcowe raportowane w zidentyfikowanych publikacjach
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgodnie z kryteriami Hicksa</li> <li>▪ Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, z wyłączeniem śmierci o nieustalonej przyczynie (<i>undetermined death</i>) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca</li> <li>▪ Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, z wyłączeniem śmierci o nieustalonej przyczynie (<i>undetermined death</i>) lub pogorszenie niewydolności serca, które definiowano jako hospitalizację z powodu HF (kryteria Hicksa) lub pilna wizyta z powodu HF wymagające leczenia dożylnego</li> <li>▪ Rozszerzony 1-rzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako czas do intensyfikacji ambulatoryjnego leczenia diuretycznego, pilnej pomocy medycznej lub wizyty na SOR, które wymagają podania dożylnego leczenia diuretycznego, zgonu z przyczyny CV lub hospitalizacji z powodu HF</li> <li>▪ Pogorszenie HF</li> <li>▪ Zgon z przyczyny CV, z wyłączeniem śmierci o nieustalonej przyczynie (<i>undetermined death</i>)</li> <li>▪ Zgon z przyczyny CV (poszczególne rodzaje)</li> <li>▪ Zgon z przyczyny innej niż CV (poszczególne rodzaje)</li> <li>▪ Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja bez względu na przyczynę</li> <li>▪ Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z przyczyny CV</li> <li>▪ Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z powodu HF</li> <li>▪ Czas do pierwszej hospitalizacji z przyczyny CV</li> </ul>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $> 40\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### Punkty końcowe raportowane w publikacjach z badania *EMPEROR-Preserved*

- Czas do pierwszej hospitalizacji bez względu na przyczynę
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę
- Całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnego leków moczopędnych
- Całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+"
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji z przyczyny CV
- Czas do pierwszej, zarejestrowanej przez badacza hospitalizacji z powodu HF
- Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+" lub interwencji mechanicznej lub chirurgicznej
- Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+" lub interwencji mechanicznej
- Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF wymagającej leczenia na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej opieki medycznej
- Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF, wymagających opieki na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej opieki medycznej
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF
- Czas trwania hospitalizacji związanej z HF
- Czas do pierwszej wizyty na izbie przyjęć lub SOR z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego
- Czas do pierwszej kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego
- Czas do zgonu CV, kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) wizyt na izbie przyjęć lub SOR z powodu pogorszenia HF
- Czas do pierwszej wizyty w ramach badania, w trakcie której zgłoszono intensyfikację leczenia diuretykami
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) wizyt w ramach badania, w trakcie których zgłoszono okresową intensyfikację leczenia diuretykami
- Kwalifikowane hospitalizacje z powodu HF – pacjenci hospitalizowani 1-krotnie
- Kwalifikowane hospitalizacje z powodu HF – pacjenci hospitalizowani 2-krotnie
- Kwalifikowane hospitalizacje z powodu HF – pacjenci hospitalizowani 3-krotnie
- Liczba hospitalizacji (pierwsze i kolejne) wymagających wyłącznie podania leków moczopędnych p.o. lub i.v.
- Liczba hospitalizacji (pierwsze i kolejne) wymagających zastosowania leków rozszerzających naczynia krwionośne
- Liczba hospitalizacji (pierwsze i kolejne) wymagających podania wazopresorów i.v. lub leków o działaniu inotropowo „+”
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu HF wymagającej leczenia i.v. – pacjenci, którzy wymagali wizyty na SOR lub izbie przyjęć 1-krotnie
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu HF wymagającej leczenia i.v. – pacjenci, którzy wymagali wizyty na SOR lub izbie przyjęć 2-krotnie
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu HF wymagającej leczenia i.v. – pacjenci, którzy wymagali wizyty na SOR lub izbie przyjęć 3-krotnie
- Liczba pacjentów, u których zintensyfikowano leczenie diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Całkowita liczba wizyt w ramach badania, podczas których zgłoszono intensyfikację leczenia diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Liczba pacjentów, u których ograniczono leczenie diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Całkowita liczba wizyt w ramach badania, podczas których zgłoszono ograniczenie leczenia diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Nasilenie objawów niewydolności serca w klasie NYHA
- Pogorszenie czynności nerek – złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR,  $\geq 50\%$  lub do  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  u pacjentów z wyjściową wartością eGFR  $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  lub do  $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  u pacjentów z wyjściową wartością eGFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  albo zgon z powodu schorzeń nerkowych

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $> 40\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

#### Punkty końcowe raportowane w publikacjach z badania *EMPEROR-Preserved*

- Schyłkowa choroba nerek – składowa pogorszenia czynności nerek
- Głęboki lub trwały ubytek eGFR niespełniający kryteriów schyłkowej choroby nerek – składowa pogorszenia czynności nerek
- Jakość życia i objawy choroby:
  - Istotna klinicznie poprawa ( $\geq 5$ , 10 i 15 pkt) w KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS w 12, 32 i 52 tyg.
  - Istotne klinicznie pogorszenie ( $\geq 5$  pkt) w KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS w 12, 32 i 52 tyg.
  - Zmiana w KCCQ-CSS względem wartości wyjściowej w 12, 32 i 52 tyg.
  - Zmiana w KCCQ-TSS względem wartości wyjściowej w 12, 32 i 52 tyg.
  - Zmiana w KCCQ-OSS względem wartości wyjściowej w 12, 32 i 52 tyg.
  - Zmiany w subdomenach KCCQ względem wartości wyjściowej w 12, 32 i 52 tyg.

#### Inne surogatowe punkty końcowe raportowane w zidentyfikowanych publikacjach

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

Wyniki ekstrahowane do analizy własnej pochodzą z publikacji: *Anker 2021* (główna publikacja z badania: wyniki oceny wszystkich predefiniowanych protokołem punktów końcowych w populacji ITT, w tym wpływu stosowania empagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe, zgony i czynność nerek oraz ocena I-rzędowego punktu końcowego w predefiniowanych podgrupach), *Packer 2021a* (wpływ na hospitalizacje i wizyty związane z HF; analiza podgrup dla całkowitej liczby hospitalizacji związanych z HF), *Butler 2022a* (wpływ na QoL/PROs), *Böhm 2022* (wyniki w podgrupach według wieku) oraz *Packer 2021c* (pogłębiona ocena wpływu na czynność nerek). Ponadto przedstawiono także wnioski z publikacji prezentujących poszerzone (o inne lub inaczej zdefiniowane punkty końcowe: *Anker 2022*, *Packer 2021b*) lub dodatkowe analizy podgrup, tj. względem obecności cukrzycy (*Filippatos 2022*), wyjściowego stosowania leków z grupy MRA (*Ferreira 2022a*), stężenia NT-proBNP i hs-cTnT (*Januzzi 2022*) i wyjściowego ryzyka zdarzeń CV (*Pocock 2022*). Część dodatkowych wyników zestawiono tabelarycznie w rozdziale umieszczonym w załączniku do niniejszej analizy (z publikacji *Böhm 2022*, *Filippatos 2022* i *Januzzi 2022*). Analizy w wyróżnionych podgrupach generalnie wykazały spójny efekt terapeutyczny empagliflozyny.

Wyniki istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) zaznaczano w tabelach pogrubioną czcionką.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 5.4.1 Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (CVD/HHF) – pierwszorzędowy punkt końcowy

Ocena wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca była głównym celem badania *EMPEROR-Preserved* (pierwszorzędowy punkt końcowy). Wyniki oceny I-rzędowego, złożonego punktu końcowego oraz jego składowych (na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Anker 2021*) przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo zamieszczono w niej także dane z publikacji *Anker 2022*, przedstawiające ocenę ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w ramach definicji różniących się od analizy pierwszorzędowego punktu końcowego z badania *EMPEROR-Preserved* (w tym według definicji z badania *DELIVER*), a także rozszerzoną definicję I-rzędowego punktu końcowego zaprezentowaną w publikacji *Ferreira 2022a*.

Tabela 15. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (*Anker 2021*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)		placebo+SoC (N = 2991)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
<b>Złożony punkt końcowy</b>					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> Zgon z przyczyny CV lub hospitalizacja z powodu HF	415 (13,8%)	6,9	511 (17,1%)	8,7	<b>0,79 (0,69; 0,90), p &lt; 0,001<sup>+</sup>; p = 0,0003<sup>++</sup> NNT = 31 (20; 69)</b>
Zgon z przyczyny CV lub hospitalizacja z powodu HF <sup>1++</sup>	394 (13,1%)	6,5	485 (16,2%)	8,2	<b>0,79 (0,69; 0,90), p = 0,0005</b>
Zgon z przyczyny CV <sup>2</sup> lub hospitalizacja z powodu HF <sup>1++</sup>	369 (12,3%)	6,1	461 (15,4%)	7,8	<b>0,78 (0,68; 0,89), p = 0,0003</b>
Zgon z przyczyny CV <sup>2</sup> lub pogorszenie HF <sup>3^++</sup>	394 (13,1%)	6,5	502 (16,8%)	8,5	<b>0,76 (0,67; 0,87), p &lt; 0,0001</b>
Rozszerzony I-rzędowy punkt końcowy <sup>4</sup>	772 (25,8%)	13,98	946 (31,6%)	18,04	<b>0,77 (0,70; 0,85)<sup>#</sup></b>
<b>Składowe złożonego punktu końcowego</b>					
Hospitalizacja z powodu HF (pierwsza)	259 (8,6%)	4,3	352 (11,8%)	6,0	<b>0,71 (0,60; 0,83)</b>
Zgon z przyczyny CV	219 (7,3%)	3,41 <sup>^^</sup>	244 (8,2%)	3,81 <sup>^^</sup>	0,91 (0,76; 1,09), p = 0,295 <sup>++</sup>
Zgon z przyczyny CV <sup>2^++</sup>	186 (6,2%)	bd.	213 (7,1%)	bd.	0,88 (0,73; 1,07), p = 0,214

1 zgodnie z kryteriami Hicksa;

2 z wyłączeniem śmierci o nieustalonej przyczynie (*undetermined death*);

- 3 pogorszenie zdefiniowano jako hospitalizację z powodu HF (kryteria Hicksa) lub pilna wizyta z powodu HF wymagające leczenia dożylnego;
- 4 dane z publikacji *Ferreira 2022a*; definicja: czas do intensyfikacji ambulatoryjnego leczenia diuretycznego, pilnej pomocy medycznej lub wizyty na SOR, które wymagają podania dożylną terapii diuretycznej, zgonu z przyczyny CV lub hospitalizacji z powodu HF;
- # w publikacji *Ferreira 2022a* podano dodatkowo, że w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC dla pacjentów niestosujących leków z grupy MRA liczba pierwszej hospitalizacji (%) z powodu HF i częstość na 100 pacjento-lat wyniosła odpowiednio 455/1878 (24,2%) i 12,9 oraz 589/1866 (31,6%) i 17,8, a HR = 0,73 (95% CI: 0,64; 0,82), a w grupie chorych stosujących takie leki odpowiednio 317/1119 (28,3%) i 15,8 oraz 357/1125 (31,7%) i 18,4, a HR = 0,85 (95% CI: 0,73; 0,99); p dla interakcji wyniosło 0,12;
- ^ zgodnie z definicją zastosowaną w próbie *DELIVER*;
- ^^ dane z publikacji *Ferreira 2022a*;
- † analiza w modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a, z dopasowaniem (korektą) pod względem: wieku, płci, regionu geograficznego, statusu rozpoznania cukrzycy, LVEF i eGFR; zakładany poziom istotności statystycznej alfa = 0,0497;
- †† dane z publikacji *Anker 2022*.

W badaniu *EMPEROR-Preserved*, w okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca, leczenie empagliflozyną dodane do SoC związane było z istotnym statystycznie ( $p = 0,0003$ ) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego tego badania, tj. hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, o 21% względem placebo dodanego do SoC; 13,8% vs 17,1%; HR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90). Wartość NNT wskazuje, że zastosowanie empagliflozyny zamiast placebo u 31 pacjentów (95% CI: 20; 69) w okresie przeciętnie 26,2 miesiąca pozwala na uniknięcie jednego dodatkowego przypadku hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny CV. Podobne wyniki uzyskano w publikacji *Anker 2022* dla nieco odmiennych definicji głównego punktu końcowego, w tym definicji z badania *DELIVER* (szczegółowe informacje podano w tabeli wyżej). Tak samo, istotnie mniejsze było ryzyko wystąpienia rozszerzonego I-rzędowego punktu końcowego, który zdefiniowano jako czas do intensyfikacji ambulatoryjnego leczenia diuretycznego, pilnej pomocy medycznej lub wizyty na SOR, które wymagają podania dożylną terapii diuretycznej, zgonu z przyczyny CV lub hospitalizacji z powodu HF, HR = 0,77 (95% CI: 0,70; 0,85) – znamienne były również HR odnotowane dla tego punktu końcowego w podgrupach pacjentów niestosujących leków z grupy MRA, jak i otrzymujących taką terapię.

Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do obu składowych opisanego, złożonego I-rzędowego punktu końcowego – zmniejszenie częstości w grupie EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC obserwowano zarówno w zakresie hospitalizacji z powodu HF, jak i zgonów z przyczyny CV. Niemniej korzystny wpływ leczenia empagliflozyną był silniej zaznaczony w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu HF – redukcja ryzyka znamienne, o 29% względem placebo+SoC; 8,6% vs 11,8%; HR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,83). Redukcja ryzyka zgonu z przyczyny CV (o 9%) w grupie EMPA+SoC vs placebo+SoC nie była statystycznie istotna; 7,3% vs 8,2%; HR = 0,91 (95% CI: 0,76; 1,09), niemniej zgonów CV wystąpiło mniej niż hospitalizacji, co ogranicza moc statystycznego potwierdzenia tej różnicy. Podobne wyniki odnotowane także dla definicji zgonu z przyczyny CV, którą zastosowano w badaniu *DELIVER*, HR = 0,88 (95% CI: 0,73; 1,07).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



### 5.4.1.1 CVD/HHF – analiza w podgrupach

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

Tabela 16. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Anker 2021).

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)
Ogółem	415/2997 (13,8%)	511/2991 (17,1%)	<b>0,79 (0,69; 0,90)</b>
<b>Obecność cukrzycy wyjściowo</b>			
Tak <sup>#</sup>	239/1466 (16,3%) [8,3] <sup>§§</sup>	291/1472 (19,8%) [10,25] <sup>§§</sup>	<b>0,79 (0,67; 0,94)</b>
Nie <sup>#</sup>	176/1531 (11,5%) [5,56] <sup>§§</sup>	220/1519 (14,5%) [7,21] <sup>§§</sup>	<b>0,78 (0,64; 0,95)</b>
<b>Wyjściowa wartość LVEF</b>			
< 50%	145/995 (14,6%) [7,2 <sup>§</sup> ] <sup>§§</sup>	193/988 (19,5%) [10,0 <sup>§</sup> ] <sup>§§</sup>	<b>0,71 (0,57; 0,88)</b>
≥ 50% <sup>§</sup>	270/2002 (13,5%*) [6,7] <sup>§§</sup>	318/2003 (15,9%*) [8,0] <sup>§§</sup>	<b>0,83 (0,71; 0,98)</b>
≥ 50% do < 60%	138/1028 (13,4%)	173/1030 (16,8%)	<b>0,80 (0,64; 0,99)</b>
≥ 60%	132/974 (13,6%)	145/973 (14,9%)	0,87 (0,69; 1,10)
≥ 45% do < 55% <sup>###†</sup>	159/1111 (14,3%*)	215/1149 (18,7%*)	<b>0,74 (0,61; 0,91)</b>
≥ 55% do < 65% <sup>###†</sup>	134/1071 (12,5%*)	161/1021 (15,8%*)	<b>0,78 (0,62; 0,97)</b>
≥ 65% <sup>###†</sup>	60/428 (14,0%*)	60/437 (13,7%*)	0,98 (0,68; 1,40)
<b>Wiek</b>			
< 70 r.ż.	134/1066 (12,6%)	152/1084 (14%)	0,88 (0,70; 1,11)
≥ 70 r.ż.	281/1931 (14,6%)	359/1907 (18,8%)	<b>0,75 (0,64; 0,87)</b>
≥ 80 r.ż. <sup>^</sup>	bd.; 8,01 (95% CI: 6,50; 9,69) <sup>**</sup>	bd.; 11,00 (95% CI: 9,27; 12,87) <sup>**</sup>	<b>0,73 (0,57; 0,95)</b>
75-79 r.ż. <sup>^</sup>	bd.; 7,0 (95% CI: 5,67; 8,49) <sup>**</sup>	bd.; 9,51 (95% CI: 7,83; 11,34) <sup>**</sup>	<b>0,72 (0,55; 0,95)</b>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)
65-74 r.ż. <sup>^</sup>	bd.; 6,67 (95% CI: 5,65; 7,77)**	bd.; 7,80 (95% CI: 6,67; 9,01)**	0,86 (0,69; 1,07)
< 65 r.ż. <sup>^</sup>	bd.; 5,91 (95% CI: 4,61; 7,36)**	bd.; 6,96 (95% CI: 5,56; 8,51)**	0,83 (0,61; 1,14)
<b>Płeć<sup>^^^</sup></b>			
Mężczyźni	253/1659 (15,3%) [7,59] <sup>\$\$</sup>	297/1653 (18%) [9,15] <sup>\$\$</sup>	<b>0,81 (0,69; 0,96)</b>
Kobiety	162/1338 (12,1%) [5,97] <sup>\$\$</sup>	214/1338 (16%) [8,09] <sup>\$\$</sup>	<b>0,75 (0,61; 0,92)</b>
<b>Rasa</b>			
Biała	310/2286 (13,6%)	370/2256 (16,4%)	<b>0,81 (0,69; 0,94)</b>
Czarna	24/133 (18,0%)	28/125 (22,4%)	0,73 (0,42; 1,25)
Azjatycka	54/413 (13,1%)	77/411 (18,7%)	<b>0,65 (0,46; 0,92)</b>
Inna	27/164 (16,5%)	36/198 (18,2%)	0,95 (0,58; 1,57)
<b>Region<sup>†</sup></b>			
Ameryka Północna	64/360 (17,8%)	83/359 (23,1%)	0,72 (0,52; 1,00)
Ameryka Łacińska	105/758 (13,9%)	120/757 (15,9%)	0,87 (0,67; 1,13)
Europa	165/1346 (12,3%)	202/1343 (15%)	<b>0,80 (0,65; 0,98)</b>
Azja	45/343 (13,1%)	69/343 (20,1%)	<b>0,59 (0,41; 0,86)</b>
Inne	36/190 (18,9%)	37/189 (19,6%)	1,02 (0,64; 1,61)
<b>Wyjściowe BMI<sup>@</sup></b>			
< 30	223/1654 (13,5%)	292/1642 (17,8%)	<b>0,74 (0,62; 0,88)</b>
≥ 30	192/1343 (14,3%)	219/1349 (16,2%)	0,85 (0,70; 1,03)
<b>Wyjściowa wartość eGFR (CKD-EPI)</b>			
≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	152/1493 (10,2%)	189/1505 (12,6%)	0,81 (0,65; 1,00)
< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	263/1504 (17,5%)	321/1484 (21,6%)	<b>0,78 (0,66; 0,91)</b>
<b>Wyjściowa wartość SBP</b>			
< mediany	200/1496 (13,4%)	249/1474 (16,9%)	<b>0,76 (0,63; 0,91)</b>
≥ medianie	215/1501 (14,3%)	262/1517 (17,3%)	<b>0,82 (0,68; 0,98)</b>
<110 mmHg (Nicholls 2022)	n = 455		p dla trendu: 0,42
110-129 mmHg (Nicholls 2022)	n = 2415		
>130 mmHg (Nicholls 2022)	n = 3118		
<b>Stwierdzone w przeszłości migotanie lub trzepotanie przedsionków</b>			
Nie	170/1417 (12,0%)	219/1427 (15,3%)	<b>0,78 (0,64; 0,95)</b>
Tak	244/1576 (15,5%)	292/1559 (18,7%)	<b>0,78 (0,66; 0,93)</b>
<b>Hospitalizacja z powodu HF w okresie ≤ 12 miesięcy</b>			

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)
Nie	258/2298 (11,2%)	319/2321 (13,7%)	<b>0,81 (0,68; 0,95)</b>
Tak	157/699 (22,5%)	192/670 (28,7%)	<b>0,73 (0,59; 0,90)</b>
<b>Wyjściowa klasa NYHA</b>			
II	275/2435 (11,3%)	361/2452 (14,7%)	<b>0,75 (0,64; 0,87)</b>
III lub IV	140/562 (24,9%)	150/539 (27,8%)	0,86 (0,68; 1,09)
<b>Wyjściowe stężenie NT-proBNP (szacowane odrębnie dla pacjentów z/bez migotania lub trzepotania przedsionków)</b>			
< mediany	126/1477 (8,5%)	168/1508 (11,1%)	<b>0,76 (0,61; 0,96)</b>
≥ medianie	288/1516 (19,0%)	341/1476 (23,1%)	<b>0,78 (0,67; 0,91)</b>
< 499 ng/l***	44/747 (5,9%) [2,8] <sup>\$\$</sup>	54/749 (7,2%) [3,4] <sup>\$\$</sup>	0,83 (0,55; 1,23)
≥ 499- < 974 ng/l***	80/719 (11,1%) [5,4] <sup>\$\$</sup>	107/776 (13,8%) [6,9] <sup>\$\$</sup>	0,80 (0,60; 1,07)
≥ 974- < 1731 ng/l***	105/777 (13,5%) [6,5] <sup>\$\$</sup>	149/721 (20,7%) [10,6] <sup>\$\$</sup>	<b>0,62 (0,48; 0,79)</b>
≥ 1731 ng/l***	186/754 (24,7%) [13,6] <sup>\$\$</sup>	199/743 (26,8%) [15,0] <sup>\$\$</sup>	0,87 (0,71; 1,06)
<b>Etiologia HF†</b>			
Niedokrwienna	157/1079 (14,6%)	177/1038 (17,1%)	0,85 (0,69; 1,06)
Inna	258/1917 (13,5%)	334/1953 (17,1%)	<b>0,75 (0,64; 0,89)</b>
<b>Wyjściowe stężenie kwasu moczowego (według tercylów – T)</b>			
< T1	96/963 (10,0%)	147/975 (15,1%)	<b>0,65 (0,50; 0,84)</b>
≥ T1 do < T2	130/1032 (12,6%)	132/966 (13,7%)	0,92 (0,72; 1,17)
≥ T2	184/970 (19,0%)	226/1018 (22,2%)	<b>0,81 (0,67; 0,98)</b>
<b>Wyjściowe stosowanie leków z grupy ACEi, ARB lub ARNi</b>			
Nie	90/569 (15,8%)	121/587 (20,6%)	<b>0,75 (0,57; 0,99)</b>
Tak	325/2428 (13,4%)	390/2404 (16,2%)	<b>0,80 (0,69; 0,93)</b>
<b>Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA</b>			
Nie^^	233/1878 (12,4%) [6,05] <sup>\$\$</sup>	306/1866 (16,4%) [8,23] <sup>\$\$</sup>	<b>0,73 (0,62; 0,87)</b>
Tak^^	182/1119 (16,3%) [8,29] <sup>\$\$</sup>	205/1125 (18,2%) [9,44] <sup>\$\$</sup>	0,87 (0,71; 1,06)
<b>Ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych††</b>			
Niskie ( <i>bottom</i> )	49/1004 (4,9%*)	62/992 (6,3%*)	0,78 (0,54; 1,13)
Umiarkowane ( <i>middle</i> )	88/975 (9,0%*)	128/1021 (12,5%*)	<b>0,70 (0,53; 0,92)</b>
Wysokie ( <i>top</i> )	278/1018 (27,3%*)	321/978 (32,8%*)	<b>0,79 (0,68; 0,93)</b>
<b>Obecność CKD: eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub ACR (stosunek albumina/kreatynina) &gt;300 mg/g<sup>@@</sup></b>			
Tak	bd.	bd.	<b>0,80 (0,69; 0,94)</b>
Nie	bd.	bd.	<b>0,75 (0,60; 0,95)</b>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)
<b>Wyjściowe stosowanie insuliny<sup>@@@</sup></b>			
Tak	99/434 (22,8%) [11,87]	113/427 (26,5%) [14,17]	0,79 (0,60; 1,04)
Nie	140/1032 (13,8%) [5,84]	178/1045 (17,0%) [8,72]	<b>0,78 (0,63; 0,97)</b>
<b>Wyjściowe stosowanie leków diuretycznych (wg dawki równoważnej furosemidu) <sup>†††</sup></b>			
Brak	42/590 (7,1%*) [3,5 <sup>§§</sup> ]	60/589 (10,2%*) [5,0 <sup>§§</sup> ]	0,72 (0,48; 1,06)
<40 mg	111/1018 (10,9%*) [5,3 <sup>§§</sup> ]	130/1021 (12,7%*) [6,2 <sup>§§</sup> ]	0,83 (0,64; 1,07)
40 mg	141/841 (16,8%*) [8,4 <sup>§§</sup> ]	175/859 (20,4%*) [10,6 <sup>§§</sup> ]	<b>0,80 (0,64; 0,99)</b>
>40 mg	114/460 (24,8%*) [13,4 <sup>§§</sup> ]	129/437 (29,5%*) [16,6 <sup>§§</sup> ]	<b>0,77 (0,60; 0,99)</b>
Bez względu na dawkę	373/2407 (15,5%*) [7,7 <sup>§§</sup> ]	451/2402 (18,8%*) [9,6 <sup>§§</sup> ]	<b>0,79 (0,69; 0,91)</b>

\* obliczono na podstawie innych danych dostępnych w publikacji;

\*\* częstość/100 pacjento-lat (95% CI);

\*\*\* dodatkowo z publikacji *Januzzi 2022* w załączniku zaprezentowano także dane z podziałem na wyjściowe stężenie hs-cTnT – wyniki te były zgodne z analizą w populacji ITT;

§ dane z doniesienia konferencyjnego *Yousef 2022*; p dla interakcji odnośnie do podgrup LVEF < 50% i LVEF ≥ 50% wyniosło 0,27;

§§ częstość/100 pacjento-lat;

# dodatkowo z publikacji *Filippatos 2022* w załączniku zaprezentowano także dane z podziałem chorych na normoglikemię, stan przedcukrzycowy i cukrzycę – wyniki te były zgodne z analizą w populacji ITT; w publikacji tej podano, że p dla interakcji odnośnie do podgrup z cukrzycą i bez wyniosło 0,92;

## dane z publikacji *Butler 2022b* – zaprezentowano jedynie dane, które odnoszą się do pacjentów z badania *EMPEROR-Preserved*; efekt był podobny dla kobiet i mężczyzn;

^ dane z publikacji *Böhm 2022*; p dla trendu wyniosło 0,33; z uwagi na brak danych o liczebności grup na wykresie poniżej przyjęto dla prezentacji odsetki wynoszące 50%;

^^ w publikacji *Ferreira 2022a* podano, że p dla interakcji wyniosło 0,22;

^^^ w publikacji *Butler 2022c* podano, że p dla interakcji wyniosło 0,536; ponadto w publikacji poddano również ocenę podgrup wyróżnionych jednocześnie pod względem płci oraz wyjściowej wartości LVEF – nie odnotowano istotnych interakcji takich podgrup z efektem empagliflozyny, p = 0,698;

† podgrupy zdefiniowane *post-hoc*;

†† dane z publikacji *Pocock 2022*; p dla trendu wyniosło 0,679;

††† dane z doniesienia *Butler 2022d*, p dla interakcji wyniosło 0,99;

® w doniesieniu *Nicholls 2022a* zaznaczono ponadto, że nie odnotowano istotnej interakcji pomiędzy wartością BMI a efektem empagliflozyny, zarówno w analizie kategorii (BMI <25, 25-30, 30-35 oraz ≥35 kg/m<sup>2</sup>), p = 0,07, jak również, gdy wartość BMI była traktowana jako zmienna ciągła (p = 0,22);

@@ dane z doniesienia *Wanner 2022*, p dla interakcji p = 0,67;

@@@ dane z doniesienia *Butler 2022e*, p dla interakcji p = 0,9353.

Korzystny efekt dodania empagliflozyny do SoC, w postaci redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny CV był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z, jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, bez względu na wiek, BMI, klasę NYHA i etiologię HF (niedokrwinną lub inną), a także z poszczególnymi kategoriami ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zastosowanie empagliflozyny prowadziło do redukcji ryzyka I-rzędowego punktu końcowego zarówno u chorych, u których stosowano jednocześnie leki z grup ACEi/ARB lub ARNi (HR = 0,80 [95% CI: 0,69; 0,93]), jak również u pacjentów niestosujących tego typu farmakoterapii w ramach SoC (HR = 0,75 [95% CI: 0,57; 0,99]). Dodatkowo w publikacji *Böhm 2022* wykazano, że EMPA+SoC

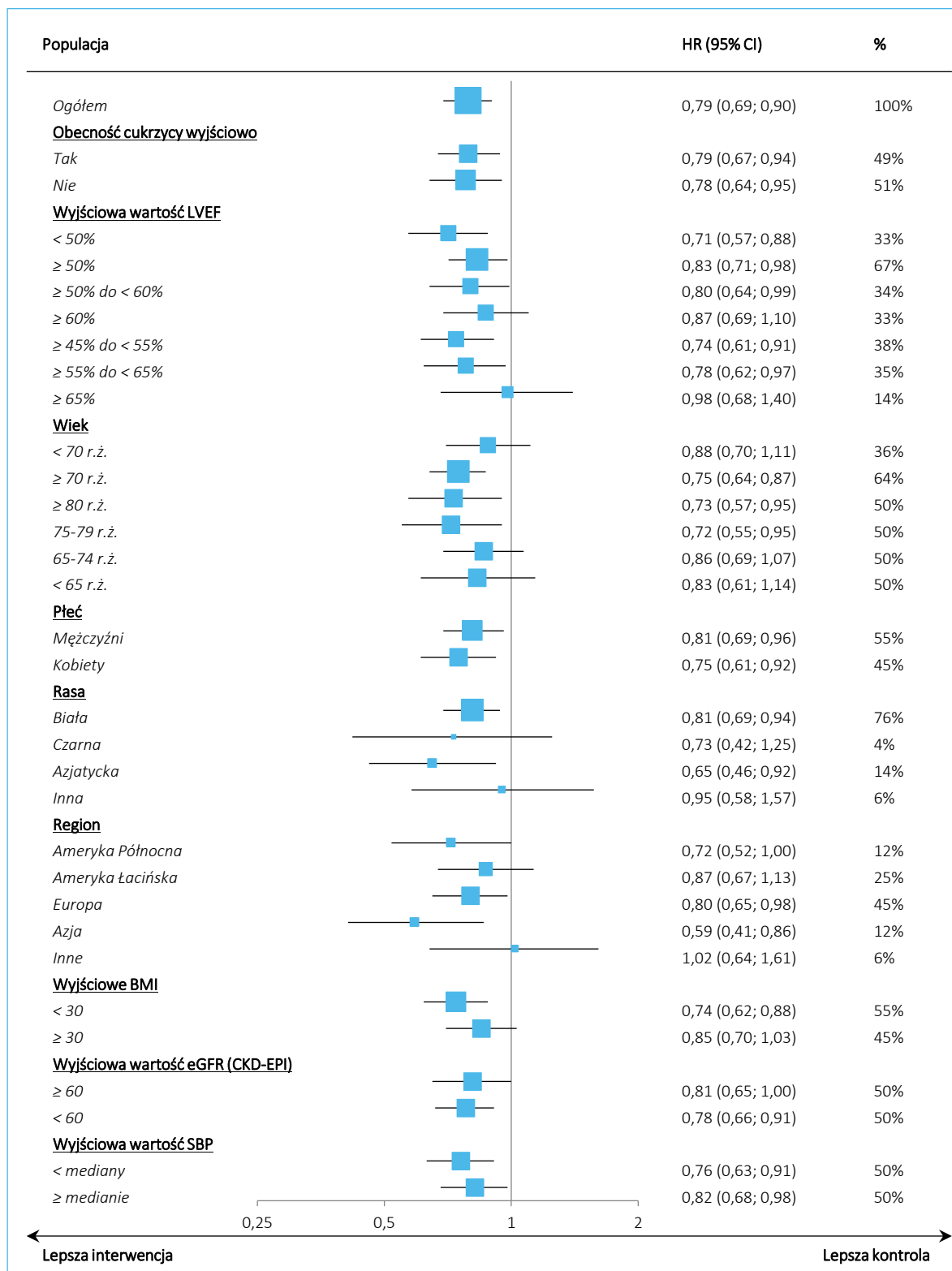
Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

zmniejsza ryzyko wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego w całym analizowanym spektrum wiekowym i zaznaczono, że podeszły wiek nie wiąże się ze zmniejszoną skutecznością (szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli opisującej wyniki publikacji *Böhm 2022*, zamieszczonej w załączniku). Natomiast wśród chorych z wyższą frakcją wyrzutową ( $\geq 60\%$ ) różnice między grupami, choć wskazujące na korzyść empagliflozyny nie przekroczyły znamienności statystycznej, niemniej ostatnio przeprowadzona metaanaliza skuteczności flozyn (empagliflozyny i dapagliflozyny) w różnie zdefiniowanych podgrupach potwierdziła skuteczność tych leków bez względu na wielkość frakcji (*Vaduganathan 2022*).

Wyniki analizy w podgrupach zaprezentowano również na wykresie.

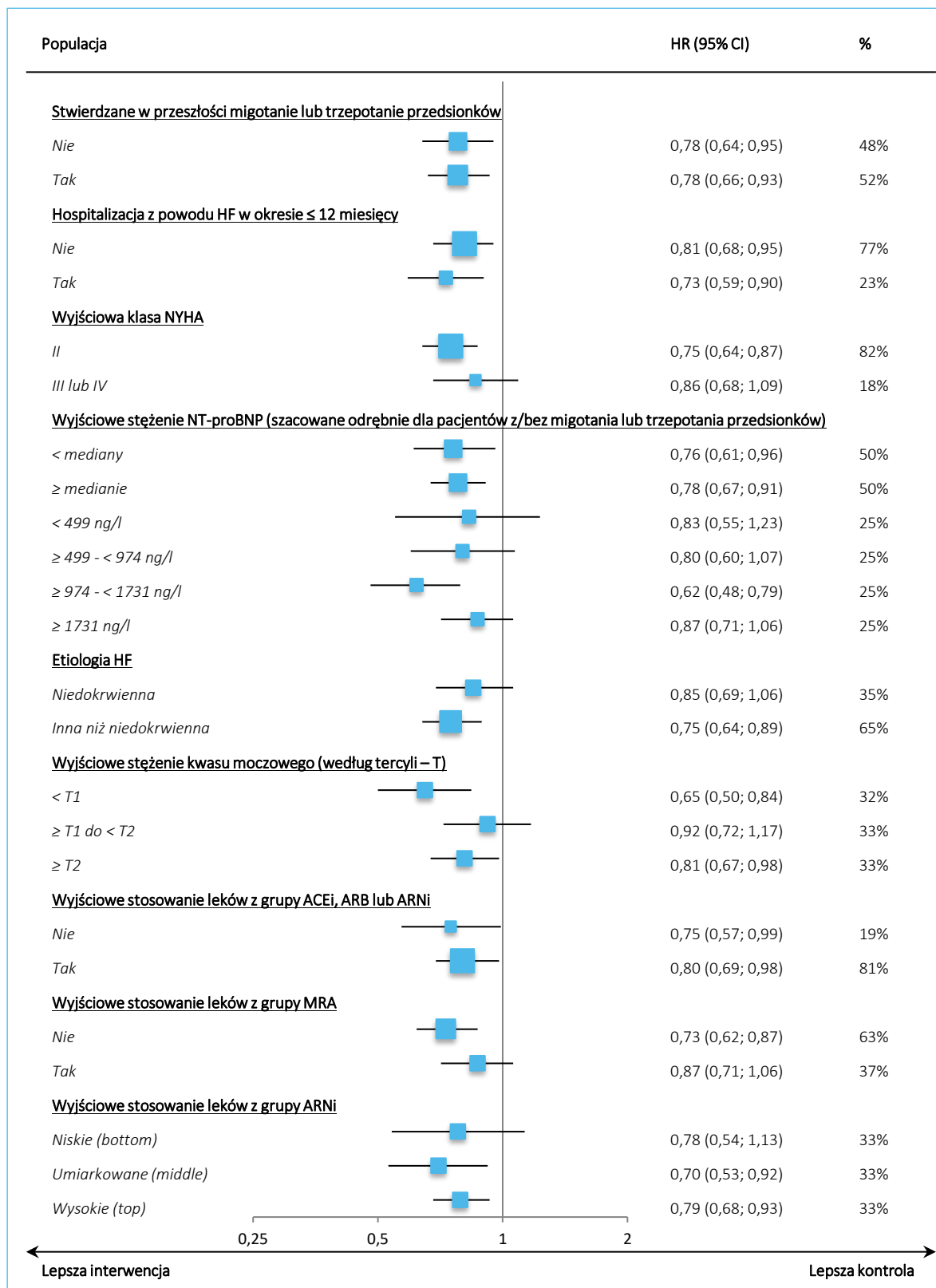
Wykres 3. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach, część I; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie EMPE-ROR-*Preserved*.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

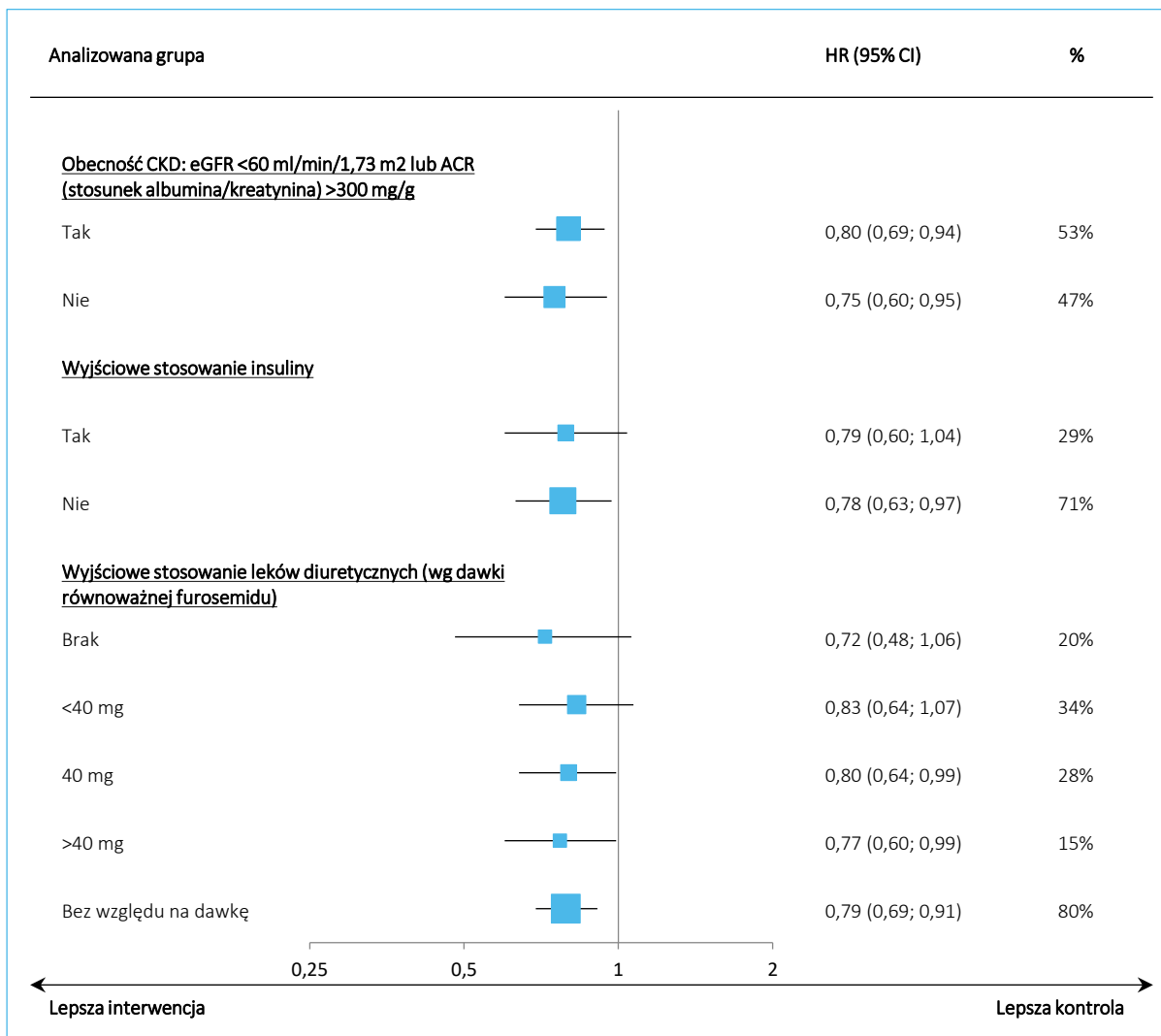
Wykres 4. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach, część II; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved*.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 5. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach, część III; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie EMPEROR-Preserved.



W dodatkowej analizie podgrup według tercylí wyjściowego wyniku w kwestionariuszu kardiomiopatii Kansas City (KCCQ – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) wykazano ponadto, że leczenie empagliflozyną związane było z redukcją ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny CV niezależnie od wyjściowej jakości życia i nasilenia objawów u pacjenta (*Butler 2022a*).

W publikacji *Böhm 2022a* przedstawiono wyniki analizy wpływu wartości tętna spoczynkowego na częstość występowania zdarzeń CVD/HHF. Raportowano istotny trend wzrostowy częstości CVD/HHF w miarę wzrostu spoczynkowego tętna: częstość wyniosła 6,78 zdarzeń/100 pacjento-lat u chorych z tętnem spoczynkowym <70 bpm, 7,47 u chorych z tętnem spoczynkowym w przedziale 70-75 oraz 8,70 u chorych z tętnem spoczynkowym >75 bpm ( $p = 0,0004$  dla obserwowanego trendu). Istotny trend

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

obserwowano również dla wzrostu częstości pierwszego zdarzenia HHF ( $p = 0,0099$  dla trendu wzrostowego), wszystkich zdarzeń HHF ( $p = 0,012$  dla trendu wzrostowego), CVD ( $p = 0,0002$  dla trendu wzrostowego), oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ( $p < 0,0001$ ) dla trendu wzrostowego). Autorzy publikacji wykonali również dodatkową analizę dla ryzyka wystąpienia CVD/HHF, uwzględniając jedynie zdarzenia występujące po 4 tygodniu obserwacji, w której wykorzystali główny model statystyczny dla oceny CVD/HHF oraz dla porównania model poszerzony o kolejne zmienne związane z tętnem spoczynkowym. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) – dodatkowa analiza uwzględniająca zdarzenia po 4 tygodniu obserwacji oraz wyjściowe tętno spoczynkowe; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Prese-ved* (Böhm 2022a).

Model statystyczny	HR (95% CI)
Podstawowy wariant	<b>0,84 (0,73; 0,98); <math>p = 0,021</math></b>
Uwzględnienie wyjściowej wartości tętna spoczynkowego	<b>0,84 (0,73; 0,97); <math>p = 0,02</math></b>
Uwzględnienie wyjściowej wartości tętna spoczynkowego oraz wartości tego parametru w 4 tygodniu obserwacji	<b>0,85 (0,73; 0,98); <math>p = 0,023</math></b>
Uwzględnienie wyjściowej wartości tętna spoczynkowego, wartości tego parametru w 4 tygodniu obserwacji oraz średniej wartości tętna spoczynkowego skorygowanej o czas	<b>0,84 (0,73; 0,97); <math>p = 0,021</math></b>
Uwzględnienie wyjściowej wartości tętna spoczynkowego, wartości tego parametru w 4 tygodniu obserwacji, średniej wartości tętna spoczynkowego skorygowanej o czas oraz interakcji stosowanej terapii	<b>0,84 (0,73; 0,98); <math>p = 0,022</math></b>

Pomimo istotnego trendu wzrostu częstości CVD/HHF w zależności od tętna spoczynkowego, nie obserwowano istotnej zależności pomiędzy tym parametrem a efektywnością empagliflozyny względem standardowego leczenia: wyniki analizowanych modeli były spójne – obliczony HR dla CVD/HHF mieścił się w granicach 0,84-0,85, niezależnie od uwzględnienia w modelu wartości tętna spoczynkowego. Test dla interakcji tego parametru z efektywnością leczenia empagliflozyną nie wskazywał istotnego związku ( $p = 0,907$ ).

Podsumowując analizę w zależności od tętna spoczynkowego, autorzy publikacji *Böhm 2022a* stwierdzili, że empagliflozyna nie wpływa na tętno spoczynkowe, a wyjściowa wartość tego parametru nie wpływa na jej skuteczność względem standardowego leczenia. Obserwowano istotny trend wzrostowy częstości zdarzeń CVD/HHF wraz ze wzrostem tętna spoczynkowego, podobnie jak składowych tego punktu końcowego oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyn. Trend ten był istotny w podgrupie chorych z obecnym rytmem zatokowym, ale nie wśród chorych z migotaniem przedsionków. Wpływ tętna

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



spoczynkowego na częstość CVD/HHF był podobny u pacjentów z LVEF w zakresie 40-49% oraz u tych z LVEF  $\geq$  50%. Wartość tężna spoczynkowego nie wpływała na bezpieczeństwo empagliflozyny.

#### 5.4.1.2 CVD – analiza w podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (składowej I-rzędowego punktu końcowego badania *EMPEROR-Preserved*) w podgrupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na stosowanie leków z grupy MRA, obecność cukrzycy, z określonym stężeniem NT-proBNP, wyjściowe stężenie LVEF oraz płeć. Wyniki te były nieistotne między interwencjami w większości przeprowadzonych analiz – tylko w podgrupie pacjentów z wyjściowym stężeniem NT-proBNP  $\geq$  974 - < 1731 HR był znamieny, wynosząc 0,68 (95% CI: 0,48; 0,97). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć jednak na uwadze, że badanie *EMPEROR-Preserved* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania.

Tabela 18. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (składowa pierwszorzędowego punktu końcowego) – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (*Ferreira 2022a, Filipatos 2022, Januzzi 2022, Butler 2022b i Butler 2022c, Butler 2022d oraz Butler 2022e*).

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%) [czę- stość/100 pacjento- lat]	placebo+SoC, n/N (%) [czę- stość/100 pacjento- lat]	HR (95% CI)	p interakcji
Ogółem	219/2997 (7,3%) [bd.]	244/2991 (8,2%) [bd.]	0,91 (0,76; 1,09)	nd.
<b>Obecność cukrzycy wyjściowo (<i>Filipatos 2022^^</i>)</b>				
Tak	120/1466 (8,2%) [3,87]	123/1472 (8,4%) [3,89]	0,99 (0,77; 1,27)	0,32
Nie	99/1531 (6,5%) [3,00]	121/1519 (8,0%) [3,74]	0,82 (0,63; 1,07)	
<b>Wyjściowa wartość LVEF (<i>Butler 2022b</i>)</b>				
$\geq$ 45% do < 55% <sup>#^</sup>	86/1111 (7,7%*) [bd.]	115/1149 (10,0%*) [bd.]	0,77 (0,58; 1,02)	bd.
$\geq$ 55% do < 65% <sup>#^</sup>	65/1071 (6,1%*) [bd.]	65/1021 (6,4%*) [bd.]	0,99 (0,70; 1,40)	
$\geq$ 65% <sup>#^</sup>	23/428 (5,4%*) [bd.]	26/437 (5,9%*) [bd.]	0,83 (0,47; 1,45)	
<b>Płeć (<i>Butler 2022c^^</i>)</b>				
Mężczyźni	138/1659 (8,3%*) [3,90]	148/1653 (9,0%*) [4,17]	0,94 (0,74; 1,18)	0,673

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%) [czę- stość/100 pacjento- lat]	placebo+SoC, n/N (%) [czę- stość/100 pacjento- lat]	HR (95% CI)	p interakcji
Kobiety	81/1338 (6,1%*) [2,83]	96/1338 (7,2%*) [3,37]	0,86 (0,64; 1,16)	
<b>Wyjściowe stężenie NT-proBNP (szacowane odrębnie dla pacjentów z/bez migotania lub trzepotania przedsionków; Januzzi 2022<sup>^^^</sup>)</b>				
< 499 ng/l	23/747 (3,1%) [1,4]	28/749 (3,7%) [1,7]	0,82 (0,47; 1,43)	
≥ 499- < 974 ng/l	43/719 (6,0%) [2,8]	56/776 (7,2%) [3,4]	0,83 (0,56; 1,23)	
≥ 974- < 1731 ng/l	53/777 (6,8%) [3,1]	72/721 (10,0%) [4,7]	<b>0,68 (0,48; 0,97)</b>	0,10
≥ 1731 ng/l	100/754 (13,3%) [6,6]	86/743 (11,6%) [5,6]	1,21 (0,91; 1,61)	
<b>Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA (Ferreira 2022a)</b>				
Nie	138/1878 (7,3%) [3,41]	149/1866 (8,0%) [3,71]	0,94 (0,74; 1,18)	
Tak	81/1119 (7,2%) [3,44]	95/1125 (8,4%) [3,99]	0,86 (0,64; 1,16)	0,66
<b>Wyjściowe stosowanie insuliny (Butler 2022e)</b>				
Nie	68/1032 (6,7%) [3,14]	72/1045 (6,9%) [3,21]	0,98 (0,71; 1,38)	
Tak	51/434 (11,8%) [5,62]	51/427 (11,9%) [6,56]	0,97 (0,66; 1,44)	0,9451
<b>Wyjściowe stosowanie leków diuretycznych (wg dawki równoważnej furosemidu, Butler 2022d)</b>				
Brak	27/590 (4,6%*) [2,2]	38/589 (6,5%*) [3,1]	0,73 (0,44; 1,19)	
<40 mg	54/1018 (5,3%*) [2,4]	58/1021 (5,7%*) [2,6]	0,95 (0,66; 1,38)	
40 mg	85/841 (10,1%*) [4,8]	90/859 (10,5%*) [5,0]	0,96 (0,72; 1,30)	0,54
>40 mg	50/460 (10,9%*) [5,2]	51/437 (11,7%*) [5,6]	0,92 (0,62; 1,36)	
Bez względu na dawkę	192/2407 (8,0%*) [3,7]	206/2402 (8,6%*) [4,0]	0,94 (0,77; 1,14)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ podgrupy zdefiniowane *post-hoc*;

^^ ponadto w publikacji Butler 2022c poddano również ocenę podgrup wyróżnionych jednocześnie pod względem płci oraz wyjściowej wartości LVEF – nie odnotowano istotnych interakcji takich podgrup z efektem empagliflozyny, p = 0,833;

^^^ z publikacji Filippatos 2022 i Januzzi 2022 przedstawiono w załączniku dodatkowo dane z podziałem odpowiednio na normoglikemię, stan przedcukrzycowy i cukrzycę oraz na wyjściowe stężenie hs-cTnT – wyniki tych analiz były spójne z analizą w populacji ITT;

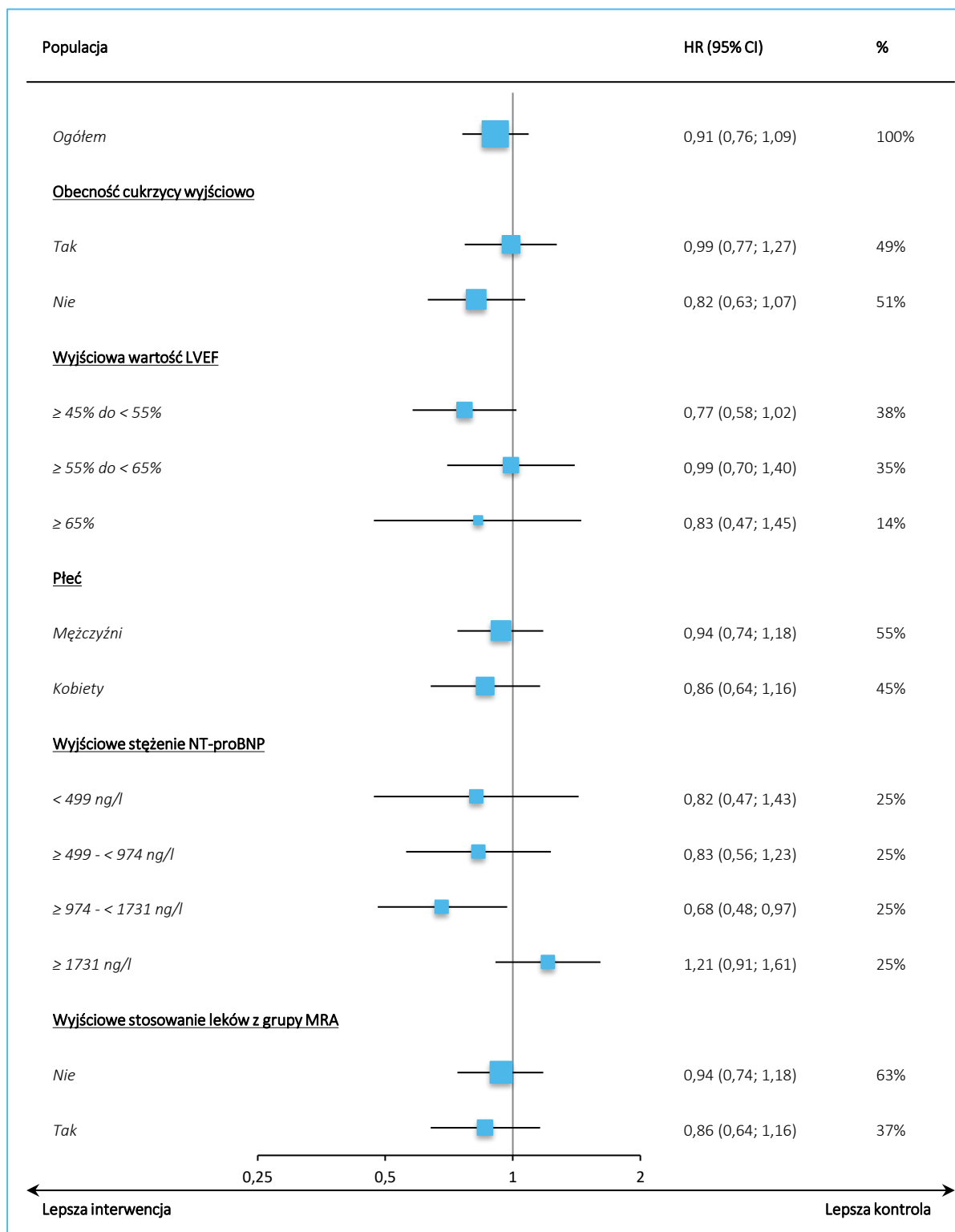
# zaprezentowano jedynie dane, które odnoszą się do pacjentów z badania EMPEROR-Preserved.

Wyniki analiz w podgrupach zaprezentowano także graficznie na wykresie poniżej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

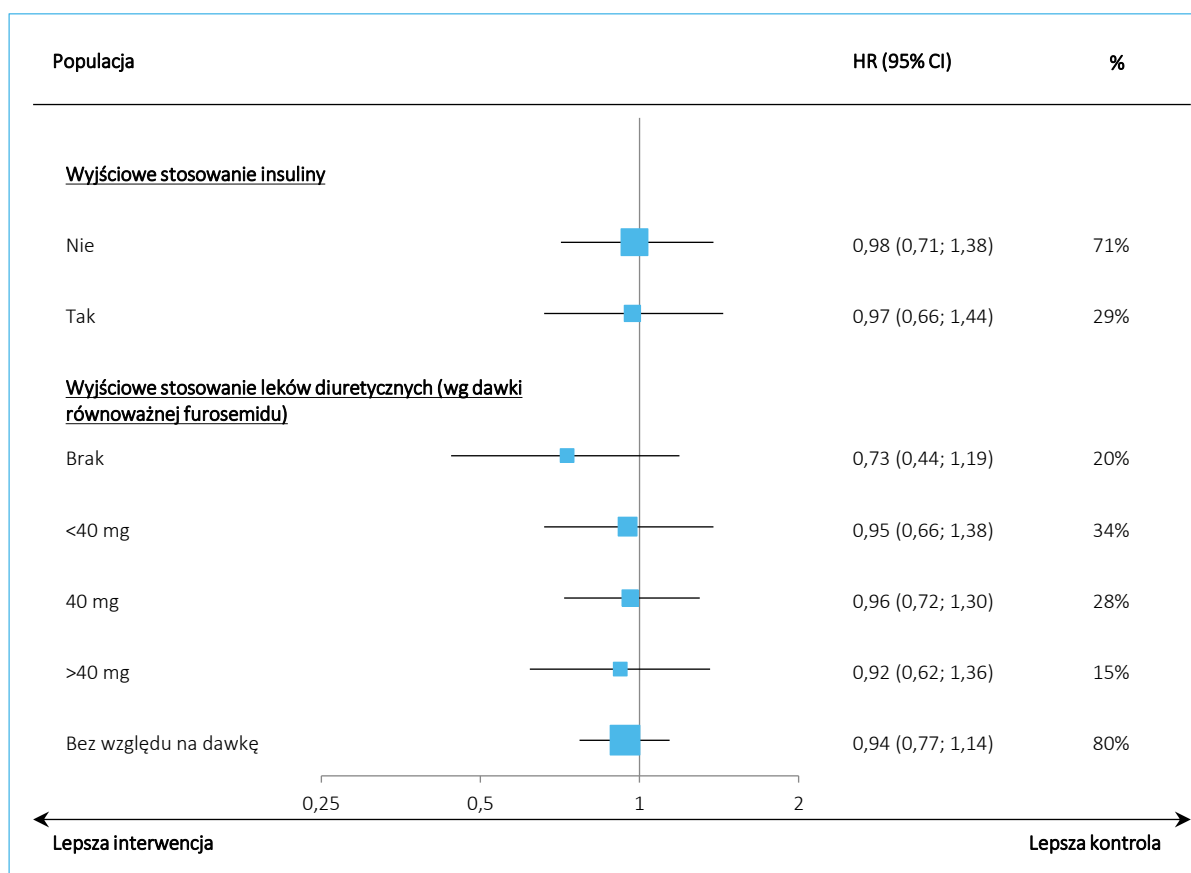
Wykres 6. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (składowa pierwszorzędowego punktu końcowego) – analiza w podgrupach, część I; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved*.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 7. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (składowa pierwszorzędnego punktu końcowego) – analiza w podgrupach, część II; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved*.



#### 5.4.1.3 HHF – analiza w podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na ryzyko hospitalizacji (pierwszej) z powodu niewydolności serca (składowej I-rzędowego punktu końcowego badania *EMPEROR-Preserved*) w podgrupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na stosowanie leków z grupy MRA oraz obecność cukrzycy. Istotne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu HF obserwowano oprócz populacji ITT także dla podgrup chorych z cukrzycą i bez, jak i pacjentów niestosujących leków z grupy MRA, z wyjściową wartością LVEF  $\geq 45\%$  do  $< 55\%$  i  $\geq 55\%$  do  $< 65\%$ , bez względu na płeć, jak i ze stężeniem NT-proBNP (tylko dla 4 podgrup pacjentów różnice między EMPA+SoC a placebo+SoC nie były znamienne, ale w większości [poza wyjściową wartością LVEF  $\geq 65\%$ ] kierunek wykazanego efektu został zachowany – różnice między podgrupami wyróżnionymi z uwagi na leczenie MRA wykazywały istotną interakcję,  $p = 0,032$ ). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć jednak na uwadze, że badanie *EMPEROR-Preserved* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $> 40\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 19. Hospitalizacji z powodu niewydolności serca (składowa pierwszorzędowego punktu końcowego) – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Ferreira 2022a, Filippatos 2022, Januzzi 2022, Butler 2022b, Butler 2022c, Butler 2022d, Butler 2022d oraz Nicholls 2022).

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%) [czę- stość/100 pa- cjento-lat]	placebo+SoC, n/N (%) [czę- stość/100 pacjento- lat]	HR (95% CI)	p interakcji
Ogółem	259/2997 (8,6%) [bd.]	352/2991 (11,8%) [bd.]	<b>0,71 (0,60; 0,83)</b>	nd.
<b>Obecność cukrzycy wyjściowo (Filippatos 2022<sup>^</sup>)</b>				
Tak	155/1466 (10,6%) [5,38]	215/1472 (14,6%) [7,57]	<b>0,69 (0,56; 0,85)</b>	0,66
Nie	104/1531 (6,8%) [3,29]	137/1519 (9,0%) [4,49]	<b>0,74 (0,57; 0,96)</b>	
<b>Wyjściowa wartość LVEF (Butler 2022b<sup>^^</sup>)</b>				
≥ 45% do < 55%	90/1111 (8,1%*) [bd.]	139/1149 (12,1%*) [bd.]	<b>0,66 (0,50; 0,86)</b>	bd.
≥ 55% do < 65%	90/1071 (8,4%*) [bd.]	118/1021 (11,6%*) [bd.]	<b>0,70 (0,53; 0,92)</b>	
≥ 65%	48/428 (11,2%*) [bd.]	45/437 (10,3%*) [bd.]	1,05 (0,70; 1,58)	
<b>Płeć (Butler 2022c<sup>^^^</sup>)</b>				
Mężczyźni	151/1659 (9,1%*) [4,53]	198/1653 (12,0%*) [6,10]	<b>0,72 (0,58; 0,89)</b>	0,836
Kobiety	108/1338 (8,1%*) [3,98]	154/1338 (11,5%*) [5,82]	<b>0,70 (0,54; 0,89)</b>	
<b>Wyjściowe stężenie NT-proBNP (szacowane odrębnie dla pacjentów z/bez migotania lub trzepotania przedsionków; Januzzi 2022<sup>^</sup>)</b>				
< 499 ng/l	24/747 (3,2%) [1,5]	34/749 (4,5%) [2,1]	0,72 (0,43; 1,22)	0,90
≥ 499- < 974 ng/l	43/719 (6,0%) [2,9]	66/776 (4,2%) [4,2]	0,71 (0,49; 1,05)	
≥ 974- < 1731 ng/l	69/777 (8,9%) [4,3]	99/721 (13,7%) [7,0]	<b>0,61 (0,45; 0,83)</b>	
≥ 1731 ng/l	123/754 (16,3%) [9,0]	152/743 (20,5%) [11,5]	<b>0,73 (0,57; 0,92)</b>	
<b>Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA (Ferreira 2022a)</b>				
Nie	131/1878 (7,0%) [3,4]	208/1866 (11,1%) [5,6]	<b>0,60 (0,49; 0,75)</b>	0,032
Tak	128/1119 (11,4%) [5,8]	144/1125 (12,8%) [6,6]	0,86 (0,68; 1,09)	
<b>Wyjściowe stosowanie insuliny (Butler 2022e)</b>				
Nie	92/1032 (8,9%) [4,60]	128/1045 (12,2%) [6,27]	<b>0,71 (0,54; 0,93)</b>	0,7068

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%) [czę- stość/100 pa- cjento-lat]	placebo+SoC, n/N (%) [czę- stość/100 pacjento- lat]	HR (95% CI)	p interakcji
Tak	63/434 (14,5%) [7,65]	87/427 (20,4%) [10,91]	<b>0,66 (0,47; 0,91)</b>	
<b>Wyjściowe stosowanie leków diuretycznych (wg dawki równoważnej furosemidu, Butler 2022d)</b>				
Brak	17/590 (2,9%*) [1,4]	28/589 (4,8%*) [2,3]	0,63 (0,35; 1,16)	
<40 mg	68/1018 (6,7%*) [3,2]	91/1021 (8,9%*) [4,4]	<b>0,71 (0,52; 0,97)</b>	
40 mg	81/841 (9,6%*) [4,8]	119/859 (13,9%*) [7,2]	<b>0,68 (0,51; 0,90)</b>	0,78
>40 mg	89/460 (19,3%*) [10,4]	104/437 (23,8%*) [13,4]	<b>0,73 (0,55; 0,97)</b>	
Bez względu na dawkę	242/2407 (10,1%*) [5,0]	324/2402 (13,5%*) [6,9]	<b>0,71 (0,60; 0,84)</b>	
<b>Wyjściowa wartość SBP (Nicholls 2022)</b>				
<110 mmHg		n = 455		
110-129 mmHg		n = 2415		p dla trendu: 0,80
>130 mmHg		n = 3118		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ z publikacji *Filippatos 2022* przedstawiono w załączniku dodatkowo dane z podziałem odpowiednio na normoglikemię, stan przedcukrzycowy – wyniki tych analiz były spójne z analizą w populacji ITT; podobny wniosek dotyczy też analizy z publikacji *Januzzi 2022*, gdzie podano wyniki dotyczące HHF z podziałem na wyjściowe stężenie hs-cTnT;

^^ w publikacji *Butler 2022b* podano, że efekt był podobny dla kobiet i mężczyzn; zaprezentowano jedynie dane, które odnoszą się do pacjentów z badania *EMPEROR-Preserved*; podgrupy zdefiniowane *post-hoc*;

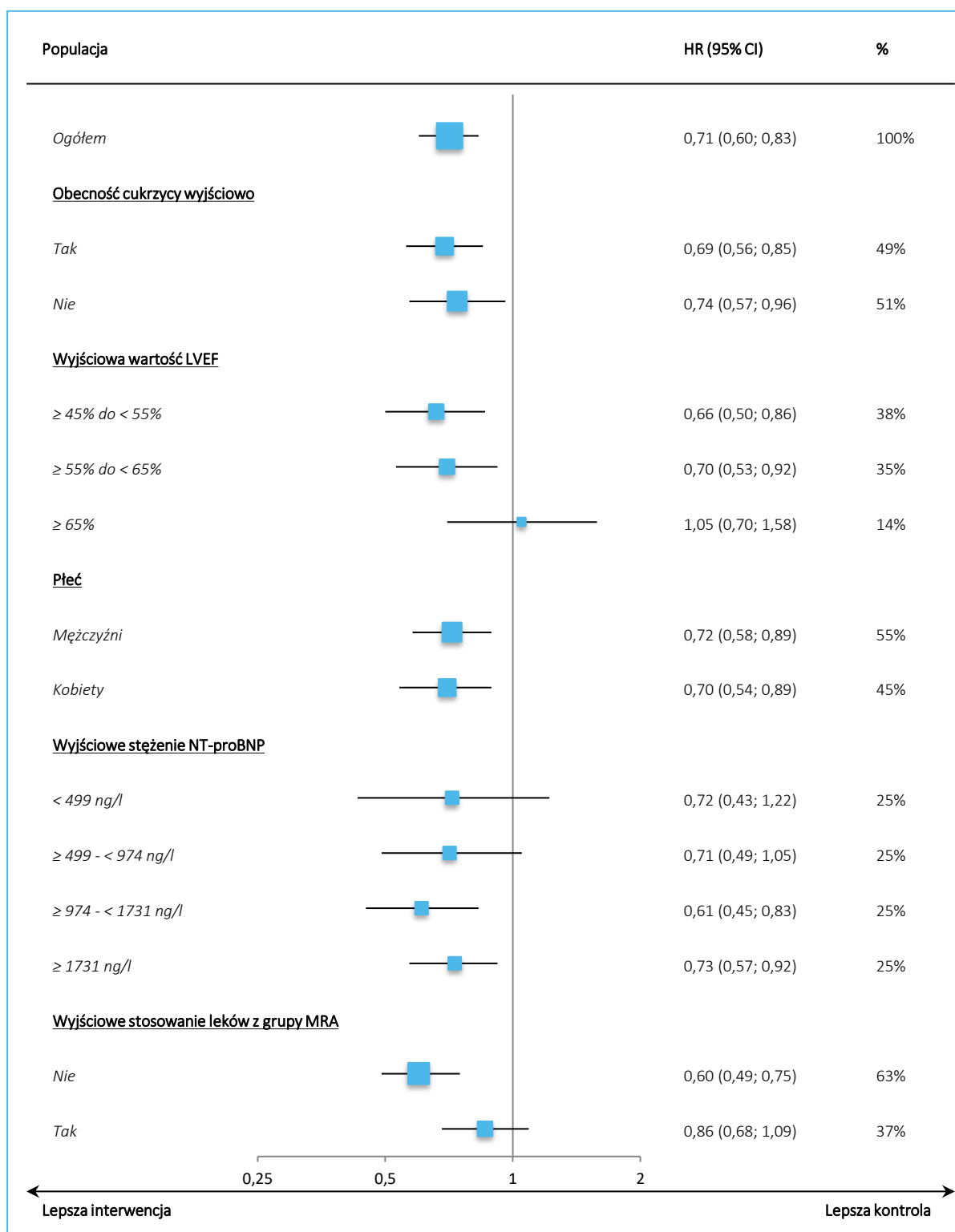
^^^ ponadto w publikacji *Butler 2022c* poddano również ocenę podgrup wyróżnionych jednocześnie pod względem płci oraz wyjściowej wartości LVEF – nie odnotowano istotnych interakcji takich podgrup z efektem empagliflozyny, p = 0,449;

Graficznie rezultaty analiz w podgrupach przedstawia wykres zamieszczony poniżej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

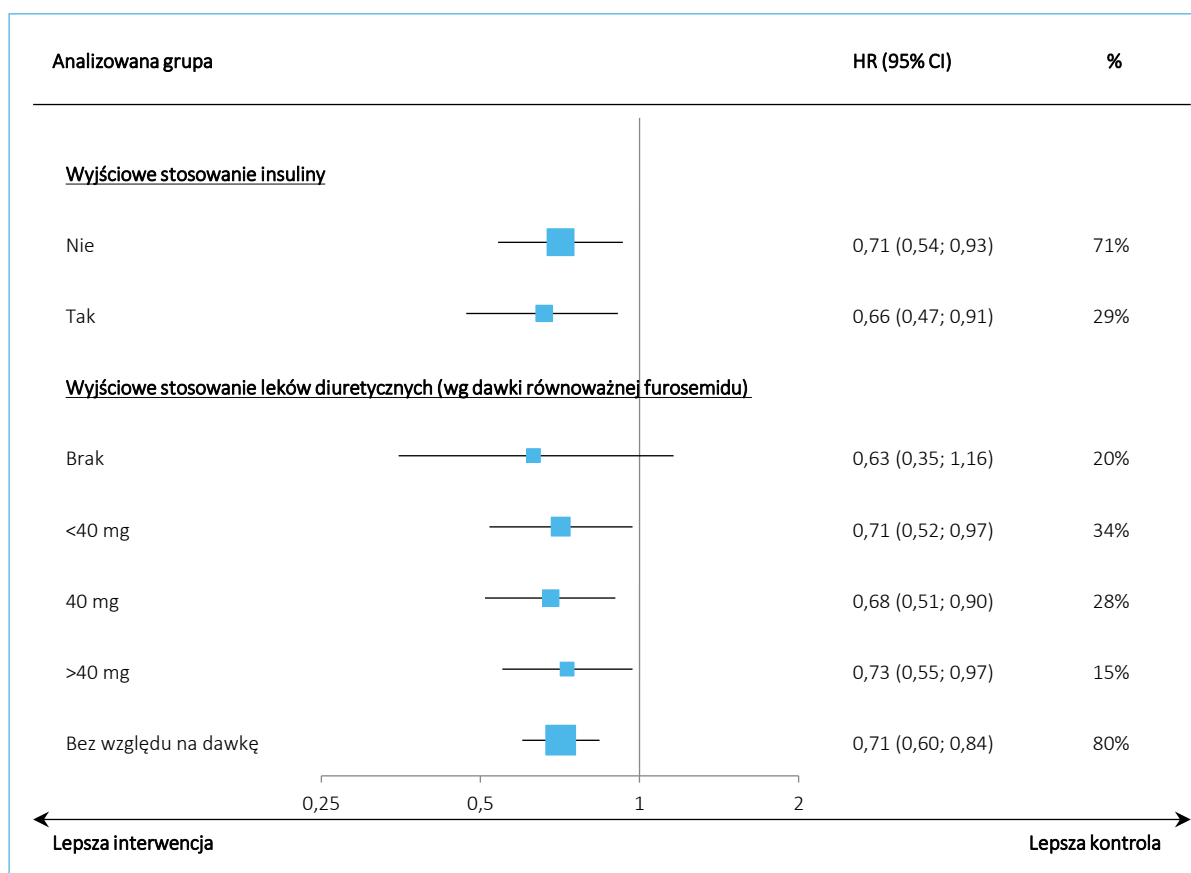
Wykres 8. Hospitalizacja z powodu HF (składowa pierwszorzędowego punktu końcowego) – analiza w podgrupach, część I; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved*.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 9. Hospitalizacja z powodu HF (składowa pierwszorzędowego punktu końcowego) – analiza w podgrupach, część II; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved*.



#### 5.4.2 Pogorszenie niewydolności serca

W badaniu *EMPEROR-Preserved* prospektywnie gromadzono dane dotyczące zgonów, hospitalizacji, jak również przyjęć na szpitalny oddział ratunkowy (SOR) lub izbę przyjęć, a także zdarzeń w opiece ambulatoryjnej związanych z pogorszeniem niewydolności serca. Wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do standardowej farmakoterapii chorych z HFpEF na zdarzenia pogorszenia HF, analizowane według zróżnicowanych definicji, opublikowano w pracy *Packer 2021a*. Raportowane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zdarzenia pogorszenia niewydolności serca; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (*Packer 2021a*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)		placebo+SoC (N = 2991)		HR (95% CI)†
	n (%)	n zda- rzeń/ 100 p-y	n (%)	n zda- rzeń/ 100 p-y	
<b>Pogorszenie HF wymagające hospitalizacji</b>					

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)			placebo+SoC (N = 2991)			HR (95% CI) <sup>†</sup>
	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
Czas do pierwszej kwalifikowanej (ang. <i>adjudicated</i> ) hospitalizacji z powodu HF	259 (8,6%)	–	4,3	352 (11,8%)	–	6	<b>0,71 (0,60; 0,83), p &lt; 0,0001</b>
Pogorszenie HF <sup>†††††*</sup>	263 (8,8%)	–	4,4	366 (12,2%)	–	6,2	<b>0,69 (0,59; 0,81), p &lt; 0,0001</b>
Czas do pierwszej kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF, wymagającej leczenia wazopresorami i.v. lub leków działających inotropowo „+”	37 (1,2%)	–	0,6	54 (1,8%)	–	0,9	0,67 (0,44; 1,02), p = 0,065
Czas do pierwszej kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF, wymagającej opieki na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej terapii	68 (2,3%)	–	1,1	94 (3,1%)	–	1,5	<b>0,71 (0,52; 0,97), p = 0,032</b>
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF	–	407	6,46 <sup>^^</sup>	–	541	8,60 <sup>^^</sup>	<b>0,73 (0,61; 0,88)<sup>^</sup>, p = 0,0009</b>
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF, wymagających leczenia wazopresorami i.v. lub leków działających inotropowo „+”	–	45	–	–	72	–	<b>0,62 (0,41; 0,92), p = 0,019</b>
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF, wymagających opieki na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej terapii	–	86	–	–	117	–	<b>0,71 (0,52; 0,96), p = 0,028</b>
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF zidentyfikowanej przez badacza	362 (12,1%)	–	6,1	485 (16,2%)	–	8,5	<b>0,72 (0,63; 0,82), p &lt; 0,0001</b>
<b>Pogorszenie HF wymagające wizyty na SOR lub izbie przyjęć</b>							
Czas do pierwszej wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego	136 (4,5%)	–	2,2	215 (7,2%)	–	3,5	<b>0,61 (0,50; 0,76), p &lt; 0,0001</b>
Czas do pierwszej kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego	280 (9,3%)	–	4,7	393 (13,1%)	–	6,7	<b>0,69 (0,59; 0,80), p &lt; 0,0001</b>
Czas do zgonu CV, kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego <sup>‡</sup>	432 (14,4%)	–	7,2	546 (18,3%)	–	9,3	<b>0,77 (0,67; 0,87), p &lt; 0,0001</b>
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF	–	174	–	–	298	–	<b>0,55 (0,43; 0,69), p &lt; 0,0001</b>
<b>Pogorszenie HF wymagające ambulatoryjnej intensyfikacji terapii lekami moczopędnymi</b>							
Czas do pierwszej wizyty w ramach badania, podczas której zgłoszono okresową intensyfikację leczenia diuretykami	482 (16,1%)	–	8,5	610 (20,4%)	–	11,1	<b>0,76 (0,67; 0,86), p &lt; 0,0001</b>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)			placebo+SoC (N = 2991)			HR (95% CI) <sup>†</sup>
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n zdarzeń/ 100 p-y	
Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt w ramach badania, podczas których zgłoszono okresową intensyfikację leczenia diuretykami	–	626	–	–	838	–	<b>0,73 (0,65; 0,82), p &lt; 0,0001</b>
Czas do pierwszej kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego lub do okresowej, ambulatoryjnej intensyfikacji leczenia diuretykami	635 (21,2%)	–	11,5	813 (27,2%)	–	15,5	<b>0,74 (0,67; 0,82), p &lt; 0,0001</b>

† W analizach typu czas-do-zdarzenia różnice pomiędzy grupami EMPA+SoC vs placebo+SoC oceniano przy użyciu modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a, z dopasowaniem wieku, płci, regionu, wyjściowego statusu rozpoznania cukrzycy, LVEF i eGFR. W analizach porównawczych całkowitych liczb zdarzeń (z uwzględnieniem pierwszych zdarzeń i kolejnych) stosowano model *joint frailty* z uwzględnieniem zgonów CV lub całkowitej śmiertelności jako zdarzeń konkurujących (ang. *competing risks*) oraz współzmiennych takich, jak w analizach typu czas-do-zdarzenia;

†† pogorszenie zdefiniowano jako hospitalizację z powodu HF (kryteria Hicksa) lub pilna wizyta z powodu HF wymagające leczenia dożylnego;

\* dane z publikacji *Anker 2022*;

^ analiza w modelu *joint frailty*, przy zakładanym poziomie istotności alfa = 0,0497;

^^ dane z publikacji *Filippatos 2022*;

^^^ zgodnie z definicją zastosowaną w próbie *DELIVER*;

‡ autorzy badania zaznaczyli, że korzyść w grupie EMPA+SoC (istotna statystycznie przewaga nad grupą placebo+SoC) w odniesieniu do tego punktu końcowego została osiągnięta w 18 dniu od randomizacji i utrzymana do końca obserwacji.

Wyniki badania *EMPEROR-Preserved* wskazują na spójny efekt empagliflozyny w postaci zmniejszenia ryzyka pogorszenia HF wymagającego hospitalizacji. W okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca w grupie EMPA+SoC stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka kwalifikowanej (ang.  *adjudicated*) hospitalizacji z powodu HF (HHF) – o 29% w porównaniu do ryzyka w grupie placebo+SoC (HR = 0,71 [95% CI: 0,60; 0,83]), a także hospitalizacji z powodu HF, wymagającej opieki na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej terapii – również o 29% w porównaniu do ryzyka w grupie placebo+SoC (HR = 0,71 [95% CI: 0,52; 0,97]). W przypadku pierwszego z tych punktów końcowych obserwowany efekt był spójny w wyróżnionych podgrupach (tj. pacjentów z określonym stężeniem NT-pro-BNP, chorych z danym LVEF, a także wśród kobiet i mężczyzn) – jedyne różnice dotyczyły istotności obserwowanego wyniku.

Zbliżony, statystycznie istotny wynik na korzyść EMPA+SoC stwierdzono również w przypadku uwzględnienia wszystkich hospitalizacji z powodu HF zidentyfikowanych przez badacza (redukcja ryzyka o 28%; HR = 0,72 [95% CI: 0,63; 0,82]), a także w analizach porównujących całkowite liczby kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF (redukcja ryzyka o 27%; HR = 0,73 [95% CI: 0,61; 0,88]) oraz całkowite liczby kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF, wymagających opieki na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej terapii (redukcja ryzyka o 29%; HR = 0,71 [95% CI: 0,52; 0,96]). Wyniku istotnego statystycznie nie uzyskano jedynie w analizie czasu do pierwszej kwalifikowanej hospitalizacji z powodu

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

HF, wymagającej leczenia wazopresorami i.v. lub leków działających inotropowo „+”, niemniej również w przypadku tego punktu końcowego ryzyko ocenianych zdarzeń było liczbowo mniejsze w grupie EMPA+SoC (HR = 0,67 [95% CI: 0,44; 1,02]; p = 0,065), a istotny efekt empagliflozyny wystąpił w analizie uwzględniającej wszystkie (tj. pierwsze i kolejne) zdarzenia tego typu (redukcja ryzyka o 38%; HR = 0,62 [95% CI: 0,41; 0,92]).

Seria przeprowadzonych przez autorów badania analiz wrażliwości dla całkowitej liczby HHF, z uwzględnieniem pięciu modeli statystycznych opartych na założeniach innych niż przyjęte w analizie głównej, wykazała stabilność wyniku, niezależnie od wybranego modelu statystycznego – w każdym wariancie zastosowanie empagliflozyny powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji, w porównaniu z placebo, przy punktowych oszacowaniach HR kształtujących się w zakresie od 0,71 do 0,75 (*Anker 2021*).

Korzystny efekt dodanego leczenia empagliflozyną wykazano także w odniesieniu do zdarzeń pogorszenia HF wymagających wizyty na SOR lub izbie przyjęć. Istotnej statystycznie redukcji w wyniku zastosowania empagliflozyny, w porównaniu do placebo, uległy: czas do pierwszej wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego (redukcja ryzyka o 39%; HR = 0,61 [95% CI: 0,50; 0,76]); czas do pierwszej kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego (redukcja ryzyka o 31%; HR = 0,69 [95% CI: 0,59; 0,80]); czas do zgonu CV, kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego (redukcja ryzyka o 23%; HR = 0,77 [95% CI: 0,67; 0,87]) oraz całkowita liczba wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF (redukcja ryzyka o 45%; HR = 0,55 [95% CI: 0,43; 0,69]). Istotnie statystycznie wydłużenie czasu do zgonu CV, kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego w grupie EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC zostało osiągnięte w 18 dniu od randomizacji i utrzymane do końca leczenia w ramach badania.

Dodane leczenie empagliflozyną skutkowało ponadto redukcją ryzyka pogorszenia HF wymagającego ambulatoryjnej intensyfikacji terapii lekami moczopędnymi. W grupie EMPA+SoC odnotowano istotnie niższe, odpowiednio 24% i 26% względem grupy placebo+SoC, ryzyko okresowej, ambulatoryjnej intensyfikacji leczenia diuretykami (HR = 0,76 [95% CI: 0,67; 0,86]) oraz wystąpienia kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego lub do okresowej, ambulatoryjnej intensyfikacji leczenia diuretykami (HR = 0,74 [95% CI: 0,67; 0,82]). Całkowita liczba wizyt w ramach badania, podczas których zgłoszono okresową

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

intensyfikację leczenia diuretykami została, dzięki dodaniu empagliflozyny do SoC, zredukowana o 27% (HR = 0,73 [95% CI: 0,65; 0,82]).

W publikacji *Packer 2021a* podano również dodatkowe, szczegółowe dane liczbowe dotyczące występowania zdarzeń pogorszenia HF – informacje te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zdarzenia pogorszenia niewydolności serca – dodatkowe dane; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (*Packer 2021a*).

Zdarzenia pogorszenia HF	n pacjentów lub zdarzeń	
	EMPA+SoC	placebo+SoC
<b>Kwalifikowane hospitalizacje z powodu HF</b>		
Pacjenci hospitalizowani 1-krotnie	181	243
Pacjenci hospitalizowani 2-krotnie	49	67
Pacjenci hospitalizowani ≥3-krotnie	29	42
<b>Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF</b>		
Liczba hospitalizacji wymagających wyłącznie podania leków moczopędnych p.o. lub i.v.	297	366
Liczba hospitalizacji wymagających zastosowania leków rozszerzających naczynia krwionośne	32	65
Liczba hospitalizacji wymagających podana wazopresorów i.v. lub leków o działaniu inotropowo „+”	45	72
<b>Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SoR lub izbie przyjęć z powodu HF wymagającej leczenia i.v.</b>		
Pacjenci, którzy wymagali wizyty na SoR lub izbie przyjęć 1-krotnie	110	165
Pacjenci, którzy wymagali wizyty na SoR lub izbie przyjęć 2-krotnie	20	31
Pacjenci, którzy wymagali wizyty na SoR lub izbie przyjęć ≥3-krotnie	6	19
<b>Zmiany w dawkowaniu leków moczopędnych względem poprzedniej wizyty w ramach badania, w opiece ambulatoryjnej</b>		
Liczba pacjentów, u których zintensyfikowano leczenie diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu	482	610
Całkowita liczba wizyt w ramach badania, podczas których zgłoszono intensyfikację leczenia diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu	626	838
Liczba pacjentów, u których ograniczono leczenie diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu	424	358
Całkowita liczba wizyt w ramach badania, podczas których zgłoszono ograniczenie leczenia diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu	519	445

Z analizy dodatkowych danych dotyczących zdarzeń pogorszenia HF odnotowanych w badaniu *EMPEROR-Preserved* wynika, że mniejsza liczba hospitalizacji z powodu HF w grupie EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC widoczna jest zarówno wśród chorych hospitalizowanych jedno-, jak i kilkakrotnie (odpowiednio 181 vs 243, 49 vs 67 i 29 vs 42 przypadki 1-, 2- i 3-krotnych hospitalizacji); a także wśród chorych przyjmowanych na SoR lub izbę przyjęć – liczby zdarzeń były mniejsze w grupie

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

EMPA+SoC bez względu na częstotliwość tego typu wizyt (odpowiednio 110 vs 165, 20 vs 31 i 6 vs 19 przypadków 1-, 2- i 3-krotnych wizyt na SOR lub izbie przyjęć). W przypadku kategoryzacji hospitalizacji związanych z HF na podstawie zastosowanych leków (podanie leków moczopędnych p.o. lub iv.; zastosowanie leków rozszerzających naczynia krwionośne; podanie wazopresorów i.v. lub leków o działaniu inotropowo „+”) całkowita liczba kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF była niższa u chorych przyjmujących empagliflozynę w każdej wyróżnionej kategorii (odpowiednio 297 vs 366, 32 vs 65 i 45 vs 72 hospitalizacje). Ponadto u pacjentów w grupie EMPA+SoC rzadziej niż w grupie kontrolnej notowano intensyfikację terapii diuretykami w leczeniu ambulatoryjnym (zarówno w porównaniu liczb pacjentów, ja i całkowitych liczb wizyt, podczas których zgłoszono intensyfikację leczenia diuretykami; odpowiednio 482 vs 610 oraz 626 vs 838) i częściej obserwowano zmniejszanie intensywności leczenia diuretykami podczas wizyt ambulatoryjnych (zarówno w porównaniu liczb pacjentów, ja i całkowitych liczb wizyt, podczas których zgłoszono ograniczenie leczenia diuretykami; odpowiednio 424 vs 358 oraz 519 vs 445).

#### 5.4.2.1 Całkowita liczba HHF – analiza w podgrupach

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

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

Tabela 22. Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Packer 2021a, Butler 2022d, Butler 2022e, Wanner 2022).

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)	p interakcji
Ogółem	407/2997 (13,6%*)	541/2991 (18,1%*)	<b>0,73 (0,61; 0,88)</b>	nd.
<b>Obecność cukrzycy wyjściowo</b>				
Tak#	250/1466 (17,1%*) [8,19]++	335/1472 (22,8%*) [10,82]++	<b>0,73 (0,57; 0,94)</b>	p = 0,9697
Nie#	157/1531 (10,3%*) [4,83]++	206/1519 (13,6%*) [6,44]++	<b>0,74 (0,56; 0,97)</b>	
<b>Wyjściowa wartość LVEF</b>				
< 50%	122/995 (12,3%*)	209/968 (21,6%*)	<b>0,57 (0,42; 0,79)</b>	

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)	p interakcji
≥ 50% <sup>§</sup>	285/2002 (14,2%*)	332/2003 (16,6%*)	0,83 (0,66; 1,04)	<b>p = 0,0077</b> (dla < 50%, ≥ 50% do < 60% i ≥ 60%)
≥ 50% do < 60%	129/1028 (12,5%*)	182/1030 (17,7%*)	<b>0,66 (0,48; 0,91)</b>	
≥ 60%	156/974 (16%*)	150/973 (15,4%*)	1,05 (0,76; 1,46)	
≥ 45% do < 55% <sup>##†</sup>	125	218	<b>0,56 (0,42; 0,76)</b>	bd.
≥ 55% do < 65% <sup>##†</sup>	140	161	0,81 (0,59; 1,10)	
≥ 65% <sup>##†</sup>	87	80	1,03 (0,67; 1,60)	
<b>Wiek</b>				
< 70 r.ż.	141/1066 (13,2%*)	159/1084 (14,7%*)	0,92 (0,67; 1,26)	p = 0,0632
≥ 70 r.ż.	266/1931 (13,8%*)	382/1907 (20%*)	<b>0,65 (0,52; 0,82)</b>	
≥ 80 r.ż. <sup>^</sup>	bd.; 5,29 (95% CI: 4,07; 6,66) <sup>^^</sup>	bd.; 8,07 (95% CI: 6,60; 9,69) <sup>^^</sup>	<b>0,65 (0,48; 0,89)</b>	p dla trendu wyniosło 0,22
75-79 r.ż. <sup>^</sup>	bd.; 3,69 (95% CI: 2,74; 4,78) <sup>^^</sup>	bd.; 5,97 (95% CI: 4,66; 7,44) <sup>^^</sup>	<b>0,60 (0,41; 0,86)</b>	
65-74 r.ż. <sup>^</sup>	bd.; 4,21 (95% CI: 3,41; 5,10) <sup>^^</sup>	bd.; 5,23 (95% CI: 4,31; 6,23) <sup>^^</sup>	0,81 (0,61; 1,06)	
< 65 r.ż. <sup>^</sup>	bd.; 4,08 (95% CI: 3,02; 5,30) <sup>^^</sup>	bd.; 5,08 (95% CI: 3,89; 6,41) <sup>^^</sup>	0,79 (0,54; 1,15)	
<b>Płeć<sup>^^^</sup></b>				
Mężczyźni	253/1659 (15,3%*)	308/1653 (18,6%*)	<b>0,75 (0,59; 0,95)</b>	p = 0,7800
Kobiety	154/1338 (11,5%*)	233/1338 (17,4%*)	<b>0,71 (0,53; 0,94)</b>	
<b>Rasa</b>				
Biała	282/2286 (12,3%*)	368/2256 (16,3%*)	<b>0,74 (0,59; 0,92)</b>	p = 0,4276
Czarna	27/133 (20,3%*)	21/125 (16,8%*)	1,30 (0,55; 3,11)	
Azjatycka	76/413 (18,4%*)	119/411 (29%*)	<b>0,58 (0,37; 0,91)</b>	
Inna	22/164 (13,4%*)	33/198 (16,7%*)	0,79 (0,37; 1,69)	
<b>Wyjściowe BMI</b>				
< 30	211/1654 (12,8%*)	312/1642 (19%*)	<b>0,63 (0,49; 0,81)</b>	p = 0,0749
≥ 30	196/1343 (14,6%*)	229/1349 (17%*)	0,85 (0,67; 1,15)	
<b>Wyjściowa wartość eGFR (CKD-EPI)</b>				
≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	150/1493 (10%*)	178/1505 (11,8%*)	0,88 (0,66; 1,18)	p = 0,1369
< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	257/1504 (17,1%*)	363/1484 (24,5%*)	<b>0,66 (0,52; 0,85)</b>	
<b>Wyjściowa wartość SBP</b>				
< mediany	215/1496 (14,4%*)	290/1474 (19,7%*)	<b>0,74 (0,57; 0,95)</b>	p = 0,9094
≥ medianie	192/1501 (12,8%*)	251/1517 (16,5%*)	<b>0,72 (0,55; 0,94)</b>	

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)	p interakcji
<b>Stwierdzone w przeszłości migotanie lub trzepotanie przedsionków</b>				
Nie	164/1417 (11,6%*)	223/1427 (15,6%*)	<b>0,72 (0,54; 0,95)</b>	p = 0,9424
Tak	243/1576 (15,4%*)	318/1559 (20,4%*)	<b>0,73 (0,57; 0,94)</b>	
<b>Hospitalizacja z powodu HF w okresie ≤ 12 miesięcy</b>				
Nie	200/2298 (8,7%*)	271/2321 (11,7%*)	<b>0,70 (0,56; 0,88)</b>	p = 0,6868
Tak	207/699 (29,6%*)	270/670 (40,3%*)	0,76 (0,56; 1,04)	
<b>Wyjściowa klasa NYHA</b>				
II	235/2435 (9,7%*)	347/2452 (14,2%*)	<b>0,67 (0,54; 0,83)</b>	p = 0,2899
III lub IV	172/562 (30,6%*)	194/539 (36%*)	0,84 (0,59; 1,19)	
<b>Wyjściowe stężenie NT-proBNP (szacowane odrębnie dla pacjentów z/bez migotania lub trzepotania przedsionków)</b>				
< mediany	104/1477 (7%*)	152/1508 (10,1%*)	<b>0,69 (0,51; 0,94)</b>	p = 0,756
≥ medianie	303/1516 (20%*)	388/1476 (26,3%*)	<b>0,73 (0,58; 0,93)</b>	
< 499 ng/l**	39	46	0,84 (0,52; 1,38)	p = 0,75
≥ 499- < 974 ng/l**	54	93	<b>0,65 (0,48; 0,99)</b>	
≥ 974- < 1731 ng/l**	109	148	<b>0,66 (0,47; 0,93)</b>	
≥ 1731 ng/l**	205	253	0,74 (0,55; 1,00)	
<b>Wyjściowe stężenie kwasu moczowego (według tercylu – T)</b>				
< T1	92/963 (9,6%*)	131/975 (13,4%*)	<b>0,67 (0,47; 0,95)</b>	p = 0,6194
≥ T1 do < T2	99/1032 (9,6%*)	124/966 (12,8%*)	0,82 (0,58; 1,16)	
≥ T2	213/970 (22%*)	281/1018 (27,6%*)	<b>0,75 (0,56; 0,99)</b>	
<b>Wyjściowe stosowanie leków z grupy ACEi, ARB lub ARNi</b>				
Nie	117/569 (20,6%*)	151/587 (25,7%*)	0,71 (0,45; 1,04)	p = 0,8612
Tak	290/2428 (11,9%*)	390/2404 (16,2%*)	<b>0,74 (0,60; 0,91)</b>	
<b>Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA</b>				
Nie	201/1878 (10,7%*)	308/1866 (16,5%*)	<b>0,60 (0,47; 0,77)</b>	p = 0,0379
Tak	206/1119 (18,4%*)	233/1125 (20,7%*)	0,90 (0,68; 1,19)	
<b>Obecność CKD: eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub ACR (stosunek albumina/kreatynina) &gt;300 mg/g (Wanner 2022)</b>				
Tak	bd.	bd.	<b>0,68 (0,54; 0,86)</b>	p = 0,17
Nie	bd.	bd.	0,89 (0,66; 1,21)	
<b>Wyjściowe stosowanie insuliny, liczba zdarzeń (Butler 2022e) [częstość/100 pacjento-lat]</b>				
Tak	90 [10,02]	145 [16,03]	0,59 (0,39; 0,89)	p = 0,1274
Nie	180 [7,43]	190 [8,67]	0,87 (0,65; 1,16)	
<b>Wyjściowe stosowanie leków diuretycznych (wg dawki równoważnej furosemidu, Butler 2022d), liczba zdarzeń [częstość/100 pacjento-lat]</b>				
Brak	28 [2,3]	41 [3,3]	0,74 (0,42; 1,29)	p = 0,65

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)	p interakcji
<40 mg	107 [4,9]	137 [6,3]	0,75 (0,54; 1,05)	
40 mg	117 [6,7]	183 [10,2]	<b>0,67 (0,48; 0,92)</b>	
>40 mg	151 [15,9]	159 [17,6]	0,87 (0,59; 1,28)	
Bez względu na dawkę	379 [7,5]	500 [9,9]	<b>0,73 (0,60; 0,89)</b>	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji *Januzzi 2022*; z publikacji tej w załączniku zaprezentowano także dane z podziałem na wyjściowe stężenie hs-cTnT – wyniki tych analiz były spójne z analizą w populacji ITT; z uwagi na brak danych o liczebności grup na wykresie poniżej przyjęto dla prezentacji odsetki wynoszące 50%;

^ dane z publikacji *Böhm 2022*; z uwagi na brak danych o liczebności grup na wykresie poniżej przyjęto dla prezentacji odsetki wynoszące 50%;

^^ częstość/100 pacjento-lat (95% CI);

^^^ ponadto w publikacji *Butler 2022c* poddano również ocenę podgrup wyróżnionych jednocześnie pod względem płci oraz wyjściowej wartości LVEF – nie odnotowano istotnych interakcji takich podgrup z efektem empagliflozyny,  $p = 0,108$ ;

§ dane z doniesienia konferencyjnego *Yousef 2022*;

† podgrupy zdefiniowane *post-hoc*;

†† częstość/100 pacjento-lat;

# dodatkowo z publikacji *Filippatos 2022* w załączniku zaprezentowano także dane z podziałem chorych na normoglikemii, stan przedcukrzycowy i cukrzycę – wyniki tych analiz były spójne z analizą w populacji ITT;

## dane z publikacji *Butler 2022b* – zaprezentowano jedynie dane, które odnoszą się do pacjentów z badania *EMPEROR-Preserved*; efekt był podobny dla kobiet i mężczyzn; z uwagi na brak danych o liczebności grup na wykresie poniżej przyjęto dla prezentacji odsetki wynoszące 50%.

Korzystny efekt dodania empagliflozyny do SoC, w postaci redukcji ryzyka pierwszej, jak i kolejnych hospitalizacji związanych z niewydolnością serca był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z, jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, bez względu na BMI, klasę NYHA, przebyta w ciągu ostatniego roku hospitalizację z powodu HF, czy też wyjściowe stosowanie leków z grup ACEi/ARB lub ARNI bądź terapii z grupy MRA. Istotną statystycznie interakcję z ocenianym leczeniem ( $p = 0,0077$ ) stwierdzono w przypadku wyjściowej wartości LVEF – wyraźną korzyść z dodanej terapii empagliflozyną odnosili chorzy z wyjściowymi wartościami LVEF < 50% (HR = 0,57 [95% CI: 0,42; 0,79]) i od 50% do < 60% (HR = 0,66 [95% CI: 0,48; 0,91]), przy braku przewagi EMPA+SoC nad placebo+SoC u chorych z wyjściową LVEF  $\geq$  60% (HR = 1,05 [95% CI: 0,76; 1,46]). Drugą istotną, interakcję ( $p = 0,0379$ ) odnotowano w analizie podgrup wg stosowania leków z grupy MRA – liczbową redukcję ryzyka HHF w wyniku dodania empagliflozyny do SoC obserwowano w obu podgrupach, korzyść była jednak silniej zaznaczona u pacjentów nieleczonych MRA (HR = 0,60 [95% CI: 0,47; 0,77]), niż u chorych leczonych MRA (HR = 0,90 [95% CI: 0,68; 1,19]). Pewne zróżnicowanie siły wpływu empagliflozyny na liczbę HHF można zauważyć też w podgrupach wiekowych, przy wyraźniej zaznaczonej korzyści w podgrupie starszych pacjentów, w wieku  $\geq$  70 lat (HR = 0,65 [95% CI: 0,52; 0,82]) w porównaniu z chorymi w wieku < 70 lat (HR = 0,92 [95% CI: 0,67; 1,26]), na co wpływ mogła mieć ogółem mniejsza liczba zdarzeń u młodszych chorych; wynik testu interakcji:  $p = 0,0632$ . Podobnie, istotne wyniki odnotowano u pacjentów w wieku 75-79 lat, jak i  $\geq$  80 lat, odpowiednio HR = 0,60 (95% CI: 0,41; 0,86) i HR = 0,65 (95% CI: 0,48; 0,89). Dodatkowo w publikacji *Böhm 2022* wykazano, że EMPA+SoC zmniejsza ryzyko

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



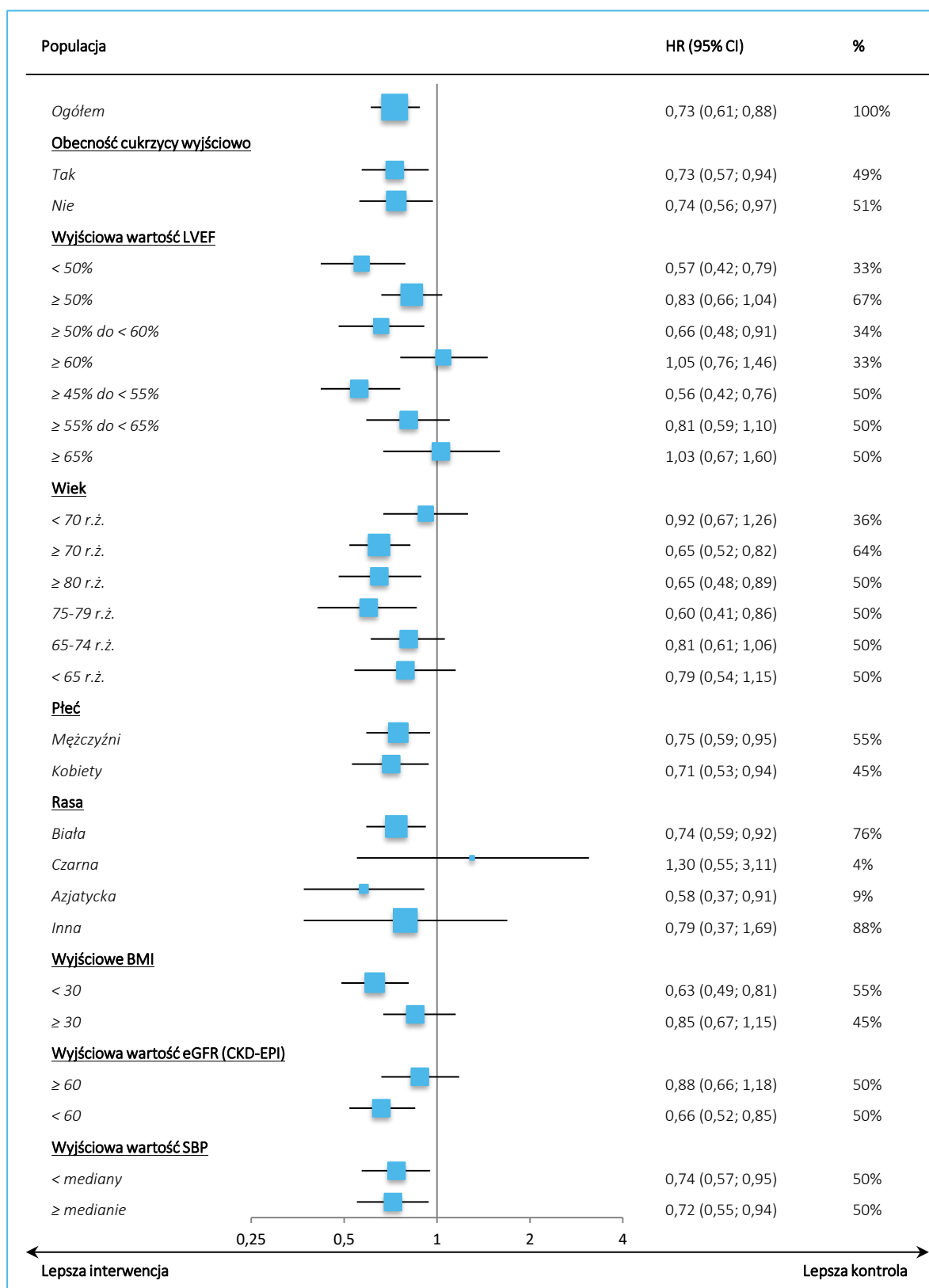
wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego w całym analizowanym spektrum wiekowym, a podeszły wiek nie wiąże się ze zmniejszoną skutecznością (szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli opisującej wyniki publikacji *Böhm 2022*, zamieszczonej w załączniku).

Wyniki analizy w predefiniowanych podgrupach zaprezentowano również na wykresie.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

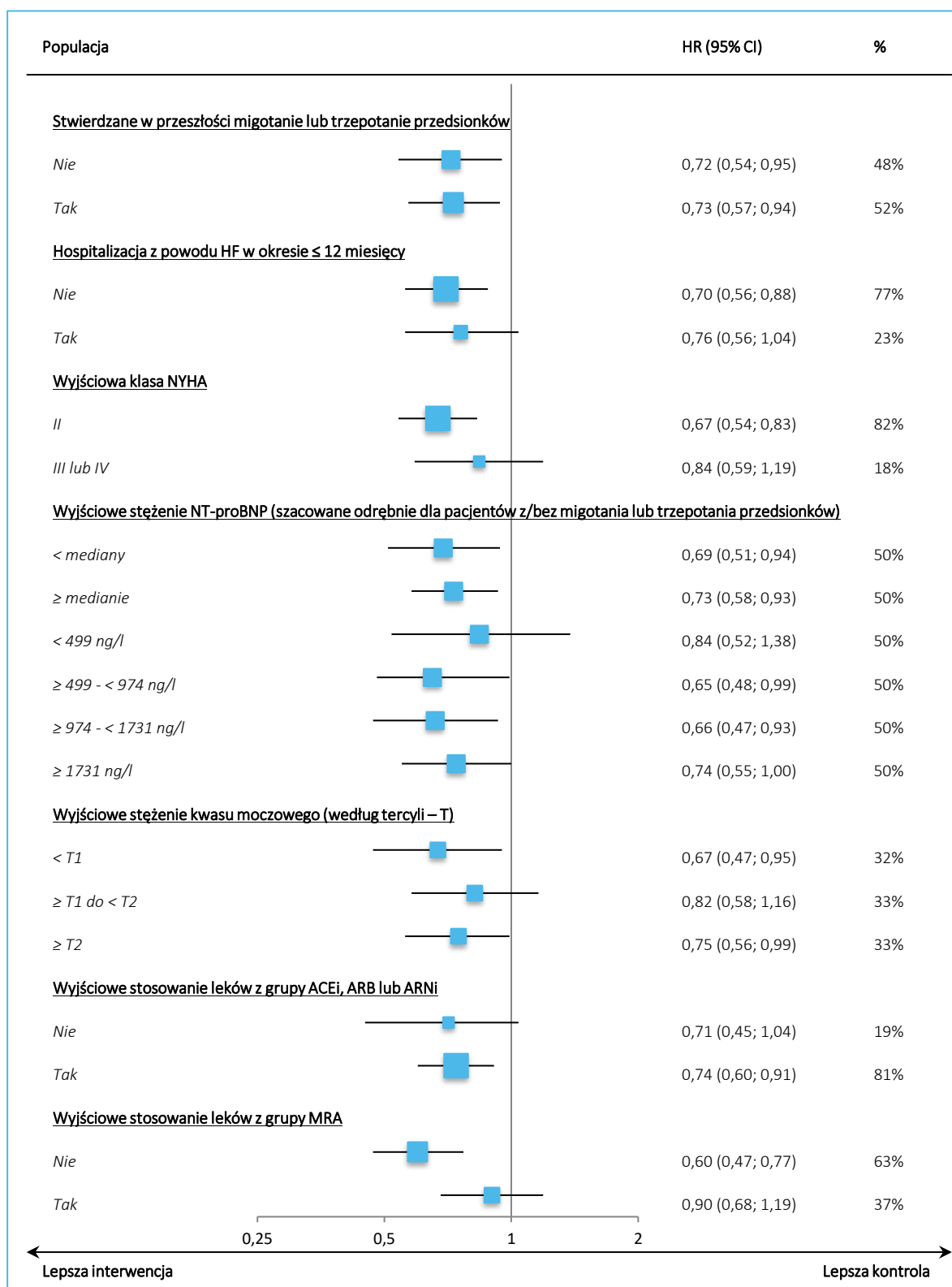
Wykres 10. Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF – analiza w podgrupach, część I; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved*.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

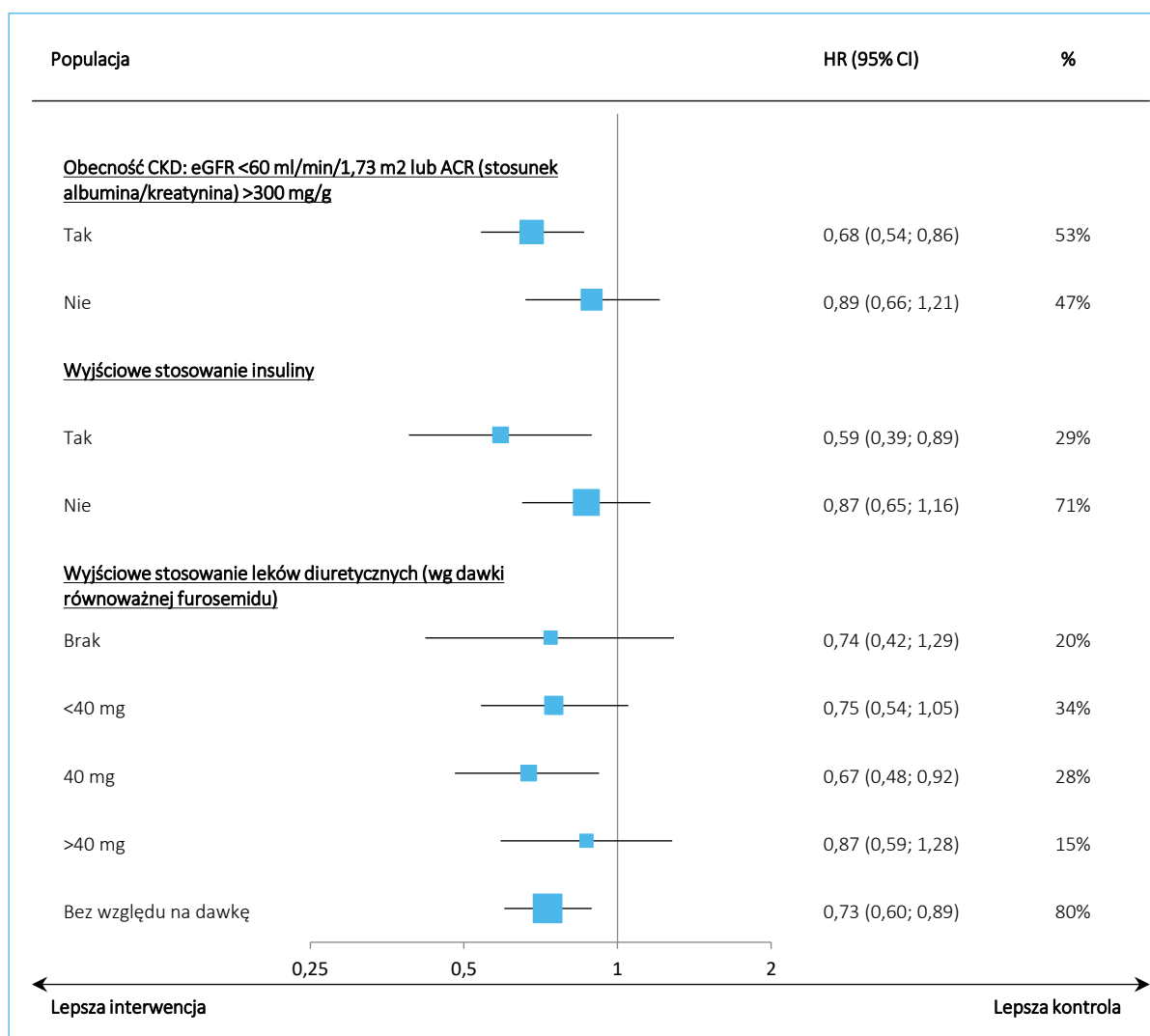
Wykres 11. Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF – analiza w podgrupach, część II; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved*.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 12. Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF – analiza w podgrupach, część III; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved*.



W dodatkowej analizie podgrup według tercylki wyjściowego wyniku w kwestionariuszu kardiomiopatii Kansas City (KCCQ – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) wykazano ponadto, że leczenie empagliflozyną związane było z redukcją całkowitej liczby hospitalizacji z powodu HF niezależnie od wyjściowej jakości życia i nasilenia objawów u pacjenta (*Butler 2022a*).

#### 5.4.2.2 Czas trwania hospitalizacji związanej z HF

Zgodnie z informacjami dostępnymi w publikacji *Packer 2021a* przeciętny czas trwania pojedynczej hospitalizacji związanej z niewydolnością serca był zbliżony w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC. Dostępne dane liczbowe i wyniki własnego oszacowania średniej różnicy przedstawiono w tabeli poniżej.

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 23. Średnia czasu trwania hospitalizacji związanej z HF; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Packer 2021a).

Punkt końcowy	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD) [95% CI]	N	średnia (SD) [95% CI]	
Średnia czasu trwania hospitalizacji związanej z HF [liczba dni]	2997	11,50 (40,50*) [10,0; 12,9]	2991	10,80 (33,48*) [9,6; 12,0]	0,70 (-1,18; 2,58) p = 0,4660

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Średni czas trwania hospitalizacji związanej z HF u pacjentów w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC był zbliżony: 11,50 vs 10,80 dnia. Różnica pomiędzy porównywanymi grupami nie była istotna statystycznie; MD = 0,70 (95% CI: -1,18; 2,58) dnia.

### 5.4.3 Hospitalizacja, hospitalizacja lub zgon

W badaniu *EMPEROR-Preserved* ocenie poddano także inne (poza wynikiem I-rzędowym i analizą zdarzeń pogorszenia HF) złożone punkty końcowe uwzględniające zróżnicowane kategorie hospitalizacji, szersze niż hospitalizacja związana z niewydolnością serca (hospitalizacje ogółem, hospitalizacje z przyczyn CV, hospitalizacje wymagające podania dożylnego leków moczopędnych, hospitalizacje wymagające podanie dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+") oraz kombinację zróżnicowanych kategorii zdarzeń hospitalizacji i zgonów (bez względu na przyczynę), analizowane jako czas do wystąpienia pierwszego ze zdefiniowanych zdarzeń lub jako porównanie całkowitej liczby zdarzeń, pierwszych lub kolejnych (publikacja Packer 2021a). Dane liczbowe i wyniki analiz porównawczych dotyczące wspomnianych punktów końcowych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Inne punkty końcowe, uwzględniające zgony i/lub hospitalizacje; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Packer 2021a).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)			placebo+SoC (N = 2991)			HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
<b>Hospitalizacja lub zgon</b>							
Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z powodu HF	581 (19,4%)	–	9,6	662 (22,1%)	–	11,2	<b>0,85 (0,76; 0,95), p = 0,005</b>
Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z przyczyny CV	888 (29,6%)	–	16,1	967 (32,3%)	–	18,1	<b>0,89 (0,81; 0,98), p = 0,014</b>
Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja bez względu na przyczynę	1356 (45,2%)	–	28,6	1431 (47,8%)	–	31,2	<b>0,92 (0,85; 0,99), p = 0,025</b>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)			placebo+SoC (N = 2991)			HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
<b>Hospitalizacja</b>							
Czas do pierwszej hospitalizacji z przyczyny CV	669 (22,3%)	–	12,2	765 (25,6%)	–	14,3	<b>0,85 (0,77; 0,94), p = 0,002</b>
Czas do pierwszej hospitalizacji bez względu na przyczynę	1271 (42,4%)	–	26,8	1340 (44,8%)	–	29,2	<b>0,92 (0,85; 0,99), p = 0,032</b>
Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji z przyczyny CV	–	1145	–	–	1333	–	<b>0,84 (0,74; 0,95), p &lt; 0,005</b>
Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę	–	2566	–	–	2769	–	0,93 (0,85; 1,01), p = 0,101
Całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnego leków moczopędnych	–	516	–	–	727	–	<b>0,67 (0,57; 0,79), p &lt; 0,0001</b>
Całkowita liczba hospitalizacji, podczas których konieczne było podanie dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+"	–	102	–	–	140	–	<b>0,73 (0,55; 0,97), p = 0,033</b>

W okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca, stosowanie empagliflozyny jako leczenia dodanego do SoC związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu lub hospitalizacji – zarówno w przypadku uwzględnienia jako składowej tego złożonego punktu końcowego wyłącznie hospitalizacji związanych z HF (redukcja ryzyka o 15%; HR = 0,85 [95% CI: 0,76; 0,95]), hospitalizacji z przyczyn CV (redukcja ryzyka o 11%; HR = 0,89 [95% CI: 0,81; 0,98]), jak i wszystkich hospitalizacji, bez względu na ich przyczynę (redukcja ryzyka o 8%; HR = 0,92 [95% CI: 0,85; 0,99]).

W analizie czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia dla zróżnicowanych kategorii hospitalizacji wykazano istotny statystycznie, korzystny wpływ dodania empagliflozyny do SoC, w porównaniu do placebo+SoC, zarówno w postaci redukcji ryzyka hospitalizacji z przyczyn CV (redukcja ryzyka o 15%; HR = 0,85 [95% CI: 0,77; 0,94]), jak i redukcji ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę (redukcja ryzyka o 8%; HR = 0,92 [95% CI: 0,85; 0,99]). W serii analiz uwzględniających całkowite liczby hospitalizacji (tj. zarówno pierwszą, jak i kolejne hospitalizacje danej kategorii) leczenie empagliflozyną związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z przyczyny CV (redukcja ryzyka o 16%; HR = 0,84 [95% CI: 0,74; 0,95]) w porównaniu z placebo, przy braku istotnego wpływu na częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę (HR = 0,93 [95% CI: 0,85; 1,01]). Wyraźnej i istotnej statystycznie redukcji w wyniku zastosowania empagliflozyny zamiast placebo uległy natomiast całkowite liczby

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

hospitalizacji wymagających podania dożylnego leków moczopędnych (redukcja ryzyka o 33%; HR = 0,67 [95% CI: 0,57; 0,79]), jak i hospitalizacji, podczas których konieczne było podanie dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+" (redukcja ryzyka o 27%; HR = 0,73 [95% CI: 0,55; 0,97]).

#### 5.4.3.1 Całkowita liczba hospitalizacji z przyczyn CV – analiza w podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na całkowitą liczbę (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) w podgrupach predefiniowanych w protokole badania.

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

Tabela 25. Całkowita liczba hospitalizacji z przyczyn CV – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Packer 2021a, Nicholls 2022).

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)	p interakcji
Ogółem	1145/2997 (38,2%*)	1333/2991 (44,6%*)	<b>0,84 (0,74; 0,95)</b>	nd
<b>Obecność cukrzycy wyjściowo</b>				
Tak	616/1466 (42,0%*)	777/1472 (52,8%*)	<b>0,79 (0,67; 0,94)</b>	p = 0,3444
Nie	529/1531 (34,6%*)	556/1519 (36,6%*)	0,89 (0,75; 1,07)	
<b>Wyjściowa wartość LVEF</b>				
< 50%	324/995 (32,6%*)	462/968 (47,7%*)	<b>0,69 (0,56; 0,86)</b>	<b>p = 0,0176</b>
≥ 50% do < 60%	416/1028 (40,5%*)	471/1030 (45,7%*)	0,85 (0,69; 1,04)	
≥ 60%	405/974 (41,6%*)	400/973 (41,1%*)	1,00 (0,81; 1,24)	
<b>Wiek</b>				
< 70 r.ż.	374/1066 (35,1%*)	442/1084 (40,8%*)	0,87 (0,71; 1,07)	p = 0,6384
≥ 70 r.ż.	771/1931 (39,9%*)	891/1907 (46,7%*)	<b>0,82 (0,71; 0,95)</b>	
<b>Płeć</b>				
Mężczyźni	675/1659 (40,7%*)	751/1653 (45,4%*)	0,86 (0,73; 1,02)	p = 0,5625
Kobiety	470/1338 (35,1%*)	582/1338 (43,5%*)	<b>0,80 (0,67; 0,97)</b>	
<b>Rasa</b>				
Biała	865/2286 (37,8%*)	975/2256 (43,2%*)	<b>0,86 (0,75; 0,99)</b>	p = 0,3763
Czarna	68/133 (51,1%*)	72/125 (57,6%*)	0,97 (0,56; 1,71)	

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)	p interakcji
Azjatycka	146/413 (35,4%*)	211/411 (51,3%*)	<b>0,65 (0,47; 0,90)</b>	
Inna	66/164 (40,2%*)	75/198 (37,9%*)	0,96 (0,59; 1,63)	
<b>Wyjściowe BMI</b>				
< 30	594/1654 (35,9%*)	740/1642 (45,1%*)	<b>0,75 (0,64; 0,89)</b>	p = 0,0589
≥ 30	551/1343 (41,0%*)	593/1349 (44,0%*)	0,95 (0,80; 1,14)	
<b>Wyjściowa wartość eGFR (CKD-EPI)</b>				
≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	426/1493 (28,5%*)	535/1505 (35,5%*)	<b>0,80 (0,67; 0,96)</b>	p = 0,4514
< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	719/1504 (47,8%*)	798/1484 (53,8%*)	0,88 (0,75; 1,04)	
<b>Wyjściowa wartość SBP</b>				
< mediany	583/1496 (39,0%*)	658/1474 (44,6%*)	0,87 (0,73; 1,04)	p = 0,5002
≥ medianie	562/1501 (37,4%*)	675/1517 (44,5%*)	<b>0,80 (0,68; 0,95)</b>	
<110 mmHg ( <i>Nicholls 2022</i> )		n = 455		p dla trendu: 0,35
110-129 mmHg ( <i>Nicholls 2022</i> )		n = 2415	bd.	
>130 mmHg ( <i>Nicholls 2022</i> )		n = 3118		
<b>Stwierdzone w przeszłości migotanie lub trzepotanie przedsionków</b>				
Nie	480/1417 (33,9%*)	592/1427 (41,5%*)	<b>0,81 (0,68; 0,96)</b>	p = 0,7213
Tak	665/1576 (42,2%*)	741/1559 (47,5%*)	0,85 (0,72; 1,00)	
<b>Hospitalizacja z powodu HF w okresie ≤ 12 miesięcy</b>				
Nie	723/2298 (31,5%*)	810/2321 (34,9%*)	0,88 (0,76; 1,01)	p = 0,3209
Tak	422/699 (60,4%*)	523/670 (78,1%*)	<b>0,77 (0,61; 0,96)</b>	
<b>Wyjściowa klasa NYHA</b>				
II	756/2435 (31,0%*)	942/2452 (38,4%*)	<b>0,79 (0,69; 0,91)</b>	p = 0,2299
III lub IV	389/562 (69,2%*)	391/539 (72,5%*)	0,94 (0,73; 1,21)	
<b>Wyjściowe stężenie NT-proBNP (szacowane odrębnie dla pacjentów z/bez migotania lub trzepotania przedsionków)</b>				
< mediany	428/1477 (29,0%*)	499/1508 (33,1%*)	0,84 (0,70; 1,00)	p = 0,9428
≥ medianie	717/1516 (47,3%*)	833/1476 (56,4%*)	<b>0,83 (0,71; 0,96)</b>	
<b>Wyjściowe stężenie kwasu moczowego (według tercylu – T)</b>				
< T1	279/963 (29%*)	365/975 (37,4%*)	<b>0,72 (0,58; 0,91)</b>	p = 0,2854
≥ T1 do < T2	339/1032 (32,8%*)	372/966 (38,5%*)	0,93 (0,75; 1,16)	
≥ T2	514/970 (53,0%*)	588/1018 (57,8%*)	0,86 (0,70; 1,05)	
<b>Wyjściowe stosowanie leków z grupy ACEi, ARB lub ARNi</b>				
Nie	295/569 (51,8%*)	309/587 (52,6%*)	0,87 (0,67; 1,14)	p = 0,7135
Tak	850/2428 (35,0%*)	1024/2404 (42,6%*)	<b>0,83 (0,72; 0,95)</b>	
<b>Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA</b>				

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



Populacja	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)	p interakcji
Nie	697/1878 (37,1%*)	822/1866 (44,1%*)	<b>0,82 (0,70; 0,96)</b>	p = 0,732
Tak	448/1119 (40,0%*)	511/1125 (45,4%*)	0,86 (0,71; 1,05)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

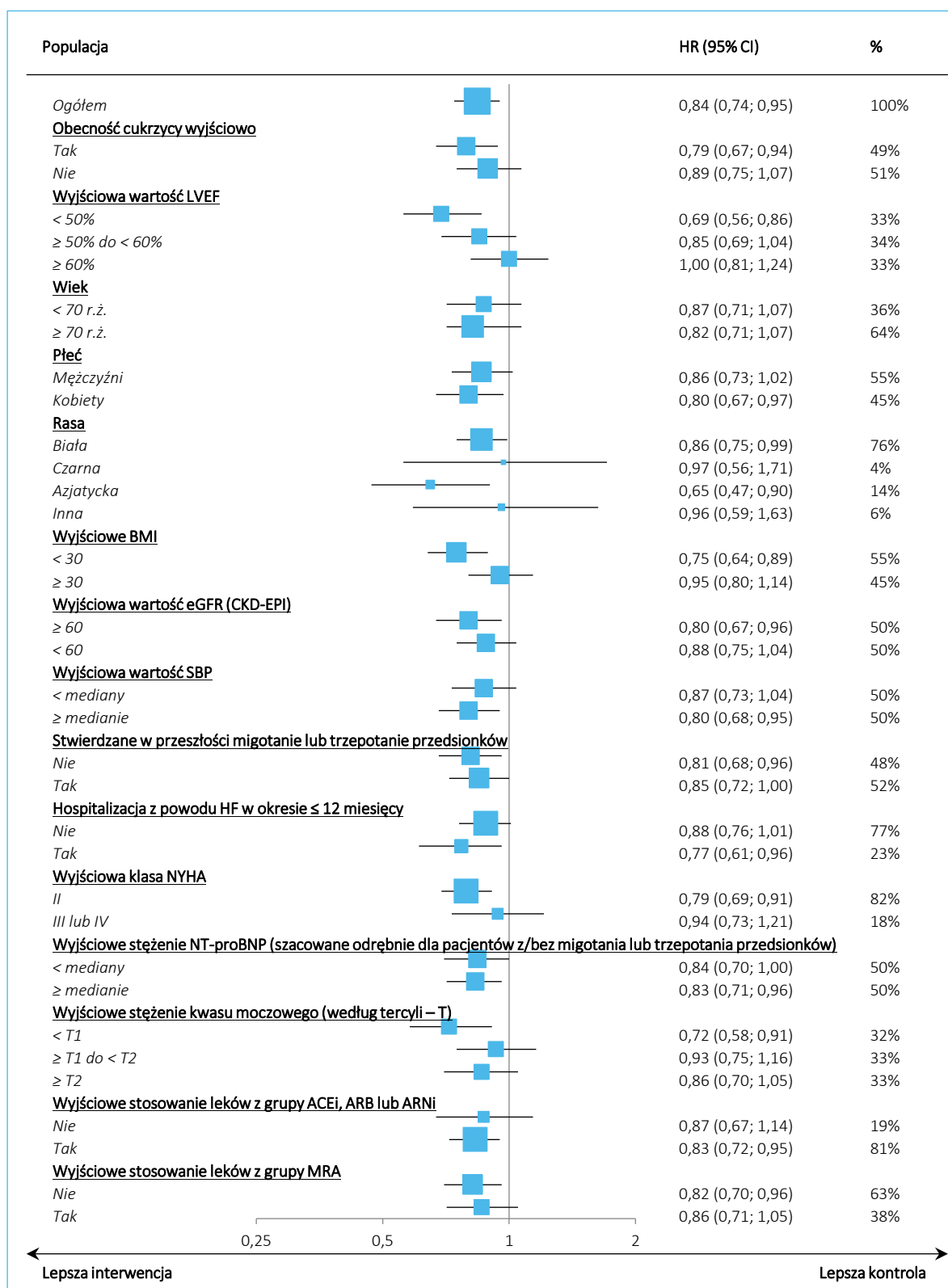
Korzystny efekt dodania empagliflozyny do SoC, w postaci redukcji ryzyka pierwszej, jak i kolejnych hospitalizacji z przyczyn CV był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z, jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, bez względu na wiek, przebyłą w ciągu ostatniego roku hospitalizację z powodu HF, czy też wyjściowe stosowanie leków z grup ACEi/ARB lub ARNI bądź z grupy MRA. Istotną statystycznie interakcję z ocenianym leczeniem (p = 0,0176) stwierdzono w przypadku wyjściowej wartości LVEF – wyraźną korzyść z dodanej terapii empagliflozyną odnosili chorzy z wyjściowymi wartościami LVEF < 50% (HR = 0,69 [95% CI: 0,56; 0,86]) i od 50% do < 60% (HR = 0,85 [95% CI: 0,69; 1,04]), przy braku przewagi EMPA+SoC nad placebo+SoC u chorych z wyjściową LVEF ≥ 60% (HR = 1,00 [95% CI: 0,81; 1,24]). Pewne zróżnicowanie siły wpływu empagliflozyny na liczbę HHF można zauważyć też w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej wartości BMI (wynik testu interakcji: p = 0,0589), przy wyraźniej zaznaczonej korzyści w podgrupie pacjentów o mniejszej masie ciała – wskaźnik BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> (HR = 0,75 [95% CI: 0,64; 0,89]) w porównaniu z chorymi obciążonymi otyłością – BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (HR = 0,95 [95% CI: 0,80; 1,14]); a także w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowego nasilenia objawów niewydolności serca (wynik testu interakcji: p = 0,2299), gdzie przewaga empagliflozyny nad placebo była silniej wyrażona w przypadku pacjentów z HF w klasie NYHA II (HR = 0,79 [95% CI: 0,69; 0,91]), niż u chorych z HF w klasie NYHA III-IV (HR = 0,94 [95% CI: 0,73; 1,21]).

Wyniki analizy w predefiniowanych podgrupach zaprezentowano również na wykresie.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 13. Całkowita liczba hospitalizacji z przyczyn CV – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved*.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

#### 5.4.4 Zgon bez względu na przyczynę

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

Tabela 26. Zgon, bez względu na przyczynę; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Anker 2021).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)		placebo+SoC (N = 2991)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Zgon bez względu na przyczynę	422 (14,1%)	6,6	427 (14,3%)	6,7	1,00 (0,87; 1,15)

W okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca zgony pacjentów leczonych EMPA+SoC występowały z częstością zbliżoną do obserwowanej w grupie kontrolnej; 14,1% vs 14,3%. Nie stwierdzono redukcji ryzyka zgonu w grupie leczonej empagliflozyną względem grupy, w której podawano placebo; HR = 1,00 (95% CI: 0,87; 1,15).

W publikacji *Anker 2021* podano dodatkowe informacje liczbowe dotyczące liczby zgonów z poszczególnych przyczyn w grupach EMPA+SoC i kontrolnej. Dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Zgony według przyczyn; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Anker 2021).

Punkt końcowy (przyczyna zgonu)	EMPA+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)
Zgon (bez względu na przyczynę)	422/2997 (14,1%)	427/2991 (14,3%)
<b>Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych</b>		
Nagły zgon sercowy	99/2997 (3,3%)	114/2991 (3,8%)
Niewydolność serca	40/2997 (1,3%)	51/2991 (1,7%)
Udar	19/2997 (0,6%)	20/2991 (0,7%)
Ostry zawał serca	5/2997 (0,2%)	5/2991 (0,2%)
Procedura sercowo-naczyniowa	7/2997 (0,2%)	2/2991 (0,1%)
Krwotok sercowo-naczyniowy	0/2997 (0,0%)	1/2991 (0,0%)
Inne przyczyny CV	16/2997 (0,5%)	20/2991 (0,7%)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Przyczyna nieokreślona	33/2997 (1,1%)	31/2991 (1,0%)
<b>Zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe</b>		
Przyczyna inna niż sercowo-naczyniowa, ogółem	203/2997 (6,8%)	183/2991 (6,1%)
Zakażenie (w tym posocznica)	91/2997 (3,0%)	78/2991 (2,6%)
Nowotwór złośliwy	39/2997 (1,3%)	34/2991 (1,1%)
Przyczyny żołądkowo-jelitowe	12/2997 (0,4%)	4/2991 (0,1%)
Uraz	13/2997 (0,4%)	2/2991 (0,1%)
Przyczyny nerkowe	4/2997 (0,1%)	10/2991 (0,3%)
Przyczyny płucne	6/2997 (0,2%)	5/2991 (0,2%)
Krwotok	3/2997 (0,1%)	3/2991 (0,1%)
Przyczyny wątrobowo-żółciowe	2/2997 (0,1%)	3/2991 (0,1%)
Przyczyny neurologiczne (inne niż sercowo-naczyniowe)	4/2997 (0,1%)	0/2991 (0,0%)
Samobójstwo	1/2997 (0,0%)	3/2991 (0,1%)
Procedura lub zabieg chirurgiczny inne niż sercowo-naczyniowe	3/2997 (0,1%)	1/2991 (0,0%)
Przyczyny trzustkowe	0/2997 (0,0%)	1/2991 (0,0%)
Inne przyczyny	25/2997 (0,8%)	39/2991 (1,3%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analizując częstość zgonów z poszczególnych przyczyn można zauważyć, że w grupie EMPA+SoC odnotowywano zgodnie z oczekiwaniami mniejszą, niż w grupie kontrolnej, liczbę zgonów z powodów CV takich jak nagły zgon sercowy, niewydolność serca i „innych” przyczyn CV; a także mniejszą liczbę zgonów z przyczyn związanych z nerkami, wątrobą lub drogami żółciowymi, trzustką; jak również mniejszą liczbę samobójstw i zgonów z przyczyn określonych jako „inne”. Natomiast częściej u leczonych empagliflozyną niż u przyjmujących placebo, stwierdzano zgony związane z procedurą CV, przyczynami związanymi z układem pokarmowym, urazami, przyczynami neurologicznymi oraz procedurami lub zabiegami chirurgicznymi innymi niż sercowo-naczyniowe. Ostatecznie, uwzględniając wszystkie kategorie zgonów, nie tylko związanych z przyczynami sercowo-naczyniowymi, w dostępnym okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca nie wykazano różnic pomiędzy grupami w ryzyko zgonu ogółem.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 5.4.4.1 Zgon bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na ryzyko zgonu bez względu na przyczynę w podgrupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na stosowanie leków z grupy MRA, obecność cukrzycy oraz płeć. Wyniki te były spójne z analizą w populacji ITT – nie odnotowano znamienych różnic między EMPA+SoC a placebo+SoC w ocenie tego punktu końcowego.

Tabela 28. Zgon bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Ferreira 2022a, Filippatos 2022 i Butler 2022c).

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%) [czę- stość/100 pacjento- lat]	placebo+SoC, n/N (%) [czę- stość/100 pacjento- lat]	HR (95% CI)	p interakcji
Ogółem	422/2997 (14,1%) [6,6]	427/2991 (14,3%) [6,7]	1,00 (0,87; 1,15)	nd.
<b>Obecność cukrzycy wyjściowo (Filippatos 2022<sup>^</sup>)</b>				
Tak	234/1466 (16,0%) [7,54]	226/1472 (15,4%) [7,14]	1,05 (0,88; 1,26)	0,43
Nie	188/1531 (12,3%) [5,71]	201/1519 (13,2%) [6,21]	0,94 (0,77; 1,15)	
<b>Płeć (Butler 2022c)</b>				
Mężczyźni	269/1659 (16,2%*) [7,60]	267/1653 (16,2%*) [7,53]	1,02 (0,86; 1,20)	0,778
Kobiety	153/1338 (11,4%*) [5,35]	160/1338 (12,0%*) [5,61]	0,98 (0,78; 1,22)	
<b>Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA (Ferreira 2022a)</b>				
Nie	251/1878 (13,4%) [6,2]	257/1866 (13,8%) [6,4]	0,99 (0,84; 1,18)	0,91
Tak	171/1119 (15,3%) [7,3]	170/1125 (15,1%) [7,1]	1,01 (0,82; 1,25)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

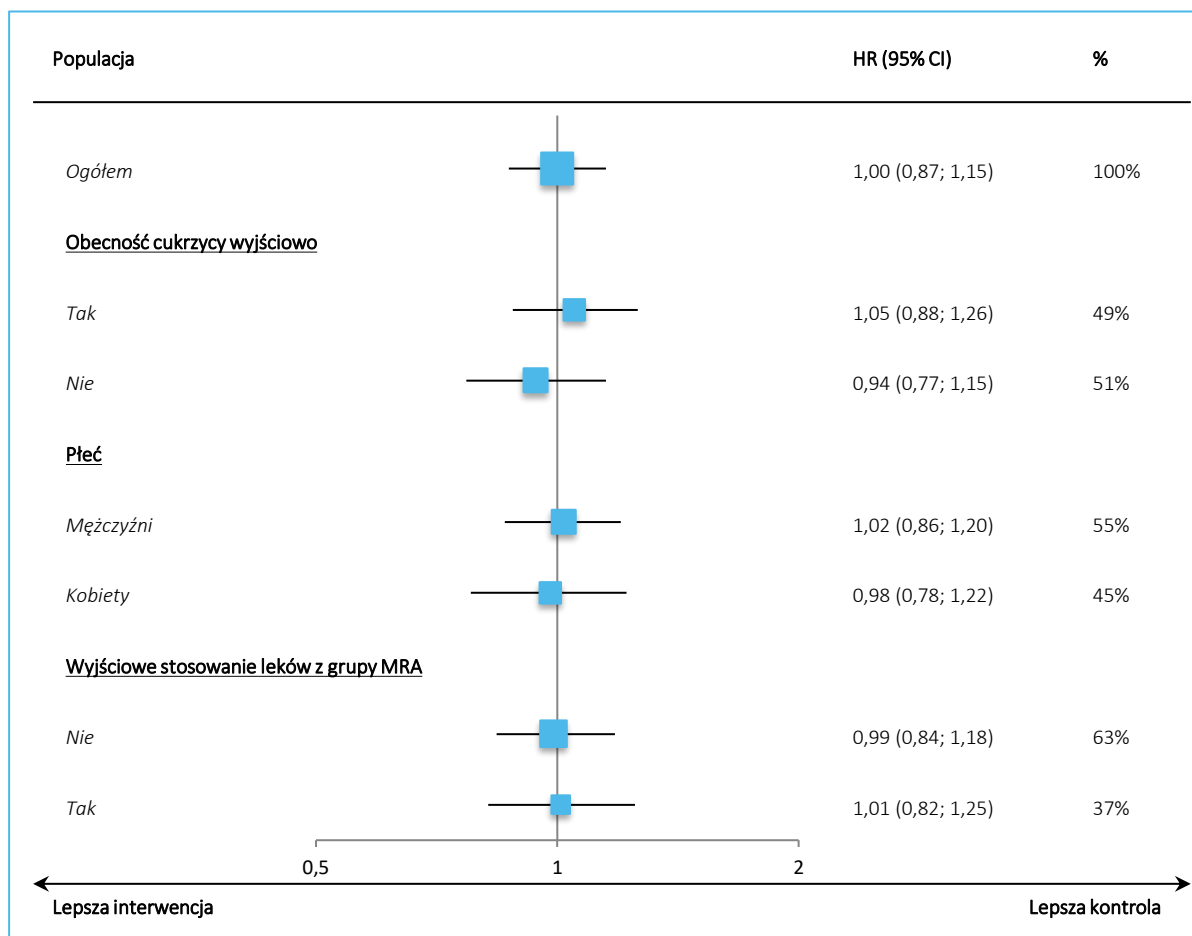
<sup>^</sup> z publikacji *Filippatos 2022* przedstawiono w załączniku dodatkowo dane z podziałem odpowiednio na normoglikemię, stan przedcukrzycowy i cukrzycę – wyniki tych analiz były spójne z analizą w populacji ITT.

Wyniki analiz w podgrupach zaprezentowano także graficznie na wykresie poniżej.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 14. Zgon bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved*.



#### 5.4.5 Nasilenie objawów niewydolności serca w klasie NYHA

Autorzy publikacji *Packer 2021a* oszacowali ilorazy szans (OR) wystąpienia mniejszego nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA w grupie leczonej empagliflozyną, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo w predefiniowanych punktach czasowych. Analizę przeprowadzono za pomocą regresji logistycznej dla zmiennych kategorialnych, z dopasowaniem wyjściowej klasy NYHA. W publikacji nie podano liczb ani odsetków pacjentów, u których wystąpił wspomniany punkt końcowy. W tabeli poniżej przedstawiono parametry oszacowane przez autorów badania.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 29. Zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Packer 2021a).

Wizyta (nr tygodnia)	EMPA+SoC N = 2991	placebo+SoC N = 2997	OR (95% CI) <sup>†</sup>
4	2967*	2945*	1,17 (0,99; 1,37), p = 0,063
12	2924*	2896*	<b>1,23 (1,07; 1,41), p = 0,004</b>
32	2792*	2780*	<b>1,30 (1,14; 1,49), p &lt; 0,0001</b>
52	2689*	2683*	<b>1,37 (1,20; 1,57), p &lt; 0,0001</b>
76	2390*	2423*	<b>1,43 (1,24; 1,64), p &lt; 0,0001</b>
100	1833*	1857*	<b>1,21 (1,04; 1,41), p = 0,016</b>
124	1319*	1306*	<b>1,33 (1,11; 1,60), p = 0,002</b>
148	779*	778*	<b>1,48 (1,17; 1,88), p = 0,001</b>

\* - autorzy nie zdefiniowali podanych liczebności, przypuszczalnie są to wartości *at risk* (oszacowania przeprowadzono bez imputacji danych)

Biorąc pod uwagę całość analizowanego przedziału czasowego, w zakresie od 4 do 148 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną mieli od ok. 20% do 50% większą szansę uzyskania podczas wizyty niższej oceny w klasie NYHA, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (wartości OR w zakresie od 1,17 do 1,48). Opisywana różnica na korzyść empagliflozyny osiągnęła istotność statystyczną już w drugim analizowanym punkcie czasowym, tj. podczas wizyty w 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia (OR = 1,23 [95% CI: 1,07; 1,41], p = 0,004) i statystyczna istotność obserwowanej różnicy została utrzymana we wszystkich kolejnych punktach czasowych (wizyty w 32, 52, 76, 100, 124 i 148 tyg.), aż do ostatniego analizowanego momentu obserwacji, w 148 tyg. od rozpoczęcia leczenia (OR = 1,48 [95% CI: 1,17; 1,88]), p = 0,001).

Dodatkowo, w publikacji *Butler 2022c* podano wyniki oceny szansy uzyskania lepszej kategorii NYHA po 52 tygodniach badania w podziale na podgrupy kobiet i mężczyzn. Zastosowanie empagliflozyny wiązało się z istotnym zwiększeniem tej szansy względem grupy placebo: OR = 1,34 (95% CI: 1,10; 1,64) w podgrupie kobiet oraz OR = 1,40 (95% CI: 1,17; 1,67). Nie odnotowano istotnej interakcji płci z efektem empagliflozyny w ocenianym punkcie końcowym (p = 0,77).

#### 5.4.6 Pogorszenie czynności nerek

W badaniu *EMPEROR-Preserved* ocenie poddano wpływ terapii dodanej empagliflozyną na ryzyko pogorszenia czynności nerek zdefiniowanego jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o  $\geq 40\%$  lub do  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub do  $< 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (*composite renal outcome*).

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $> 40\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Uzyskane wyniki, pochodzące z publikacji *Anker 2021* i *Packer 2021c*, przedstawiono w tabeli poniżej. Nie zidentyfikowano odrębnej analizy dla składowych tego wyniku złożonego, niemniej dostępne były dane liczbowe w podziale na dwa następujące komponenty: „schyłkową chorobę nerek” – zdefiniowaną jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR do  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub do  $< 10$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz „głęboki lub trwały ubytek eGFR niespełniający kryteriów schyłkowej choroby nerek” – rozumiany jako trwałe zmniejszenie eGFR o  $\geq 40\%$  względem wartości wyjściowej (*Packer 2021c*).

Dodatkowo w poniższej tabeli zamieszczono także wynik oceny pogorszenia czynności nerek, który uwzględnia inną jego definicję (pochodzącą z próby *DAPA-HF*), różnicą się od definicji z opisywanego badania większym trwałym zmniejszeniem eGFR, wynoszącym  $\geq 50\%$  oraz dodatkowo uwzględniającym także zgon z powodu schorzeń nerkowych (ang. *renal death*). Dane te pochodzą z publikacji *Packer 2021b* i *Anker 2022*.

Tabela 30. Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (*Anker 2021*, *Packer 2021c*, *Anker 2022*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)		placebo+SoC (N = 2991)		HR/RR* (95% CI)	RD (95% CI)*
	n (%)	n zdarzeń /100 p-y	n (%)	n zdarzeń /100 p-y		
<b>Złożony punkt końcowy</b>						
<u>Pogorszenie czynności nerek:</u>						
rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 40\%$ lub do $< 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR $\geq 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lub do $< 10$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	108 (3,6%)	2,1	112 (3,7%)	2,2	HR = 0,95 (0,73; 1,24), p = 0,724**	nd.
<u>Pogorszenie czynności nerek</u> (definicja z badań <i>DAPA-HF</i> i <i>DELIVER</i> ) <sup>^</sup> :						
rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o $\geq 50\%$ lub do $< 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR $\geq 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lub do $< 10$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> albo zgon z powodu schorzeń nerkowych	50 (1,7%*)	bd.	62 (2,1%*)	bd.	HR = 0,78 (0,54; 1,13), p = 0,193	nd.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $> 40\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 2997)		placebo+SoC (N = 2991)		HR/RR* (95% CI)	RD (95% CI)*
	n (%)	n zdarzeń /100 p-y	n (%)	n zdarzeń /100 p-y		
<b>Składowe złożonego punktu końcowego</b>						
<u>Schyłkowa choroba nerek:</u>						
rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR do < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lub do < 10 ml/min/1,73m <sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	20/2997 (0,7%)	bd	16/2991 (0,5%)	bd	RR = 1,25 (0,65; 2,40) p = 0,5084	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5075
<u>Głęboki lub trwały ubytek eGFR niespełniający kryteriów schyłkowej choroby nerek:</u>						
trwałe zmniejszenie eGFR o ≥ 40%	88/2997 (2,9%)	bd	96/2991 (3,2%)	bd	RR = 0,91 (0,69; 1,22) p = 0,5401	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5400

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z publikacji *Anker 2022*;

† u chorych z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;

‡ u chorych z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;

^ dane z publikacji *Packer 2021b* i *Anker 2022*.

Zgodnie z wynikami badania *EMPEROR-Preserved*, w okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca, pogorszenie czynności nerek wg definicji przyjętej w protokole tego badania odnotowano u 3,6% chorych w grupie EMPA+SoC oraz u 3,7% pacjentów w grupie placebo+SoC, nie stwierdzając istotnego wpływu leczenia empagliflozyną na ryzyko ocenianych zdarzeń nerkowych, HR = 0,95 (95% CI: 0,73; 1,24). Podobnie było w przypadku zastosowania definicji z badań *DAPA-HF* i *DELIVER*, HR = 0,78 (95% CI: 0,54; 1,13).

Częstość analizowanych zdarzeń nerkowych była porównywalna w grupach empagliflozyny i placebo także w zakresie wyodrębnionych składowych złożonego punktu końcowego, tj. schyłkowej choroby nerek (0,7% vs 0,5%; RR = 1,25 [95% CI: 0,65; 2,40]) i głębokiego lub trwałego ubytku eGFR (o ≥ 40%) niespełniającego kryteriów schyłkowej choroby nerek (2,9% vs 3,2%; RR = 0,91 [95% CI: 0,69; 1,22]).

#### 5.4.6.1 Pogorszenie czynności nerek – analiza w podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na ryzyko pogorszenia czynności nerek w podgrupach, w większości predefiniowanych dla tego punktu końcowego. Prezentowaną analizę podgrup przeprowadzono w ramach predefiniowanej, prospektywnej metaanalizy *EMPEROR-Pooled* i przedstawiono – z wyodrębnieniem populacji badania *EMPEROR-Preserved* – w publikacji *Packer 2021c*.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 31. Pogorszenie czynności nerek – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved (Packer 2021c)*.

Populacja†	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)
Ogółem	108/2997 (3,6%*)	112/2991 (3,7%*)	0,95 (0,73; 1,24)
<b>Obecność cukrzycy wyjściowo</b>			
Tak <sup>^</sup>	75/1466 (5,1%) [3,09] <sup>^^^</sup>	74/1472 (5,0%) [3,04] <sup>^^^</sup>	1,00 (0,72; 1,38)
Nie <sup>^</sup>	33/1531 (2,2%) [1,24] <sup>^^^</sup>	38/1519 (2,5%) [1,47] <sup>^^^</sup>	0,87 (0,54; 1,38)
<b>Wyjściowa wartość LVEF**</b>			
> 40% do < 50%	30/994 (3,0%*)	35/987 (3,5%*)	0,87 (0,53; 1,42)
≥ 50% do < 60%	39/1028 (3,8%*)	39/1030 (3,8%*)	1,03 (0,66; 1,61)
≥ 60%	39/974 (4,0%*)	38/973 (3,9%*)	0,95 (0,61; 1,49)
<b>Wiek</b>			
< 65 r.ż.	26/594 (4,4%*)	24/605 (4%*)	1,13 (0,65; 1,98)
65 do < 75 r.ż.	36/1122 (3,2%*)	50/1092 (4,6%*)	0,69 (0,45; 1,06)
≥ 75 r.ż.	46/1281 (3,6%*)	38/1294 (2,9%*)	1,20 (0,78; 1,85)
<b>Płeć</b>			
Mężczyźni	57/1659 (3,4%*)	51/1653 (3,1%*)	1,11 (0,76; 1,62)
Kobiety	51/1338 (3,8%*)	61/1338 (4,6%*)	0,82 (0,57; 1,19)
<b>Wyjściowe BMI</b>			
< 30	51/1654 (3,1%*)	58/1642 (3,5%*)	0,88 (0,60; 1,28)
≥ 30	57/1343 (4,2%*)	54/1349 (4%*)	1,04 (0,71; 1,51)
<b>Wyjściowo przewlekła choroba nerek</b>			
eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lub UACR > 300	75/1615 (4,6%*)	74/1583 (4,7%*)	0,97 (0,71; 1,34)
≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lub UACR ≤ 300	33/1378 (2,4%*)	37/1400 (2,6%*)	0,92 (0,58; 1,48)
<b>Wyjściowa wartość SBP</b>			
< mediany	39/1496 (2,6%*)	46/1474 (3,1%*)	0,87 (0,56; 1,33)
≥ medianie	69/1501 (4,6%*)	66/1517 (4,4%*)	1,00 (0,71; 1,40)
<b>Stwierdzone w przeszłości migotanie lub trzepotanie przedsionków</b>			
Nie	61/1417 (4,3%*)	60/1427 (4,2%*)	1,03 (0,72; 1,47)
Tak	47/1576 (3,0%*)	51/1559 (3,3%*)	0,89 (0,60; 1,32)
<b>Hospitalizacja z powodu HF w okresie ≤ 12 miesięcy</b>			
Nie	82/2298 (3,6%*)	80/2321 (3,4%*)	1,02 (0,75; 1,39)
Tak	26/699 (3,7%*)	32/670 (4,8%*)	0,78 (0,46; 1,31)
<b>Wyjściowa klasa NYHA</b>			

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja†	EMPA+SoC, n/N (%*)	placebo+SoC, n/N (%*)	HR (95% CI)
II	76/2435 (3,1%*)	88/2452 (3,6%*)	0,87 (0,64; 1,18)
III lub IV	32/562 (5,7%*)	24/539 (4,5%*)	1,24 (0,73; 2,10)
<b>Etiologia HF</b>			
Niedokrwienna	35/1079 (3,2%*)	42/1038 (4%*)	0,81 (0,52; 1,27)
Inna	73/1917 (3,8%*)	70/1953 (3,6%*)	1,04 (0,75; 1,45)
<b>Wyjściowe stężenie kwasu moczowego (według tercylów – T)<sup>††</sup></b>			
< T1	31/963 (3,2%*)	34/975 (3,5%*)	0,92 (0,56; 1,49)
≥ T1 do < T2	32/1032 (3,1%*)	32/966 (3,3%*)	0,98 (0,60; 1,60)
≥ T2	44/970 (4,5%*)	45/1018 (4,4%*)	0,96 (0,63; 1,46)
<b>Wyjściowe stężenie NT-proBNP<sup>***</sup></b>			
< 499 ng/l	17/747 (2,3%) [1,3] <sup>^^^</sup>	21/749 (2,8%) [1,6] <sup>^^^</sup>	0,88 (0,46; 1,67)
≥ 499- < 974 ng/l	22/719 (3,1%) [1,8] <sup>^^^</sup>	21/776 (2,7%) [1,6] <sup>^^^</sup>	1,12 (0,62; 2,04)
≥ 974- < 1731 ng/l	29/777 (3,7%) [2,2] <sup>^^^</sup>	29/721 (4,0%) [2,4] <sup>^^^</sup>	0,87 (0,52; 1,46)
≥ 1731 ng/l	40/754 (5,3%) [3,4] <sup>^^^</sup>	41/743 (5,5%) [3,6] <sup>^^^</sup>	0,92 (0,59; 1,42)
<b>Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA</b>			
Nie	64/1878 (3,4%*)	64/1866 (3,4%*)	0,96 (0,68; 1,36)
Tak	44/1119 (3,9%*)	48/1125 (4,3%*)	0,95 (0,63; 1,43)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* biorąc pod uwagę definicję pogorszenia czynności nerek z badania *DAPA-HF* (publikacja *Packer 2021b*) wartość HR dla LVEF > 40% do < 50% wyniosła 0,41 (95% CI: 0,20; 0,85), dla LVEF ≥ 50% do < 60% 0,84 (95% CI: 0,44; 1,66), a dla LVEF ≥ 60% 1,24 (95% CI: 0,66; 2,33); autorzy tej publikacji stwierdzili, że definicja głównego zdarzenia nerkowego może mieć wpływ na wnioski dotyczące wpływu terapii EMPA+SoC na progresję choroby nerek u pacjentów z niewydolnością serca;

\*\*\* z publikacji *Januzzi 2022* – p dla interakcji wyniosło 0,90; w publikacji tej w załączniku zaprezentowano także dane z podziałem na wyjściowe stężenie hs-cTnT – wyniki tych analiz były spójne z analizą w populacji ITT;

† w publikacji zaznaczono, że predefiniowaną analizą była również analiza w podgrupach wg rasy, ale liczba zdarzeń w poszczególnych podgrupach była w tym przypadku zbyt niska, aby otrzymać wiarygodne oszacowania (nie pokazano wyników);

^ dodatkowo w publikacji *Filippatos 2022* podano, że p dla interakcji wyniosło 0,62;

^^ szacowane osobno dla mężczyzn i kobiet;

^^^ częstość/100 pacjento-lat;

†† analiza nie predefiniowana dla tego punktu końcowego (analizy podgrup predefiniowane w ramach badania *EMPEROR-Pooled* opisano w publikacji *Packer 2020*).

Wyniki analizy wpływu empagliflozyny na ryzyko złożonego punktu końcowego pogorszenia czynności nerek są generalnie spójne z analizą w populacji ITT, która nie wykazała istotnej korzyści z dodania empagliflozyny do SoC w leczeniu chorych z HFpEF w zakresie zdefiniowanych zdarzeń. Pewne zróżnicowanie wpływu ocenianego leczenia na analizowane zdarzenia można zauważyć w podgrupach wyróżnionych względem wieku – u pacjentów w wieku od 65 do < 75 lat pogorszenie czynności nerek występowało liczbowo znacznie rzadziej u leczonych empagliflozyną, w porównaniu do przyjmujących placebo (HR = 0,69 [95% CI: 0,45; 1,06]), podczas gdy u chorych młodszych, < 65 roku życia i u pacjentów ≥ 75 roku życia obserwowano liczbowe zwiększenie częstości ocenianych zdarzeń nerkowych (odpowiednio

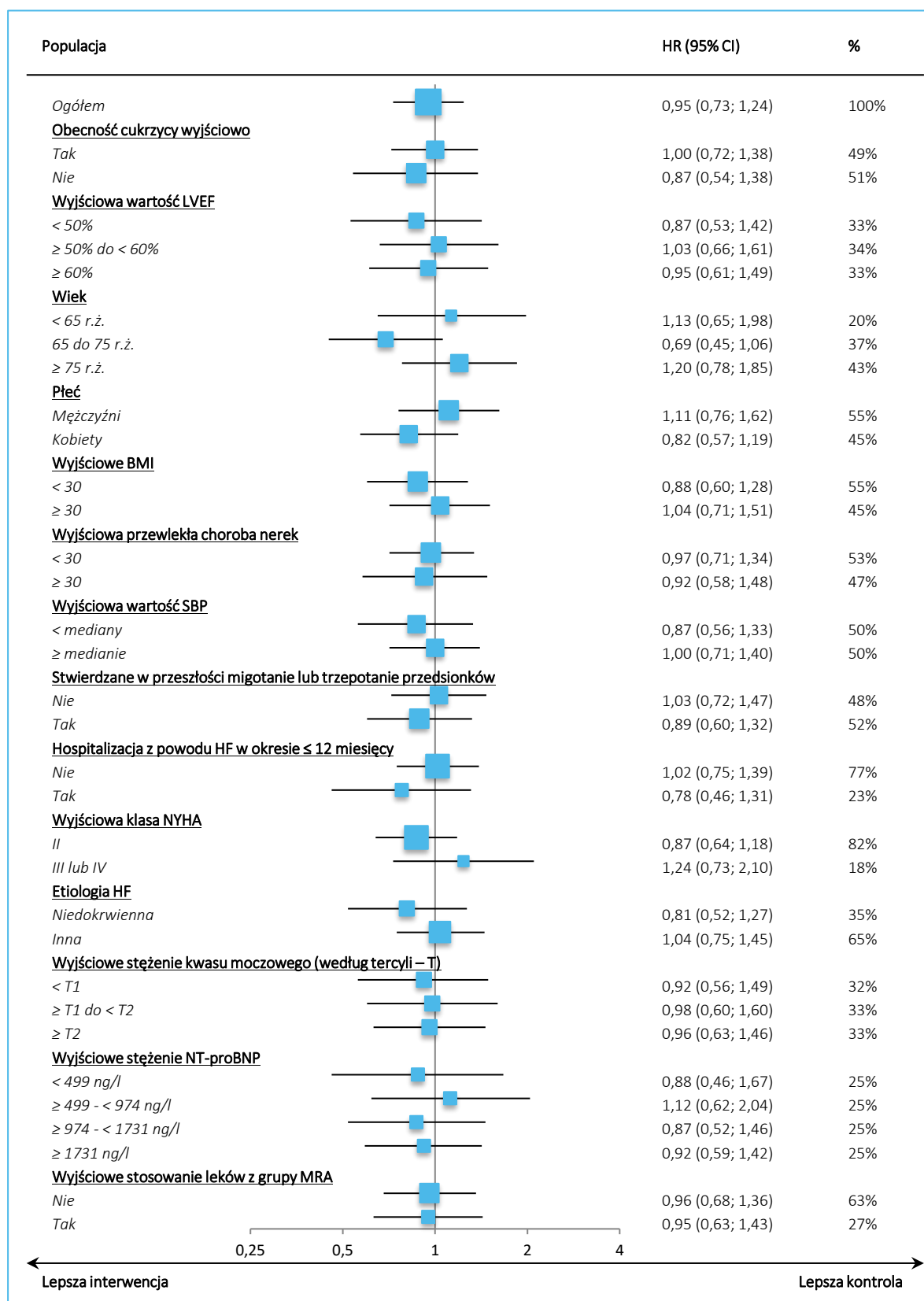
Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

HR = 1,13 [95% CI: 0,65; 1,98] i 1,20 [95% CI: 0,78; 1,85]) – wszystkie wyniki były jednak wyraźnie statystycznie nieznamiennie, a częstość zdarzeń stosunkowo niska; w publikacji źródłowej nie udostępniono wyników statystycznych testów interakcji dla opisywanej analizy podgrup. Podobne liczbowe zwiększenie takich zdarzeń odnotowano także u mężczyzn, chorych z wyjściową klasą NYHA III lub IV oraz pacjentów z wyjściowym stężeniem NT-proBNP wynoszącym  $\geq 499$  -  $< 974$  ng/l.

Wyniki analizy w predefiniowanych podgrupach zaprezentowano również na wykresie.

Wykres 15. Pogorszenie czynności nerek – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved*.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 5.4.7 Zmiana wartości eGFR

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

Tabela 32. Średnioroczna zmiana wartości eGFR (CKD-EPI); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Anker 2021).

Punkt końcowy	EMPA+SoC		placebo+SoC		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok]†#	2997	-1,25 (0,11)	2991	-2,62 (0,11)	<b>1,36 (1,06; 1,66), p &lt; 0,001<sup>^</sup></b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

# w publikacji *Böhm 2022* zaznaczono, że obserwowany wpływ EMPA+SoC na ocenę zmiany wartości eGFR był podobny we wszystkich analizowanych grupach wiekowych;

<sup>^</sup> zakładany poziom istotności statystycznej alfa = 0,001.

W okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca obserwowano zmniejszenie średnich wartości eGFR w obu porównywanych grupach pacjentów. Oszacowany roczny spadek eGFR był istotnie statystycznie wolniejszy w grupie leczonej EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC, odpowiednio o 1,25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs 2,62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> względem wartości wyjściowych. Różnica zmian na korzyść empagliflozyny, świadcząca na spowolnieniu nefropatii, była istotna statystycznie; MD = 1,36 (95% CI: 1,06; 1,66) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, p < 0,001.

Ponadto w publikacji *Packer 2021c* zidentyfikowano wyniki dodatkowej oceny rocznej zmiany eGFR w podgrupie pacjentów, w przypadku których dostępne były wyniki powtarzanych pomiarów w okresie przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną (wyjściowo) i po ok. 30 dniach od zakończenia leczenia empagliflozyną/placebo (porównanie par wyników u tych samych pacjentów) – przeprowadzonej w celu oceny długoterminowego wpływu testowanego leczenia na czynność nerek. Także w tej analizie średnioroczny spadek eGFR był bardziej zaznaczony w grupie kontrolnej niż w grupie empagliflozyny, odpowiednio -1,46 (95%CI: -1,70; -1,22) [N = 1568] vs -2,39 (95% CI: -2,63; -2,16) [N = 1608] w grupach EMPA+SoC vs placebo+SoC. Raportowana przez autorów badania średnia różnica rocznego spadku eGFR na korzyść empagliflozyny wyniosła 0,94 (95% CI: 0,60; 1,27) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 5.4.7.1 Zmiana wartości eGFR – analiza w podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na zmianę wartości eGFR w podgrupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na stosowanie leków z grupy MRA, obecność cukrzycy, z określonym stężeniem NT-proBNP oraz płeć. Wyniki te były spójne z analizą w populacji ITT – w przypadku podgrup z lub bez cukrzycy p dla interakcji wyniosło 0,01. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć jednak na uwadze, że badanie *EMPEROR-Preserved* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania.

Tabela 33. Zmiana wartości eGFR – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Amerena 2022, Ferreira 2022a, Filippatos 2022, Januzzi 2022, Butler 2022c, Butler 2022d, Nicholls 2022 oraz Wanner 2022).

Populacja	EMPA+SoC, średnia (SD)	placebo+SoC, średnia (SD)	MD (95% CI)	p interakcji
Ogółem	-1,25 (0,11)	-2,62 (0,11)	<b>1,36 (1,06; 1,66)</b>	nd.
<b>Obecność cukrzycy wyjściowo (Filippatos 2022<sup>^</sup>)</b>				
Tak	-1,25 (bd.)	-3,01 (bd.)	<b>1,77 (1,34; 2,20)</b>	<b>0,01</b>
Nie	-1,26 (bd.)	-2,24 (bd.)	<b>0,98 (0,57; 1,40)</b>	
<b>Płeć (Butler 2022c)</b>				
Mężczyźni	-1,08 (SE: 0,14)	-2,37 (SE: 0,14)	<b>1,29 (0,89; 1,69)</b>	0,568
Kobiety	-1,47 (SE: 0,16)	-2,94 (SE: 0,16)	<b>1,46 (1,01; 1,91)</b>	
<b>Wyjściowe stężenie NT-proBNP (szacowane odrębnie dla pacjentów z/bez migotania lub trzepotania przedsionków; Januzzi 2022<sup>^^</sup>)</b>				
< 499 ng/l	-1,38 (bd.)	-2,56 (bd.)	<b>1,18 (0,60; 1,76)</b>	0,66
≥ 499- < 974 ng/l	-0,86 (bd.)	-2,54 (bd.)	<b>1,68 (1,09; 2,27)</b>	
≥ 974- < 1731 ng/l	-1,28 (bd.)	-2,96 (bd.)	<b>1,69 (1,09; 2,28)</b>	
≥ 1731 ng/l	-1,55 (bd.)	-2,47 (bd.)	<b>0,92 (0,29; 1,55)</b>	
<b>Wyjściowe stosowanie leków z grupy MRA (Ferreira 2022a)</b>				
Nie	-1,24 (SE: 0,14)	-2,75 (SE: 0,14)	<b>1,50 (1,13*; 1,87*)</b>	bd.
Tak	-1,27 (SE: 0,22)	-2,40 (SE: 0,22)	<b>1,13 (0,64*; 1,62*)</b>	
<b>Obecność CKD: eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub ACR (stosunek albumina/kreatynina) &gt;300 mg/g (Wanner 2022)</b>				
Tak	bd.	bd.	<b>1,43 (1,01; 1,85)</b>	p = 0,70
Nie	bd.	bd.	<b>1,31 (0,88; 1,74)</b>	
<b>Stwierdzone w przeszłości migotanie lub trzepotanie przedsionków (Amerena 2022)</b>				
Tak	-1,1 (SE: 0,2)	-2,4 (SE: 0,1)	<b>1,37 (0,96; 1,78)</b>	0,99
Nie	-1,4 (SE: 0,2)	-2,8 (SE: 0,2)	<b>1,37 (0,94; 1,80)</b>	
<b>Wyjściowe stosowanie leków diuretycznych (wg dawki równoważnej furosemidu, Butler 2022d), średnia (95% CI)</b>				

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC, średnia (SD)	placebo+SoC, średnia (SD)	MD (95% CI)	p interakcji
Brak	-1,7 (-2,2;-1,3)	-2,9 (-3,4;-2,5)	<b>1,2 (0,6; 1,9)</b>	
<40 mg	-1,0 (-1,4;-0,7)	-2,4 (-2,7;-2,0)	<b>1,4 (0,9; 1,9)</b>	
40 mg	-1,2 (-1,6;-0,8)	-2,7 (-3,1;-2,3)	<b>1,5 (0,9; 2,1)</b>	0,76
>40 mg	-1,4 (-1,9;-0,8)	-2,7 (-3,2;-2,1)	<b>1,3 (0,5; 2,1)</b>	
Bez względu na dawkę	-1,1 (-1,4;-0,9)	-2,5 (-2,8;-2,3)	<b>1,4 (1,1; 1,7)</b>	
<b>Wyjściowa wartość SBP (Nicholls 2022)</b>				
<110 mmHg		n = 455		
110-129 mmHg		n = 2415		p dla trendu: 0,71
>130 mmHg		n = 3118		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

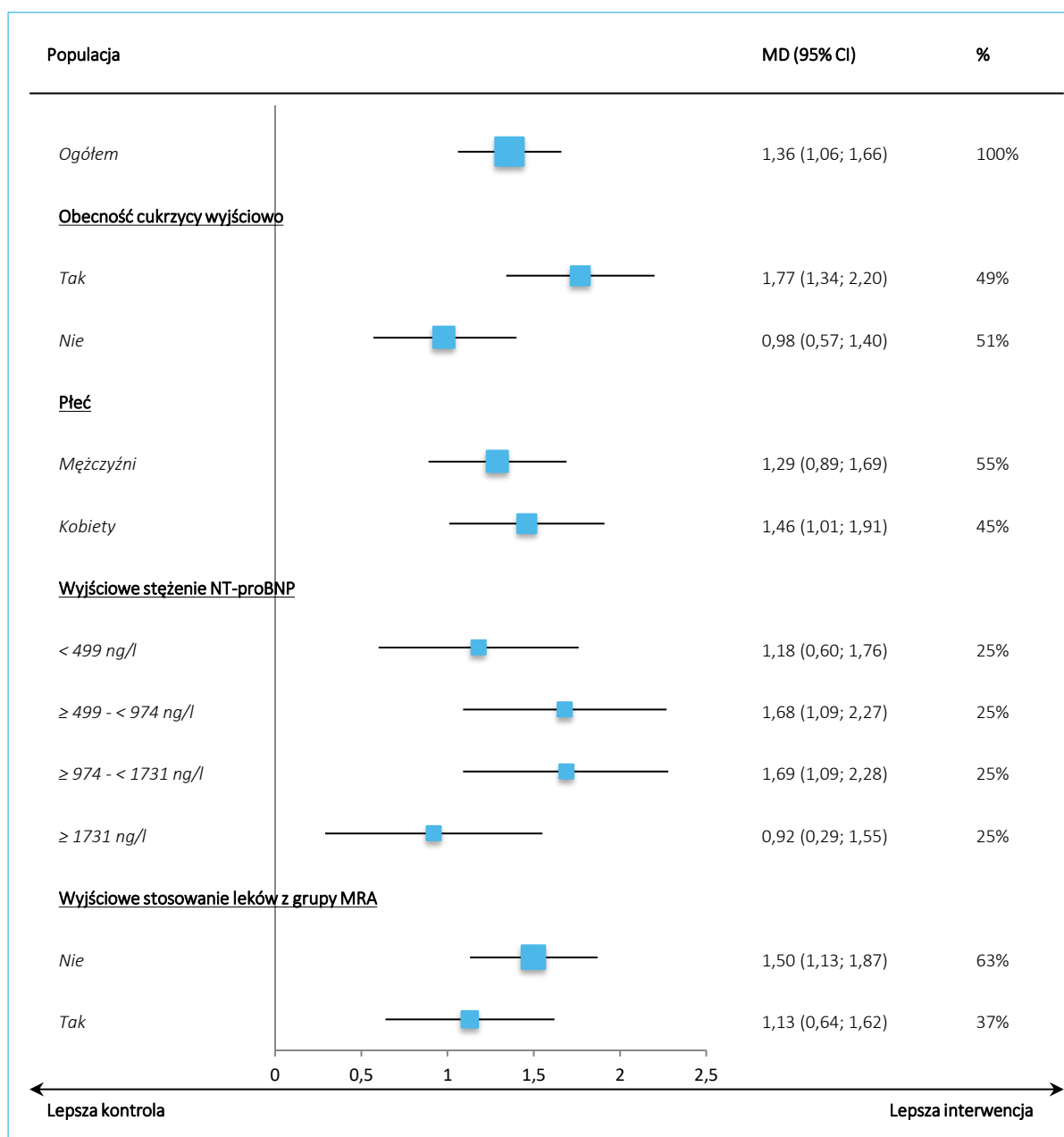
^ w załączniku z tej publikacji zaprezentowano także dane z podziałem chorych na normoglikemię, stan przedcukrzycowy i cukrzycę – wyniki tych analiz były spójne z analizą w populacji ITT;

^^ z publikacji *Januzzi 2022* przedstawiono w załączniku dodatkowo dane z podziałem na wyjściowe stężenie hs-cTnT – wyniki tych analiz były spójne z analizą w populacji ITT.

Wyniki analiz w podgrupach zaprezentowano także graficznie na wykresie poniżej (przyjęto odsetki jak w przypadku analiz w podgrupach dla innych punktów końcowych).



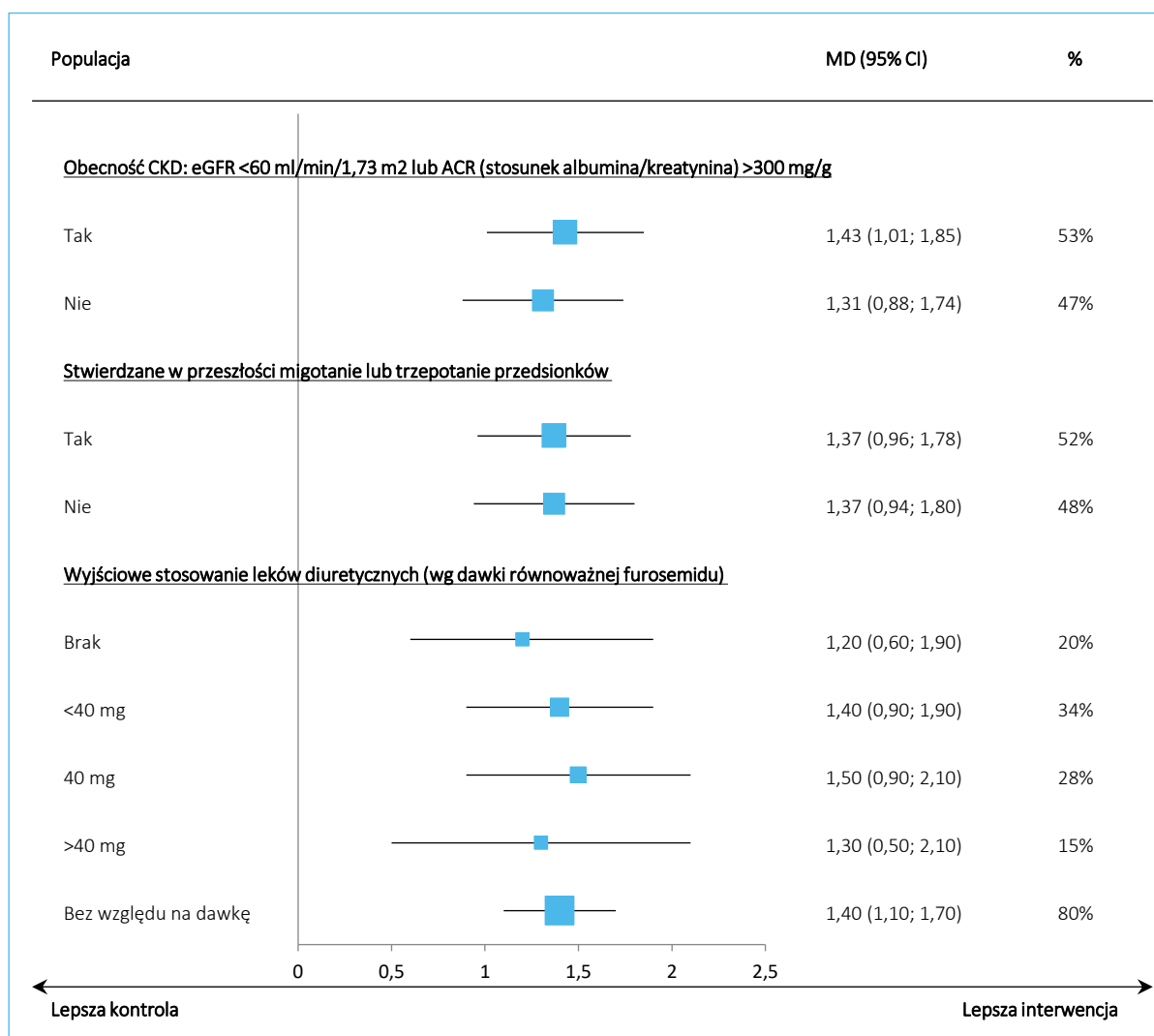
Wykres 16. Zmiana wartości eGFR – analiza w podgrupach, część I; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved*.



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 17. Zmiana wartości eGFR – analiza w podgrupach, część II; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved*.



#### 5.4.8 Nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym

Ocenę wpływu leczenia empagliflozyną na wystąpienie przypadków nowego rozpoznania cukrzycy oceniono wśród pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego, zdefiniowanego jako stężenie HbA1c przed leczeniem w zakresie od 5,7% do 6,4%. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. W interpretacji istotności statystycznej wyniku należy mieć na uwadze obniżoną moc wykrycia różnicy pomiędzy porównywanymi grupami, z uwagi na znacząco zmniejszoną liczebność próby w stosunku do całej populacji badania (N = 1980 na 5988; 33% populacji badania *EMPEROR-Preserved* [wg danych z publikacji *Filippatos 2022*]).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 34. Nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Anker 2021, Filippatos 2022).

Punkt końcowy	EMPA+SoC (N = 1001†)		placebo+SoC (N = 979†)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Nowe rozpoznanie cukrzycy u pacjenta ze stanem przedcukrzycowym	120 (12,0%)	6,1	137 (14,0%)	7,4	0,84 (0,65; 1,07)

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

W subpopulacji pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego nowe przypadki cukrzycy występowały liczbowo rzadziej w grupie chorych leczonych EMPA+SoC, w porównaniu do grupy kontrolnej (12,0% vs 14,0%). Obserwowana różnica nie była jednak statystycznie istotna; HR = 0,84 (95% CI: 0,65; 1,07).

#### 5.4.9 Jakość życia i objawy choroby

W ocenie wpływu leczenia empagliflozyną na jakość życia pacjentów i objawy niewydolności serca w badaniu *EMPEROR-Preserved* wykorzystano kwestionariusz kardiomiopatii Kansas City (KCCQ – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*), obejmujący 23 pytania (KCCQ-23). Pacjenci wypełniali kwestionariusz KCCQ wyjściowo oraz po 12, 32 i 52 tygodniach od momentu randomizacji.

Analizowano trzy następujące wskaźniki wyliczane na podstawie odpowiedzi udzielanych przez pacjentów w kwestionariuszu: wynik kliniczny (ang. *Clinical Summary Score*; KCCQ-CSS), całkowity wynik w skalach objawów (ang. *Total Symptom Score*; KCCQ-TSS) oraz wynik całkowity (ang. *Overall Summary Score*; KCCQ-OSS). Wskaźnik KCCQ-TSS służy ocenie częstości i nasilenia objawów, na wskaźnik KCCQ-CSS składają się wyniki w skalach dotyczących ograniczeń funkcjonowania fizycznego i objawowy (TSS), natomiast KCCQ-OSS obejmuje wskaźnik CSS oraz ocenę jakości życia i ograniczeń w funkcjonowaniu społecznym. Wyniki oceny są wyrażane w zakresie od 0 do 100 punktów, gdzie wyższa liczba punktów oznacza lepszy stan zdrowia (Butler 2022a).

Ocenię w badaniu poddano prawdopodobieństwo wystąpienia zmiany istotnej klinicznie (MCID = 5 pkt, a także 2-krotności i 3-krotności MCID), tj. poprawy lub pogorszenia w zakresie wymienionych wskaźników, po 12, 32 i 52 tygodniach leczenia (*responder analysis*, publikacja Butler 2022a) oraz średnią zmianę w okresie 12, 32 i 52 od rozpoczęcia leczenia (publikacje Anker 2021 i Butler 2022a).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 5.4.9.1 Istotna klinicznie zmiana wyniku w KCCQ

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania częstości uzyskiwania przez pacjentów klinicznie istotnej zmiany, tj. istotnego pogorszenia lub istotnej poprawy w zakresie jakości życia i/lub złagodzenia objawów choroby w porównywanych grupach badania *EMPEROR-Preserved*, w zakresie trzech wskaźników KCCQ. Poza oszacowanymi parametrami względnymi i bezwzględnymi skuteczności w tabeli ujęto wartości ilorazu szans (OR) oszacowane przez autorów publikacji (*Butler 2022a*).

Tabela 35. Jakość życia i objawy choroby – istotna klinicznie zmiana wyniku w KCCQ w okresie obserwacji wynoszącym 12, 32 i 52 tygodnie; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (*Butler 2022a*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC, n*/N (%)	placebo+SoC, n*/N (%)	RR/RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)^	
<b>Okres obserwacji: 12 tygodni</b>						
CSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	608/2817 (21,6%)	694/2846 (24,4%)	<b>0,89 (0,80; 0,97)</b> p = 0,0123	-0,03 (-0,05; -0,01) NNT = 36 (21; 164) p = 0,0122	<b>0,85</b> (0,75; 0,97)
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1454/2817 (51,6%)	1323/2846 (46,5%)	<b>1,11 (1,05; 1,17)</b> p = 0,0001	0,05 (0,03; 0,08) NNT = 20 (13; 40) p = 0,0001	<b>1,23</b> (1,10; 1,37)
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1268/2817 (45,0%)	1190/2846 (41,8%)	<b>1,08 (1,01; 1,14)</b> p = 0,0152	0,03 (0,01; 0,06) NNT = 32 (18; 162) p = 0,0151	<b>1,15</b> (1,03; 1,27)
	Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1239/2817 (44,0%)	1175/2846 (41,3%)	<b>1,07 (1,00; 1,13)</b> p = 0,0403	0,03 (0,00; 0,05) NNT = 38 (19; 822) p = 0,0401	<b>1,13</b> (1,02; 1,26)
TSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	617/2817 (21,9%)	709/2846 (24,9%)	<b>0,88 (0,80; 0,97)</b> p = 0,0076	-0,03 (-0,05; -0,01) NNT = 34 (20; 125) p = 0,0074	<b>0,86</b> (0,76; 0,97)
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1659/2817 (58,9%)	1534/2846 (53,9%)	<b>1,09 (1,04; 1,14)</b> p = 0,0002	0,05 (0,02; 0,08) NNT = 21 (14; 42) p = 0,0001	<b>1,22</b> (1,09; 1,35)
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1535/2817 (54,5%)	1446/2846 (50,8%)	<b>1,07 (1,02; 1,13)</b> p = 0,0056	0,04 (0,01; 0,06) NNT = 28 (16; 93) p = 0,0055	<b>1,16</b> (1,05; 1,29)
	Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1538/2817 (54,6%)	1426/2846 (50,1%)	<b>1,09 (1,04; 1,15)</b> p = 0,0007	0,04 (0,02; 0,07) NNT = 23 (15; 53) p = 0,0007	<b>1,23</b> (1,11; 1,37)
OSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	586/2817 (20,8%)	677/2846 (23,8%)	<b>0,87 (0,79; 0,96)</b> p = 0,0070	-0,03 (-0,05; -0,01) NNT = 34 (20; 123) p = 0,0069	<b>0,84</b> (0,74; 0,96)
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1369/2817 (48,6%)	1249/2846 (43,9%)	<b>1,11 (1,05; 1,17)</b> p = 0,0004	0,05 (0,02; 0,07) NNT = 22 (14; 48) p = 0,0004	<b>1,21</b> (1,08; 1,35)
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1208/2817 (42,9%)	1096/2846 (38,5%)	<b>1,11 (1,05; 1,19)</b> p = 0,0008	0,04 (0,02; 0,07) NNT = 23 (15; 56) p = 0,0008	<b>1,20</b> (1,08; 1,34)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Punkt końcowy	EMPA+SoC, n*/N (%)	placebo+SoC, n*/N (%)	RR/RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)^
Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1194/2817 (42,4%)	1104/2846 (38,8%)	<b>1,09 (1,03; 1,16)</b> p = 0,0059	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> NNT = 28 (17; 97) p = 0,0059	<b>1,18</b> (1,06; 1,32)
<b>Okres obserwacji: 32 tygodnie</b>					
Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	683/2576 (26,5%)	787/2616 (30,1%)	<b>0,88 (0,81; 0,96)</b> p = 0,0044	<b>-0,04 (-0,06; -0,01)</b> NNT = 29 (17; 90) p = 0,0043	<b>0,83</b> (0,74; 0,94)
Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1301/2576 (50,5%)	1243/2616 (47,5%)	<b>1,06 (1,01; 1,12)</b> p = 0,0313	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> NNT = 34 (18; 370) p = 0,0311	<b>1,13</b> (1,01; 1,26)
CSS					
Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1175/2576 (45,6%)	1120/2616 (42,8%)	<b>1,07 (1,00; 1,13)</b> p = 0,0423	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> NNT = 36 (19; 1010) p = 0,0422	<b>1,12</b> (0,01; 1,25)
Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1146/2576 (44,5%)	1107/2616 (42,3%)	1,05 (0,99; 1,12) p = 0,1146	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1145	1,10 (0,99; 1,23)
Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	649/2575 (25,2%)	780/2616 (29,8%)	<b>0,85 (0,77; 0,92)</b> p = 0,0002	<b>-0,05 (-0,07; -0,02)</b> NNT = 22 (15; 46) p = 0,0002	<b>0,80</b> (0,71; 0,90)
TSS					
Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1473/2575 (57,2%)	1392/2616 (53,2%)	<b>1,08 (1,02; 1,13)</b> p = 0,0038	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> NNT = 26 (15; 78) p = 0,0038	<b>1,17</b> (1,05; 1,30)
Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1357/2575 (52,7%)	1326/2616 (50,7%)	1,04 (0,99; 1,10) p = 0,1472	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1471	1,08 (0,97; 1,21)
Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1375/2575 (53,4%)	1329/2616 (50,8%)	1,05 (1,00; 1,11) p = 0,0613	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0612	<b>1,13</b> (1,02; 1,26)
Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	611/2576 (23,7%)	730/2616 (27,9%)	<b>0,85 (0,77; 0,93)</b> p = 0,0006	<b>-0,04 (-0,07; -0,02)</b> NNT = 24 (16; 56) p = 0,0006	<b>0,81</b> (0,71; 0,91)
OSS					
Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1280/2576 (49,7%)	1182/2616 (45,2%)	<b>1,10 (1,04; 1,16)</b> p = 0,0012	<b>0,05 (0,02; 0,07)</b> NNT = 23 (14; 56) p = 0,0011	<b>1,20</b> (1,07; 1,33)
Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1131/2576 (43,9%)	1070/2616 (40,9%)	<b>1,07 (1,01; 1,14)</b> p = 0,0286	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> NNT = 34 (18; 317) p = 0,0285	<b>1,13</b> (1,01; 0,26)
Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1103/2576 (42,8%)	1044/2616 (39,9%)	<b>1,07 (1,01; 1,14)</b> p = 0,0333	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> NNT = 35 (18; 432) p = 0,0332	<b>1,14</b> (1,02; 1,27)
<b>Okres obserwacji: 52 tygodnie</b>					
Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]^	700/2457 (28,5%)	794/2472 (32,1%)	<b>0,89 (0,81; 0,97)</b> p = 0,0056	<b>-0,04 (-0,06; -0,01)</b> NNT = 28 (17; 94) p = 0,0055	<b>0,84</b> (0,75; 0,95)
CSS					
Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]^	1253/2457 (51,0%)	1154/2472 (46,7%)	<b>1,09 (1,03; 1,16)</b> p = 0,0025	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b> NNT = 24 (15; 66) p = 0,0024	<b>1,19</b> (1,07; 1,33)
Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1111/2457 (45,2%)	1038/2472 (42,0%)	<b>1,08 (1,01; 1,15)</b> p = 0,0224	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> NNT = 31 (17; 218) p = 0,0223	<b>1,14</b> (1,02; 1,27)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

	Punkt końcowy	EMPA+SoC, n*/N (%)	placebo+SoC, n*/N (%)	RR/RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)^
	Poprawa o $\geq$ 15 pkt [3×MCID]	1084/2457 (44,1%)	1051/2472 (42,5%)	1,04 (0,97; 1,11) p = 0,2563	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2562	1,07 (0,96; 1,20)
	Pogorszenie o $\geq$ 5 pkt [MCID]	676/2457 (27,5%)	789/2472 (31,9%)	<b>0,86 (0,79; 0,94)</b> p = 0,0007	<b>-0,04 (-0,07; -0,02)</b> NNT = 23 (15; 54) p = 0,0007	<b>0,82</b> (0,72; 0,92)
TSS	Poprawa o $\geq$ 5 pkt [MCID]	1386/2457 (56,4%)	1280/2472 (51,8%)	<b>1,09 (1,03; 1,15)</b> p = 0,0011	<b>0,05 (0,02; 0,07)</b> NNT = 22 (14; 55) p = 0,0011	<b>1,20</b> (1,07; 1,33)
	Poprawa o $\geq$ 10 pkt [2×MCID]	1305/2457 (53,1%)	1209/2472 (48,9%)	<b>1,09 (1,03; 1,15)</b> p = 0,0032	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> NNT = 24 (15; 71) p = 0,0031	<b>1,18</b> (1,06; 1,32)
	Poprawa o $\geq$ 15 pkt [3×MCID]	1327/2457 (54,0%)	1226/2472 (49,6%)	<b>1,09 (1,03; 1,15)</b> p = 0,0020	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b> NNT = 23 (14; 62) p = 0,0019	<b>1,22</b> (1,09; 1,35)
	Pogorszenie o $\geq$ 5 pkt [MCID]	654/2457 (26,6%)	777/2473 (31,4%)	<b>0,85 (0,78; 0,92)</b> p = 0,0002	<b>-0,05 (-0,07; -0,02)</b> NNT = 21 (14; 45) p = 0,0002	<b>0,79</b> (0,70; 0,90)
OSS	Poprawa o $\geq$ 5 pkt [MCID]	1219/2457 (49,6%)	1133/2473 (45,8%)	<b>1,08 (1,02; 1,15)</b> p = 0,0076	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> NNT = 27 (16; 99) p = 0,0075	<b>1,16</b> (1,04; 1,29)
	Poprawa o $\geq$ 10 pkt [2×MCID]	1069/2457 (43,5%)	1019/2473 (41,2%)	1,06 (0,99; 1,13) p = 0,1018	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,1016	1,10 (0,98; 1,22)
	Poprawa o $\geq$ 15 pkt [3×MCID]	1037/2457 (42,2%)	955/2473 (38,6%)	<b>1,09 (1,02; 1,17)</b> p = 0,0103	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> NNT = 28 (16; 118) p = 0,0102	<b>1,18</b> (1,06; 1,31)

^ wartości OR z 95% CI obliczono przy użyciu modelu regresji logistycznej, uwzględniającego przypisaną grupę, wiek, wyjściowe wartości LVEF, eGFR, KCCQ i status rozpoznania cukrzycy, płeć i region; w przypadku pacjentów, którzy zmarli przed 12, 32 i 52 tygodniem w modelu wprowadzono „brak poprawy” lub „pogorszenie”, odpowiednio w modelach oceny poprawy i pogorszenia;

^^ w publikacji *Ferreira 2022a* podano dodatkowo, że w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC dla pacjentów niestosujących leków z grupy MRA liczba pacjentów (%) z > 5-punktowym pogorszeniem KCCQ-CSS wyniosła odpowiednio 533/1878 (28,4%) i 596/1866 (31,9%), a HR = 0,84 (95% CI: 0,73; 0,98), a w grupie chorych stosujących takie leki odpowiednio 320/1119 (28,6%) i 363/1125 (32,3%), a HR = 0,84 (95% CI: 0,69; 1,02); p dla interakcji wyniosło 0,97;

^^^ w publikacji *Ferreira 2022a* podano dodatkowo, że w grupach EMPA+SoC i placebo+SoC dla pacjentów niestosujących leków z grupy MRA liczba pacjentów (%) z > 5-punktową poprawą KCCQ-CSS wyniosła odpowiednio 951/1878 (50,6%) i 882/1866 (47,3%), a HR = 1,14 (95% CI: 1,00; 1,32), a w grupie chorych stosujących takie leki odpowiednio 577/1119 (51,6%) i 514/1125 (45,7%), a HR = 1,27 (95% CI: 1,06; 1,52); p dla interakcji wyniosło 0,37.

Analiza wpływu empagliflozyny na prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej, tj. wielkości co najmniej 5 punktów (MCID) poprawy lub wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia o co najmniej MCID w skali KCCQ wskazuje na spójną, istotną statystycznie i klinicznie korzyść z zastosowania empagliflozyny u chorych z HFpEF, w zakresie wszystkich analizowanych wskaźników (CSS, TSS i OSS) i okresów obserwacji (po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia). W najdłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia wyniku KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS było niższe u pacjentów w grupie EMPA+SoC o, odpowiednio, 11% (RR = 0,89 [95% CI: 0,81; 0,97]; NNT = 28 [95% CI: 17; 94]), 14% (RR = 0,86 [95% CI: 0,79; 0,94]; NNT = 23 [95% CI: 15; 54]) i 15% (RR = 0,85 [95% CI: 0,78; 0,92]; NNT = 21 [95% CI: 14; 45]), w porównaniu z grupą kontrolną. Wszystkie opisane wyniki (także w ocenie po 12 i 32 tyg. leczenia) były istotne statystycznie. W tym samym, 52-

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

tygodniowym okresie obserwacji prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wyniku KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS było wyższe u pacjentów w grupie EMPA+SoC o, odpowiednio, 9% (RB = 1,09 [95% CI: 1,03; 1,16]; NNT = 24 [95% CI: 15; 66]), 9% (RB = 1,09 [95% CI: 1,03; 1,15]; NNT = 22 [95% CI: 14; 55]) i 8% (RB = 1,08 [95% CI: 1,02; 1,15]; NNT = 27 [95% CI: 16; 99]) w porównaniu z pacjentami w grupie placebo+SoC. Wszystkie wyniki (także w ocenie po 12 i 32 tyg. leczenia) były istotne statystycznie.

Pozostałe przedstawione wyniki wskazują ponadto, że dodanie empagliflozyny do SoC zwiększa także szansę uzyskania poprawy wskaźników KCCQ o  $\geq 10$  i  $\geq 15$  punktów, czyli o dwukrotność i 3-krotność wartości stanowiącej minimalną różnicę istotną klinicznie – czyli poprawy wysoce istotnej klinicznie. W najdłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji prawdopodobieństwo uzyskania poprawy o wielkości dwukrotności MCID w KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS było wyższe u pacjentów w grupie EMPA+SoC o, odpowiednio, 8% (IS), 9% (IS) i 6% (NS) względem placebo+SoC; a prawdopodobieństwo uzyskania poprawy o wielkości trzykrotności MCID – o 4% (NS), 9% (IS) i 9% (IS). Wszystkie wartości RR w ocenie analizowanych wskaźników były statystycznie istotne po 12 tygodniach leczenia, a w dłuższych okresach obserwacji nadal wskazywały na utrzymywanie się uzyskanej poprawy (wyniki istotne statystycznie lub trend liczbowy).

Dane z badania *Ferreira 2022a* wskazują, że nie ma znamienych interakcji między wystąpieniem 5-punktowego tak pogorszenia, jak i poprawy oceny KCCQ-CSS w 52-tygodniowym okresie obserwacji, a stosowaniem leków bądź nie leków z grupy MRA. Dodatkowo w publikacji *Böhm 2022* zaznaczono, że nie stwierdzono istotnych interakcji między odpowiedzią na EMPA+SoC w ramach oceny KCCQ CSS, a poszczególnymi przedziałami wiekowymi pacjentów. Z kolei w publikacji *Januzzi 2022* wskazano, że skorygowane zmiany w ramach oceny KCCQ-CSS były podobne między poszczególnymi punktami czasowymi badania, jak i podgrupami wyróżnionymi z uwagi na wyjściowe stężenie hs-cTNT oraz, że nie stwierdzono interakcji z uwagi na wyjściowe stężenie biomarkerów (szczegółowe informacje przedstawiono w tabelach opisujących wyniki publikacji *Böhm 2022* i *Januzzi 2022*, zamieszczonych w załączniku).

#### 5.4.9.2 Średnia zmiana wyniku w KCCQ

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki porównania grup badania *EMPEROR-Preserved* pod względem wartości średniej zmiany jakości życia i nasilenia objawów choroby w kwestionariuszu KCCQ. W źródłowych publikacjach dostępne były wyniki w postaci różnicy średnich zmian pomiędzy porównywanymi

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

grupami (w przypadku większości porównań nie podano średnich zmian ani wartości końcowych dla grup).

W poniższej tabeli zebrano dane dostępne w publikacji *Butler 2022a*, poświęconej w całości analizie wpływu empagliflozyny na jakość życia chorych z HFpEF. Pojedynczy wynik oceny wpływu leczenia na zmianę wskaźnika KCCQ-CSS w 52 tygodniu leczenia, który został oszacowany wg odmiennych założeń (w innym modelu statystycznym) i zaprezentowany w pracy *Anker 2021*, zamieszczono w przypisie do tabeli.

Tabela 36. Jakość życia i objawy choroby – średnia zmiana wyniku w KCCQ w okresie obserwacji wynoszącym 12, 32 i 52 tygodni [pkt]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (*Butler 2022a*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC vs placebo+SoC; MD (95% CI) <sup>^</sup>		
	12 tyg.	32 tyg.	52 tyg.
Wskaźniki KCCQ			
KCCQ-CSS	<b>1,03 (0,32; 1,74)</b> p = 0,0044 [N = 2817 vs 2846]	<b>1,24 (0,44; 2,04)</b> p = 0,0025 [N = 2576 vs 2616]	<b>1,50 (0,64; 2,36)<sup>†</sup></b> p = 0,0007 [N = 2457 vs 2473]
KCCQ-TSS	<b>1,77 (0,98; 2,56)</b> p < 0,0001 [N = 2817 vs 2846]	<b>1,53 (0,65; 2,40)</b> p = 0,0006 [N = 2575 vs 2616]	<b>2,07 (1,15; 2,99)</b> p < 0,0001 [N = 2457 vs 2472]
KCCQ-OSS	<b>1,10 (0,40; 1,81)</b> p = 0,0022 [N = 2817 vs 2846]	<b>1,53 (0,75; 2,32)</b> p = 0,0001 [N = 2576 vs 2616]	<b>1,60 (0,76; 2,44)</b> p = 0,0002 [N = 2457 vs 2473]
Subdomeny KCCQ <sup>‡</sup>			
Częstość występowania objawów	<b>1,99 (1,12; 2,85)</b>	<b>1,52 (0,56; 2,47)</b>	<b>2,03 (1,04; 3,03)</b>
Obciążenie objawami	<b>1,48 (0,64; 2,31)</b>	<b>1,45 (0,53; 2,37)</b>	<b>2,01 (1,04; 2,98)</b>
Ograniczenia funkcjonowania fizycznego	0,14 (-0,75; 1,02)	0,78 (-0,20; 1,77)	0,80 (-0,24; 1,85)
Jakość życia	<b>1,10 (0,20; 2,00)</b>	<b>1,51 (0,53; 2,49)</b>	<b>1,54 (0,52; 2,55)</b>
Ograniczenia funkcjonowania społecznego	0,79 (-0,31; 1,89)	<b>2,09 (0,88; 2,39)</b>	<b>1,79 (0,55; 3,03)</b>

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

<sup>†</sup> wszystkie wyniki w tabeli pochodzą z publikacji *Butler 2022a*; w publikacji *Anker 2021* podano wartość średniej różnicy oszacowaną w alternatywnym modelu (model efektów mieszanych dla pomiarów powtarzanych, z dopasowaniem charakterystyk wyjściowych, z uwzględnieniem wyłącznie okresu leczenia): 1,32 (95% CI: 0,45; 2,19), średnie zmiany (SD) w porównywanych grupach EMPA+SoC vs placebo+SoC wyniosły, odpowiednio, 4,51 (SD: 0,31) [N = 2333] vs 3,18 (SD: 0,31) [N = 2335]; wartości średnich zmian (w podziale na grupy) dla pozostałych punktów końcowych ujętych w tabeli nie były dostępne;

<sup>‡</sup> informacje dotyczące liczby pacjentów, dla których dostępny był wynik oceny w poszczególnych subdomenach KCCQ, w kolejnych punktach czasowych obserwacji nie były dostępne.

Zgodnie z wynikami analiz średnich zmian przedstawionymi w publikacji *Butler 2022a* we wszystkich punktach czasowych obserwacji, tj. po 12, 32 i 52 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci leczeni empagliflozyną uzyskiwali przeciętnie wyższą liczbę punktów w kwestionariuszu KCCQ, w zakresie wszystkich trzech analizowanych wskaźników (CSS, TSS i OSS), niż pacjenci otrzymujący placebo. W

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



najdłuższym dostępnym, 52-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica w poprawie wyników KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła, odpowiednio, 1,50 (95% CI: 0,64; 2,36); 2,07 (95% CI: 1,15; 2,99) i 1,60 (95% CI: 0,76; 2,44) punktu na korzyść EMPA. Wszystkie różnice, po 12, 32 i 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia, były istotne statystycznie.

Analiza wpływu dodania EMPA do SoC w zakresie poszczególnych subdomen kwestionariusza KCCQ wykazała na istotną statystycznie, utrzymującą się w kolejnych punktach czasowych obserwacji (12, 32 i 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia) poprawę względem placebo+SoC w postaci redukcji częstości występowania objawów (poprawa w skali częstości występowania objawów o średnio 2,03 punktu [95% CI: 1,04; 3,03] po 52 tyg. leczenia), zmniejszenia obciążenia objawami choroby (poprawa w skali obciążenia objawami choroby o średnio 2,01 punktu [95% CI: 1,04; 2,98] po 52 tyg. leczenia) oraz poprawy jakości życia (poprawa w skali jakości życia o średnio 1,54 punktu (95% CI: 0,52; 2,55) po 52 tyg. leczenia). Ponadto odnotowano zmniejszenie ograniczeń funkcjonowanie społecznego, które osiągnęło statystyczną istotność w 32 i 52 tyg. obserwacji (poprawa w skali ograniczeń funkcjonowania społecznego o średnio 1,79 punktu (95% CI: 0,55; 3,03) po 52 tyg. leczenia). Najmniej zaznaczona była poprawa w skali ograniczeń funkcjonowania fizycznego – średnia różnica względem placebo nie była istotna statystycznie w żadnym z analizowanych okresów obserwacji.

#### 5.4.9.2.1 Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do optymalnego leczenia standardowego na ryzyko zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (składowej I-rzędowego punktu końcowego badania *EMPEROR-Preserved*) w podgrupach pacjentów wyróżnionych z uwagi na stosowanie leków z grupy MRA, obecność cukrzycy, z określonym stężeniem NT-proBNP, wyjściowe stężenie LVEF oraz płeć. Wyniki te były spójne z oceną w populacji ITT – tylko w podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat różnice między interwencjami były nieznamienne. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć jednak na uwadze, że badanie *EMPEROR-Preserved* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania.

Tabela 37. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Butler 2022b, Butler 2022c i Yousef 2022).

Populacja	EMPA+SoC, średnia (SE)	placebo+SoC, średnia (SE)	MD (95% CI)	p interakcji
Ogółem	bd.	bd.	<b>1,50 (0,64; 2,36)</b>	nd.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Populacja	EMPA+SoC, średnia (SE)	placebo+SoC, średnia (SE)	MD (95% CI)	p interakcji
<b>Wyjściowa wartość LVEF (Butler 2022b)</b>				
< 50%*	4,86 (0,54)	3,30 (0,55)	<b>1,56 (0,05; 3,06)</b>	0,92
≥ 50%*	4,24 (0,38)	2,78 (0,38)	<b>1,46 (0,42; 2,51)</b>	
≥ 45% do < 55%#^	bd.	bd.	<b>1,59 (0,16; 1,02)</b>	bd.
≥ 55% do < 65%#^	bd.	bd.	<b>1,95 (0,48; 3,41)</b>	
≥ 65%#^	bd.	bd.	0,26 (-2,01; 2,52)	
<b>Płeć (Butler 2022c)^</b>				
Mężczyźni	3,26 (0,42)	1,87 (0,42)	<b>1,38 (0,23; 2,54)</b>	0,777
Kobiety	5,90 (0,46)	4,26 (0,47)	<b>1,63 (0,35; 2,92)</b>	
<b>Wyjściowe stosowanie leków diuretycznych (wg dawki równoważnej furosemidu, Butler 2022d), średnia (95% CI)</b>				
Brak	3,1 (1,7; 4,4)	2,2 (0,8; 3,6)	0,9 (-1,1; 2,8)	0,12
<40 mg	3,5 (2,4; 4,5)	2,7 (1,7; 3,7)	0,8 (-0,7; 2,3)	
40 mg	5,6 (4,4; 6,7)	3,5 (2,3; 4,6)	<b>2,1 (0,5; 3,7)</b>	
>40 mg	6,0 (4,4; 7,6)	3,3 (1,6; 4,9)	<b>2,7 (0,4; 5,0)</b>	
Bez względu na dawkę	4,8 (4,1; 5,5)	3,1 (2,5; 3,8)	<b>1,7 (0,7; 2,6)</b>	

\* dane z doniesienia konferencyjnego *Yousef 2022*;

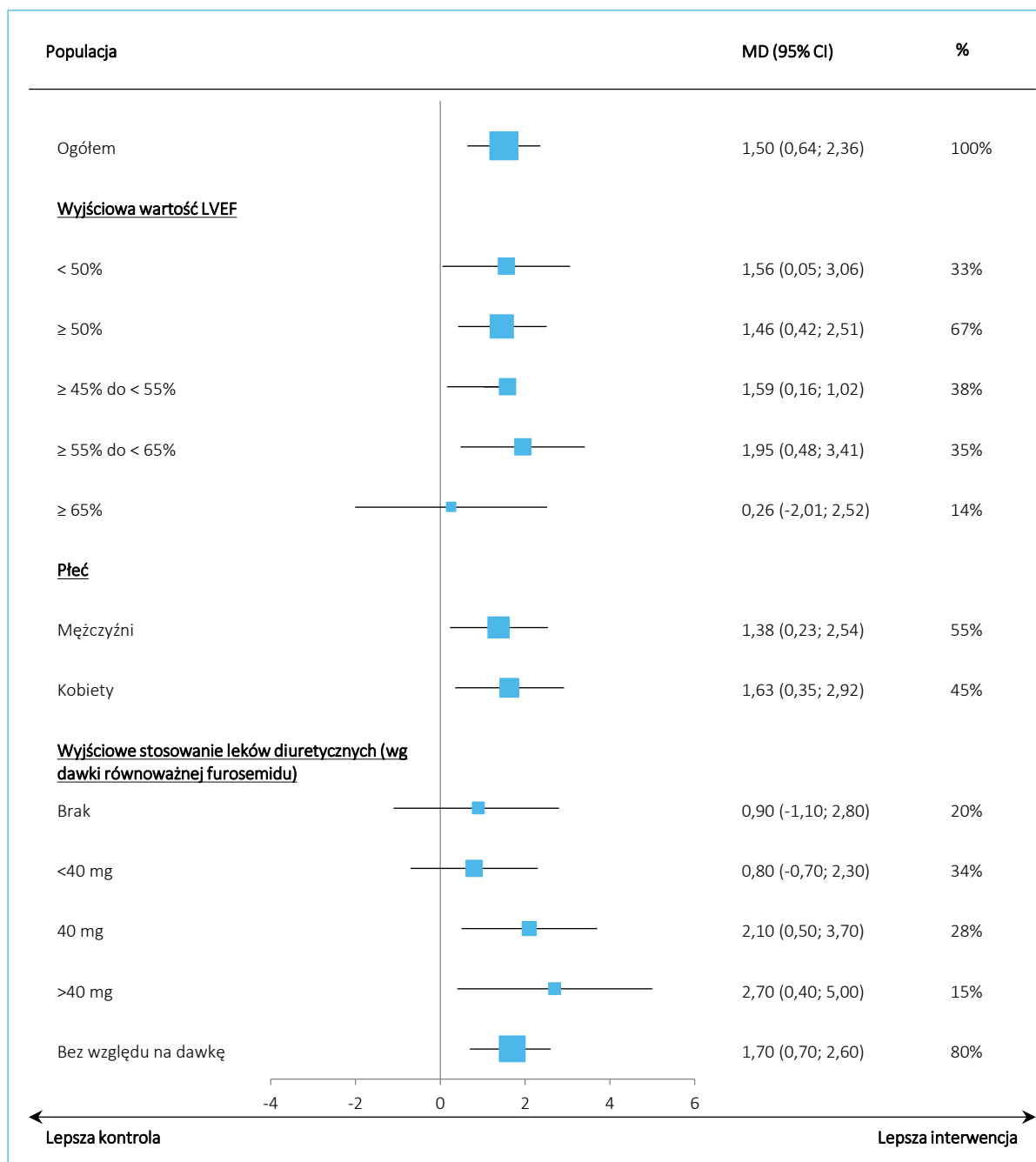
^ podgrupy zdefiniowane *post-hoc*;

^^ ponadto w publikacji *Butler 2022c* poddano również ocenę podgrup wyróżnionych jednocześnie pod względem płci oraz wyjściowej wartości LVEF – nie odnotowano istotnych interakcji takich podgrup z efektem empagliflozyny,  $p = 0,177$ ;

# zaprezentowano jedynie dane, które odnoszą się do pacjentów z badania *EMPEROR-Preserved*.

Wyniki analiz w podgrupach zaprezentowano także graficznie na wykresie poniżej (przyjęto odsetki jak w przypadku analiz w podgrupach dla innych punktów końcowych).

Wykres 18. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved*.



#### 5.4.9.2.2 Średnia zmiana wyniku KCCQ w poszczególnych tygodniach

W publikacji *Butler 2022c* odnaleziono informacje o średniej zmianie wyniku poszczególnej oceny KCCQ w tygodniach 12, 32 oraz 52, w podziale na podgrupy mężczyzn oraz kobiet. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Jardiance (empagliflozyna)

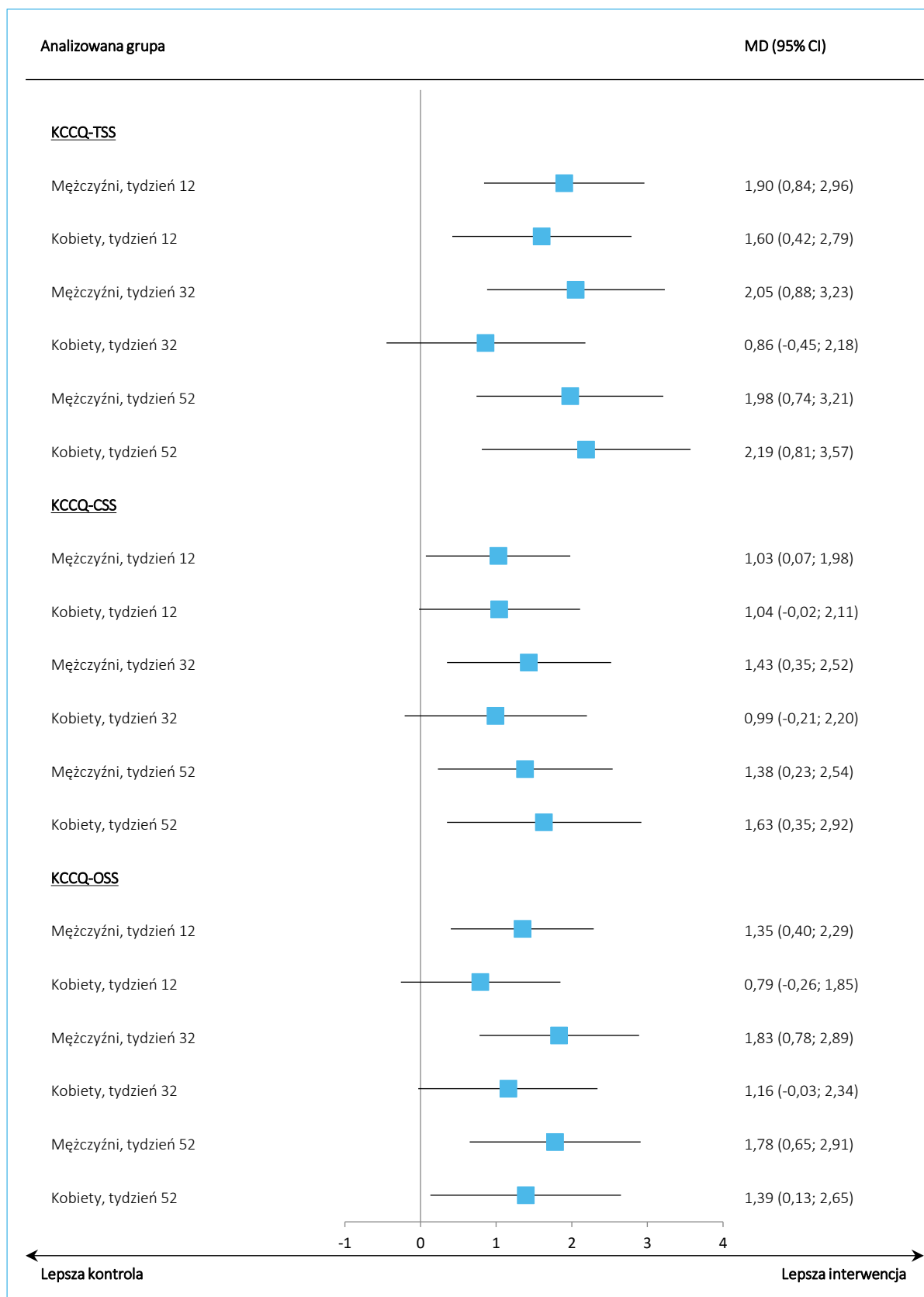
w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 38. Średnia zmiana wyniku w KCCQ w poszczególnych tygodniach; analiza w podgrupach ze względu na płeć; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Butler 2022c).

Populacja	EMPA+SoC vs SoC, MD (95% CI)	p interakcji
<b>KCCQ-TSS</b>		
Tydzień 12	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mężczyźni: <b>1,90 (0,84; 2,96)</b></li> <li>▪ Kobiety: <b>1,60 (0,42; 2,79)</b></li> </ul>	p = 0,717
Tydzień 32	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mężczyźni: <b>2,05 (0,88; 3,23)</b></li> <li>▪ Kobiety: 0,86 (-0,45; 2,18)</li> </ul>	p = 0,185
Tydzień 52	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mężczyźni: <b>1,98 (0,74; 3,21)</b></li> <li>▪ Kobiety: <b>2,19 (0,81; 3,57)</b></li> </ul>	p = 0,822
<b>KCCQ-CSS</b>		
Tydzień 12	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mężczyźni: <b>1,03 (0,07; 1,98)</b></li> <li>▪ Kobiety: 1,04 (-0,02; 2,11)</li> </ul>	p = 0,982
Tydzień 32	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mężczyźni: <b>1,43 (0,35; 2,52)</b></li> <li>▪ Kobiety: 0,99 (-0,21; 2,20)</li> </ul>	p = 0,593
Tydzień 52	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mężczyźni: <b>1,38 (0,23; 2,54)</b></li> <li>▪ Kobiety: <b>1,63 (0,35; 2,92)</b></li> </ul>	p = 0,777
<b>KCCQ-OSS</b>		
Tydzień 12	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mężczyźni: <b>1,35 (0,40; 2,29)</b></li> <li>▪ Kobiety: 0,79 (-0,26; 1,85)</li> </ul>	p = 0,445
Tydzień 32	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mężczyźni: <b>1,83 (0,78; 2,89)</b></li> <li>▪ Kobiety: 1,16 (-0,03; 2,34)</li> </ul>	p = 0,403
Tydzień 52	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mężczyźni: <b>1,78 (0,65; 2,91)</b></li> <li>▪ Kobiety: <b>1,39 (0,13; 2,65)</b></li> </ul>	p = 0,650

Zarówno wśród kobiet, jak i wśród mężczyzn obserwowano w większości przypadków poprawę wyniku KCCQ, a po 52 tygodniach każde z przeprowadzonych porównań wskazywało na istotnie większą poprawę po zastosowaniu empagliflozyny. Nie stwierdzono, by płeć istotnie wpływała na skuteczność empagliflozyny w redukcji objawów choroby i poprawy jakości życia pacjentów, w porównaniu ze standardowym leczeniem. Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 19. Średnia zmiana wyniku w KCCQ w poszczególnych tygodniach; analiza w podgrupach ze względu na płeć; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Butler 2022c)



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 5.4.10 Inne surogatowe punkty końcowe

W publikacji *Packer 2021a* podano, że leczeniu empagliflozyną towarzyszyły niewielkie spadki stężenia NT-proBNP, widoczne po 4 tygodniach, a efekt ten narastał w czasie (dodatkowo w publikacji *Januzzi 2022* sprecyzowano, że skorygowany stosunek średnich geometrycznych stężeń NT-proBNP ulegał redukcji aż do 100 tyg., a w porównaniu do placebo+SoC był większy w grupie EMPA+SoC o 2%, 4%, 5% i 7% odpowiednio w tyg. 4, 12, 52 i 100). Terapia powodowała także znaczne zwiększenie hematokrytu i zmniejszenie stężenia kwasu moczowego, które obserwowano już po 4 tygodniach od randomizacji i które utrzymywały się dłużej niż 24 miesiące. Pacjenci z grupy EMPA+SoC doświadczyli wczesnego i trwałego spadku masy ciała i skurczowego ciśnienia krwi, które wynosiło odpowiednio nieco ponad 1 kg i 2 mmHg. Szczegółowe informacje na temat wymienionych wyżej punktów końcowych, podane w publikacji *Anker 2021*, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Inne surogatowe punkty końcowe; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Prese-  
rved* (*Anker 2021*).

Punkt końcowy; N vs N	EMPA+SoC zmiana	placebo+SoC zmiana	Skorygowane MD (95% CI)
Hemoglobina glikowana [%] u chorych z cukrzycą; średnia (SE); 1177 vs 1186	-0,16 (0,02)	0,03 (0,02)	<b>-0,19 (-0,25;-0,14)</b>
Hematokryt [%]; średnia (SE); 2425 vs 2418	1,94 (0,07)	-0,41 (0,07)	<b>2,36 (2,17; 2,54)</b>
Stężenie NT-proBNP [pg/ml]; mediana (IQR); 2477 vs 2460	-29 (-335; 263)	-9 (-286; 322)	<b>0,95 (0,91; 0,99)<sup>^</sup></b>
Masa ciała [kg]; średnia (SE); 2516 vs 2497	-1,39 (0,09)	-0,11 (0,09)	<b>-1,28 (-1,54;-1,03)</b>
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mmHg]; średnia (SE); 2501 vs 2476	-1,8 (0,3)	-0,6 (0,3)	<b>-1,2 (-2,1;-0,3)</b>
Stężenie kwasu moczowego [mg/dl]; 2447 vs 2429	-0,90 (0,03)	-0,10 (0,03)	<b>-0,80 (-0,88;-0,72)</b>

<sup>^</sup> skorygowany stosunek średnich geometrycznych.

Dodatkowo w publikacji *Filippatos 2022* podano, że stężenie HbA1c podczas terapii EMPA+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej uległo redukcji u pacjentów z cukrzycą obecną wyjściowo, czego nie stwierdzono u chorych bez takiego schorzenia (p dla interakcji w 52 tyg. wyniosło < 0,01). Z kolei masa ciała uległa zmniejszeniu w obu tych podgrupach, ale wielkość efekty była generalnie większa u pacjentów z cukrzycą (p dla interakcji w 52 tyg. wyniosło 0,02). Stężenie hemoglobiny wzrosło podczas terapii empagliflozyną w odniesieniu do placebo+SoC zarówno u chorych z cukrzycą, jak i bez niej, ale skurczowe ciśnienie krwi nie zmieniło się w żadnej z podgrup. Odnotowano też, że spadek stężenia NT-

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

proBNP dla obu analizowanych interwencji był podobny, ale dotyczyło to pierwszych tygodni dla obu analizowanych podgrup (p dla interakcji w 12 tyg. wyniosło 0,30), a w późniejszym okresie redukcja ta była większa u pacjentów z cukrzycą (p dla interakcji w 52 tyg. wyniosło 0,03). W porównaniu z grupą kontrolną podczas leczenia empagliflozyną stężenie kwasu moczowego zmniejszyło się i było to mniej wyraźne u chorych z cukrzycą niż u pacjentów bez niej do 100 tyg. (wszystkie p dla interakcji wyniosły < 0,01).

#### 5.4.10.1 Inne surogatowe punkty końcowe – analiza w podgrupach

W publikacji *Butler 2022c* odnaleziono wyniki dla dodatkowych, surogatowych punktów końcowych w podziale na podgrupy kobiet i mężczyzn, natomiast w doniesieniu *Nicholls 2022a* odnaleziono informacje o analizie masy ciała w podgrupie wyróżnionej ze względu na BMI – uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 40. Inne surogatowe punkty końcowe; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Prese-  
rved*, analiza w podgrupach (*Butler 2022c, Nicholls 2022a*).

Punkt końcowy; N vs N	Zmiana po 52 tygodniach		MD (95% CI)	p dla interakcji
	EMPA+SoC	placebo+SoC		
<b>Masa ciała [kg]; średnia (SE)</b>				
Mężczyźni	-0,03 (0,12)	-1,34 (0,12)	<b>-1,31 (-1,66;-0,97)</b>	0,786
Kobiety	-0,21 (0,14)	-1,45 (0,14)	<b>-1,24 (-1,63;-0,86)</b>	
BMI <25 kg/m <sup>2</sup> ( <i>Nicholls 2022a</i> )	bd.		-0,6	bd.
BMI 25 do <30 kg/m <sup>2</sup> ( <i>Nicholls 2022a</i> )	bd.		-1,5	
BMI 30 do <35 kg/m <sup>2</sup> ( <i>Nicholls 2022a</i> )	bd.		-1,6	
BMI ≥35 kg/m <sup>2</sup> ( <i>Nicholls 2022a</i> )	bd.		-1,5	
<b>Skurczowe ciśnienie tętnicze [mmHg]; średnia (SE)</b>				
Mężczyźni	-0,6 (0,4)	-2,2 (0,4)	<b>-1,7 (-2,8;-0,5)</b>	0,239
Kobiety	-0,6 (0,5)	-1,2 (0,5)	-0,6 (-1,9; 0,7)	
<b>Stężenie NT-proBNP [pg/ml]; średnia (SE)</b>				
Mężczyźni	0,97	0,89	<b>0,92 (0,87; 0,97)<sup>^</sup></b>	0,107
Kobiety	0,98	0,96	0,98 (0,93; 1,04) <sup>^</sup>	

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Punkt końcowy; N vs N	Zmiana po 52 tygodniach		MD (95% CI)	p dla interakcji
	EMPA+SoC	placebo+SoC		
<b>Stężenie kwasu moczowego [mg/dl]; średnia (SE)</b>				
Mężczyźni	-0,12 (0,04)	-0,89 (0,04)	<b>-0,77 (-0,88;-0,67)</b>	0,494
Kobiety	-0,09 (0,04)	-0,92 (0,04)	<b>-0,83 (-0,94;-0,71)</b>	
<b>Hematokryt [%]; średnia (SE)</b>				
Mężczyźni	-0,37 (0,09)	2,03 (0,09)	<b>2,40 (2,15; 2,65)</b>	0,630
Kobiety	-0,46 (0,10)	1,85 (0,10)	<b>2,30 (2,03; 2,58)</b>	

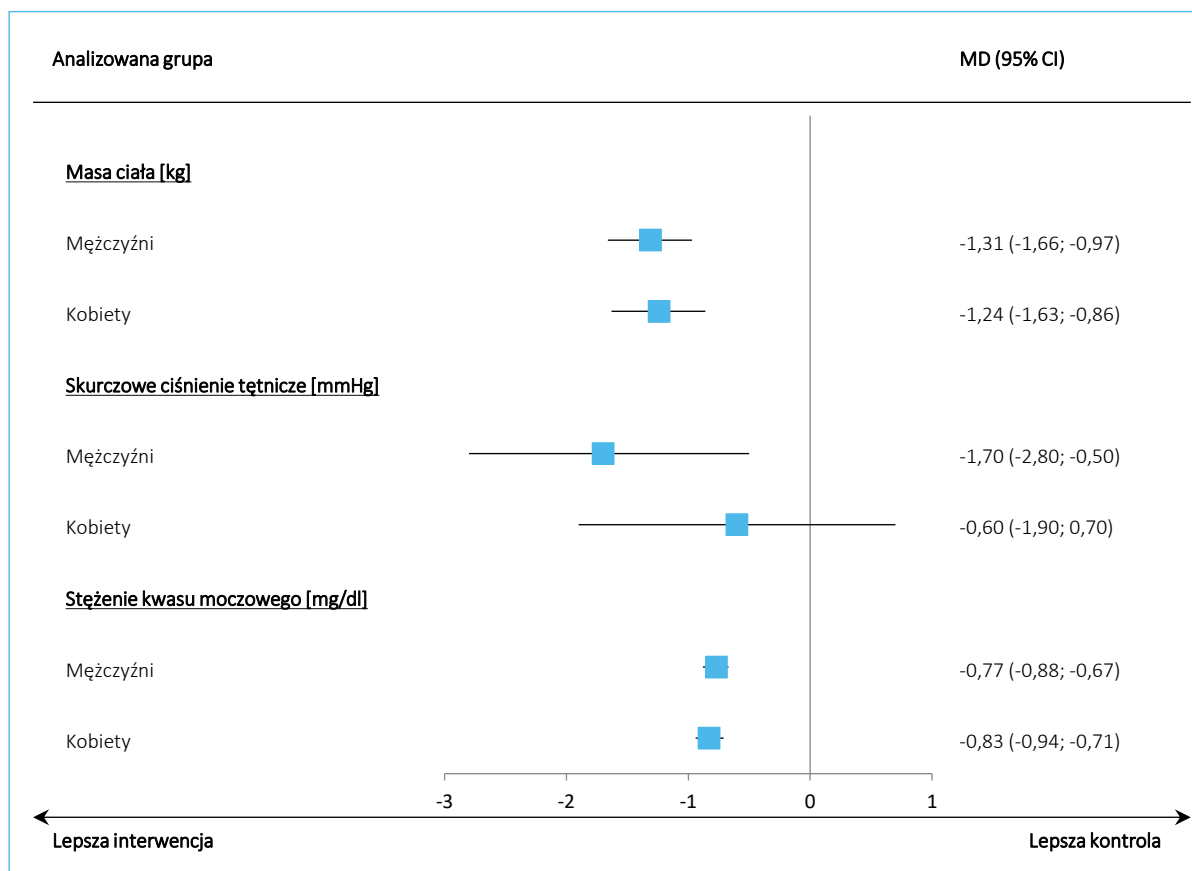
^ skorygowany stosunek średnich geometrycznych.

Stosowanie empagliflozyny wpływało korzystnie na oceniane punkty końcowe, niezależnie od płci pacjenta – w żadnym teście interakcji nie odnotowano istotnych statystycznie wyników. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami w danym punkcie końcowym były zbliżone w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na płeć, a populacją ogólną.

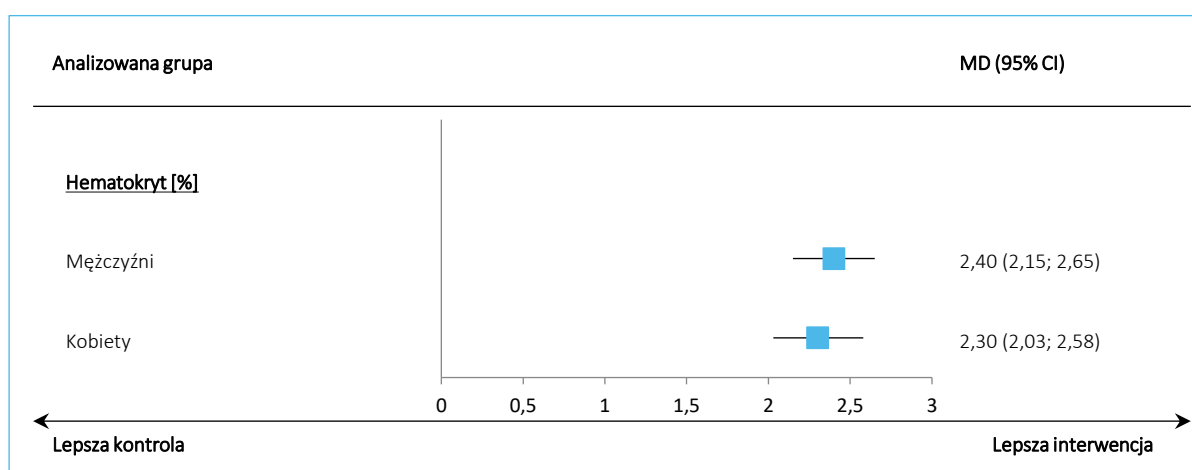
Wyniki oceny podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.



Wykres 20. Inne surogatowe punkty końcowe (masa ciała, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, stężenie kwasu moczowego); analiza w podgrupach ze względu na płeć, część I; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Butler 2022c)



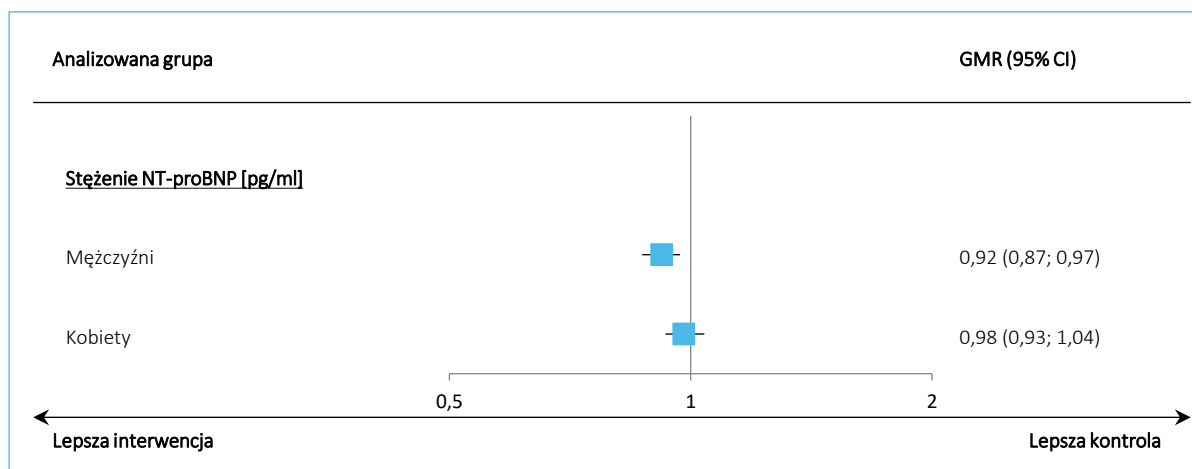
Wykres 21. Inne surogatowe punkty końcowe (hematokryt); analiza w podgrupach ze względu na płeć, część II; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Butler 2022c)



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 22. Inne surogatowe punkty końcowe (stężenie NT-proBNP); analiza w podgrupach ze względu na płeć, część III; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (Butler 2022c)



Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 5.4.10.2 Zmiany w stosowaniu leków diuretycznych

Informacje o zmianach w terapii lekami diuretycznymi (zwiększenie dawki, zmniejszenie dawki, rozpoczęcie nowej terapii, wycofanie leczenia) w trakcie badania *EMPEROR-Preserved* przedstawiono w publikacji *Butler 2022c*, w podziale na płeć (kobiety vs mężczyźni). Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 41. Zmiany w stosowaniu leków diuretycznych – analiza w podgrupach względem płci; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (*Butler 2022c*).

Populacja	EMPA+SoC, n/N (%) [częstość/100 pa- cjento-lat]	placebo+SoC, n/N (%) [częstość/100 pa- cjento-lat]	HR (95% CI)	p interakcji
<b>Zwiększenie dawki leków diuretycznych</b>				
Mężczyźni	213/1300 (16,4%) [8,52]	280/1285 (21,8%) [11,94]	<b>0,70 (0,59; 0,84)</b>	0,417
Kobiety	196/1107 (17,7%) [9,47]	247/1117 (22,1%) [12,19]	<b>0,78 (0,65; 0,94)</b>	
<b>Zmniejszenie dawki leków diuretycznych</b>				
Mężczyźni	217/1300 (16,7%) [8,92]	169/1285 (13,2%) [6,84]	<b>1,28 (1,05; 1,57)</b>	0,503
Kobiety	172/1107 (15,5%) [8,31]	155/1117 (13,9%) [7,23]	1,16 (0,93; 1,44)	
<b>Rozpoczęcie terapii lekami diuretycznymi</b>				
Mężczyźni	92/359 (25,6%) [14,41]	113/368 (30,7%) [18,40]	0,79 (0,60; 1,04)	0,418
Kobiety	61/231 (26,4%) [15,66]	82/221 (37,1%) [23,35]	<b>0,66 (0,47; 0,92)</b>	
<b>Stałe wycofanie leków diuretycznych</b>				
Mężczyźni	122/1300 (9,4%) [4,68]	78/1285 (6,1%) [2,99]	<b>1,56 (1,18; 2,08)</b>	0,464
Kobiety	77/1107 (7,0%) [3,43]	58/1117 (5,2%) [2,53]	1,32 (0,94; 1,86)	

Ogółem, odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zwiększenia dawki leków diuretycznych po zastosowaniu empagliflozyny zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. W pozostałych rozpatrywanych kategoriach odnotowano efekt wskazujący na korzyść empagliflozyny, który był istotny w jednej z podgrup. Ogółem, nie odnotowano istotnego wpływu płci na efekt empagliflozyny w żadnej z rozpatrywanej kategorii zmian leczenia diuretycznego.

## 5.5 Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa w badaniu *EMPEROR-Preserved* została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku ocenianego w badaniu. Z analizy bezpieczeństwa wykluczono ogółem 3 pacjentów (1 z grupy EMPA+SoC i 2 z grupy placebo+SoC), którzy nie rozpoczęli leczenia, w związku z czym w porównywanych grupach pozostało, odpowiednio, 2996 i 2989 chorych.

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Obserwacja uwzględnionych zdarzeń niepożądanych obejmowała okres leczenia oraz czas do 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku, natomiast dane dotyczące zdarzeń prowadzących do amputacji kończyny dolnej oceniano w okresie do ukończenia badania.

Dane na temat występowania zdarzeń niepożądanych pochodzą z głównej publikacji wraz z załącznikiem (*Anker 2021*) oraz dodatkowo *Böhm 2022* i *Filippatos 2022*.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs) lub wybrane zdarzenia niepożądane, z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną oraz grupę kontrolną przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo na podstawie dostępnych wartości obliczono względne i bezwzględne parametry ryzyka klinicznego związane ze stosowaniem empagliflozyny w skojarzeniu optymalnym leczeniem standardowym prowadzonym u chorych z HFpEF.

W tabeli zaprezentowano wyniki oceny ryzyka AEs ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, a także częstość występowania poszczególnych AEs wybranych przez autorów i zaprezentowanych w dostępnych publikacjach.

Tabela 42. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; badanie *EMPEROR-Preserved* (*Anker 2021*).

Punkt końcowy	EMPA+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
≥1 zdarzenie niepożądane	2574/2996 (85,9%)	2585/2989 (86,5%)	0,99 (0,97; 1,01) p = 0,5232	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5232
≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>serious adverse event</i> )	1436/2996 (47,9%)	1543/2989 (51,6%)	<b>0,93 (0,88; 0,98)</b> p = 0,0043	<b>-0,04 (-0,06; -0,01)</b> NNT = 28 (17; 87) p = 0,0043
AEs prowadzące do przerwania leczenia	571/2996 (19,1%)	551/2989 (18,4%)	1,03 (0,93; 1,15) p = 0,5360	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5359
<b>Najważniejsze zdarzenia niepożądane wybrane przez autorów</b>				
Niedociśnienie	311/2996 (10,4%)	257/2989 (8,6%)	<b>1,21 (1,03; 1,41)</b> p = 0,0189	<b>0,02 (0,00; 0,03)</b> NNH = 57 (31; 336) p = 0,0186
Objawowe niedociśnienie	197/2996 (6,6%)	156/2989 (5,2%)	<b>1,26 (1,03; 1,54)</b> p = 0,0263	<b>0,01 (0,00; 0,03)</b> NNH = 74 (40; 613) p = 0,0259
Ostra niewydolność nerek	363/2996 (12,1%)	384/2989 (12,8%)	0,94 (0,82; 1,08) p = 0,3924	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3923
Kwasica ketonowa†	4/2996 (0,1%)	5/2989 (0,2%)	0,80 (0,21; 2,97) p = 0,7366	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7361

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Punkt końcowy	EMPA+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	
Uszkodzenie wątroby	115/2996 (3,8%)	155/2989 (5,2%)	<b>0,74 (0,58; 0,94)</b> p = 0,0124	<b>-0,01 (-0,02; 0,00)</b> NNT = 75 (42; 338) p = 0,0120	
ogółem	73/2996 (2,4%)	78/2989 (2,6%)	0,93 (0,68; 1,28) p = 0,6697	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6696	
Epizod hipoglikemii <sup>†</sup>	u chorych z cukrzycą	63/2996 (2,1%)	66/2989 (2,2%)	0,95 (0,68; 1,34) p = 0,7791	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7791
	u chorych bez cukrzyki	10/2996 (0,3%)	12/2989 (0,4%)	0,83 (0,36; 1,92) p = 0,6657	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6653
Zakażenie dróg moczowych	297/2996 (9,9%)	243/2989 (8,1%)	<b>1,22 (1,04; 1,43)</b> p = 0,0163	<b>0,02 (0,00; 0,03)</b> NNH = 57 (31; 301) p = 0,0160	
Powikłane zakażenie dróg moczowych	57/2996 (1,9%)	45/2989 (1,5%)	1,26 (0,86; 1,86) p = 0,2365	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2353	
Zakażenie narządów płciowych	67/2996 (2,2%)	22/2989 (0,7%)	<b>3,04 (1,88; 4,90)</b> p < 0,0001	<b>0,02 (0,01; 0,02)</b> NNH = 67 (48; 113) p < 0,0001	
Powikłane zakażenie narządów płciowych	8/2996 (0,3%)	8/2989 (0,3%)	1,00 (0,37; 2,65) p = 0,9963	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9963	
Złamania kości	134/2996 (4,5%)	126/2989 (4,2%)	1,06 (0,84; 1,35) p = 0,6256	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6255	
Zdarzenia prowadzące do amputacji kończyny dolnej <sup>‡</sup>	16/2996 (0,5%)	23/2989 (0,8%)	0,69 (0,37; 1,31) p = 0,2604	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2577	
Hiperkaliemia zgłaszana przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym potas <sup>^^</sup>	195/2986 (6,5%*)	235/2980 (7,9%*)	<b>0,83 (0,69; 0,99)</b> p = 0,0433 HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98)	<b>-0,01 (-0,03; 0,00)</b> NNT= 74 (38; 2310) p = 0,0429	

† wszystkie zdarzenia odnotowano u pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem cukrzyki;

^ niepożądane zdarzenie hipoglikemii ze stężeniem glukozy ≤ 70 mg/dl lub wymagające pomocy medycznej;

^^ dane z publikacji *Ferreira 2022b*;

‡ wg definicji badacza.

Co najmniej jedno dowolne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 85,9% pacjentów stosujących empagliflozynę oraz 86,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Względne ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego nie było znamienne statystycznie i wynosiło 0,99 (95% CI: 0,97; 1,01), p = 0,5232.

Z kolei częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była znamienne niższa w grupie leczonej empagliflozyną niż w grupie stosującej placebo (47,9% vs 51,6%), względne ryzyko wynosiło 0,93 (95% CI: 0,88; 0,98), p = 0,0043. Wartość NNT równa 28 wskazuje, że w czasie terapii empagliflozyną trwającej około 26 miesięcy w grupie 28 pacjentów można uniknąć 1 dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

W przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia częstość występowania w grupie interwencyjnej i grupie kontrolnej była porównywalna (19,1% vs 18,4%), a ryzyko względne wyniosło 1,03 (95% CI: 0,93; 1,15),  $p = 0,5360$ .

W analizie poszczególnych zdarzeń niepożądanych podano, że istotnie częściej podczas terapii EMPA+SoC obserwowano niedociśnienie (RR = 1,21 [95% CI: 1,03; 1,41],  $p = 0,0189$ , NNH = 57 [95% CI: 31; 336]), objawowe niedociśnienie (RR = 1,26 [95% CI: 1,03; 1,54],  $p = 0,0263$ , NNH = 74 [95% CI: 40; 613]), zakażenie dróg moczowych (RR = 1,22 [95% CI: 1,04; 1,43],  $p = 0,0163$ , NNH = 57 [95% CI: 31; 301]) i zakażenie narządów płciowych (RR = 3,04 [95% CI: 1,88; 4,90],  $p < 0,0001$ , NNH = 67 [95% CI: 48; 113]). Z kolei znamienne rzadziej podczas terapii empagliflozyną stwierdzano uszkodzenia wątroby i hiperkaliemię zgłaszaną przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym potas, odpowiednio (RR = 0,74 [95% CI: 0,58; 0,94],  $p = 0,0124$ , NNT = 75 [95% CI: 42; 338]) i (RR = 0,83 [95% CI: 0,69; 0,99],  $p = 0,0433$ , NNT = 74 [95% CI: 38; 2310]). Wyniki analizy bezpieczeństwa dla pozostałych punktów końcowych wykazały, że ich częstość między obydwoimi grupami była porównywalna.

Dodatkowo w publikacji *Böhm 2022* wykazano, że zastosowanie EMPA+SoC u osób starszych nie wiąże się ze znaczącą nietolerancją (szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli opisującej wyniki publikacji *Böhm 2022*, zamieszczonej w załączniku). Z kolei w publikacji *Filippatos 2022* podkreślono, że występowania ogólnych AEs, jak i tych prowadzących do przerwania leczenia były podobne między interwencjami wyróżnionymi w analizowanej próbie, a ciężkie AEs występowały rzadziej podczas terapii EMPA+SoC oraz, że z wyjątkiem zakażeń narządów płciowych, zakażeń układu moczowego oraz zmniejszeniem objętości płynów (w tym niedociśnienia), które występowały częściej podczas terapii EMPA+SoC, częstość występowania zdarzeń niepożądanych było podobna w wyróżnionych grupach terapii u pacjentów z lub bez cukrzycy. Ponadto zaznaczono, że potwierdzone epizody hipoglikemii oraz takie, które wymagały pomocy występowały częściej u chorych na cukrzycę niż u pacjentów bez niej, bez różnic między EMPA+SoC, a placebo+SoC, natomiast cukrzycowa kwasica ketonowa była stwierdzana tylko u chorych na cukrzycę, z podobną częstością w poszczególnych grupach interwencji (szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli opisującej wyniki publikacji *Filippatos 2022*, zamieszczonej w załączniku).

## 6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Jardiance z 06 września 2022 r. (*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 sulfonilomocznika, pioglitazonem, inhibitorami DPP-4 lub insuliną.

W 6 badaniach przeprowadzonych z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni wzięło udział 3534 pacjentów, z których 1183 otrzymywało placebo, a 2351 - empagliflozynę. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych empagliflozyną była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

#### Niewydolność serca

Do badań *EMPEROR* włączono pacjentów z niewydolnością serca i zredukowaną frakcją wyrzutową (N = 3726) lub zachowaną frakcją wyrzutową (N = 5985), 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 *EMPEROR-Preserved* 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 układów narządowych oraz według preferowanych terminów MedDRA – zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymali empagliflozynę w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo.

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

Tabela 43. 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 żołądki 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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania działań dowolnego stopnia
	Zwiększenie stężenia lipidów w surowicy	Często
Badania diagnostyczne	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 sulfonilomocznika (10 mg empagliflozyny: 16,1%; 25 mg empagliflozyny: 11,5%; placebo: 8,4%), jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 19,5%; 25 mg empagliflozyny: 28,4%; placebo: 20,6% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg i 25 mg empagliflozyny: 36,1%; placebo: 35,3% w ciągu 78 tygodni badania) i jako leczenie skojarzone z insuliną MDI w skojarzeniu z metforminą lub bez niej (empagliflozyna 10 mg: 39,8%, empagliflozyna 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% podczas pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; empagliflozyna 10 mg: 51,1%, empagliflozyna 25 mg: 57,7%, placebo: 58% w ciągu 52 tygodni badania).

W badaniach niewydolności serca *EMPEROR* obserwowano podobną częstość występowania hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem 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 sulfonilomocznika, w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem w

**Jardiance (empagliflozyna)** w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 empagliflozyny 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 żołądki i inne zakażenia narządów płciowych*

Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 4,0%; 25 mg empagliflozyny: 3,9%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,0%). Zakażenia takie obserwowano częściej u kobiet leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo. Różnica ta była mniej wyraźna w przypadku mężczyzn. Zakażenia narządów płciowych miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W 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

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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%).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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<sup>2</sup>). 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, 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 4 komunikaty bezpieczeństwa z lat 2015-2019 dotyczące inhibitorów SGLT2, do których należy empagliflozyna (*URPL 2015*, *URPL 2016a*, *URPL 2016b*, *URPL 2019*). W komunikacie do fachowych pracowników ochrony zdrowia z 09 września 2015 r. poinformowano o ryzyku wystąpienia kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami transportera SGLT2 (*URPL 2015*). Stwierdzono, że wśród pacjentów odnotowano występowanie ciężkich, w tym zagrażających życiu, przypadków kwasicy ketonowej. Ich obraz kliniczny miał nietypowy charakter, z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, co mogło skutkować opóźnieniem rozpoznania i włączenia właściwego leczenia. Zalecono oznaczanie stężenia ciał ketonowych u osób przyjmujących inhibitory SGLT2, gdy wystąpią u nich podmiotowe objawy kwasicy ketonowej. Przypomniano, że przypadki kwasicy ketonowej stwierdzono także u chorych z cukrzycą typu 1, choć ta choroba nie jest zarejestrowanym wskazaniem do stosowania tej klasy leków. W kolejnym komunikacie dotyczącym kwasicy ketonowej z 10 marca 2016 r. zalecono branie pod uwagę jej niespecyficznych objawów, jak nudności, wymioty, brak łaknienia, ból brzucha, nadmierne pragnienie, trudności z oddychaniem, splątanie, nietypowe zmęczenie lub uczucie senności (*URPL 2016a*). Stwierdzono, że u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem kwasicy ketonowej należy niezwłocznie przerwać leczenie inhibitorami SGLT2. Zalecono także niewłączanie ponownie leczenia u osób, u których wystąpiła już kwasica ketonowa, chyba że zidentyfikowano i usunięto czynnik wyzwalający. Dodatkowo wskazano na zasadność przerywania leczenia tą klasą leków u chorych hospitalizowanych z powodu poważnych zabiegów chirurgicznych lub ostrych, poważnych chorób oraz

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

wznowienia leczenia po ustabilizowaniu stanu pacjenta. Następnie 23 marca 2016 r. opublikowano dokument, w którym podano informację o potwierdzeniu przez Europejską Agencję Leków (EMA) zalecenia mającego na celu zminimalizowanie ryzyka kwasicy ketonowej w trakcie stosowania inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy (*URPL 2016b*). W komunikacie z 21 stycznia 2019 r. opisano ryzyko wystąpienia zgorzeli Fourniera (martwiczego zapalenia powięzi krocza), rzadkiej, ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu infekcji, u chorych stosujących inhibitory SGLT2 (*URPL 2019*). Zaznaczono, że mogą ją poprzedzać zakażenie układu moczowo-płciowego lub ropień krocza. Zalecono, aby pouczyć pacjentów o niezwłocznej konieczności zwrócenia się do lekarza w razie nasilonego bólu, tkliwości, rumienia lub obrzęku w okolicy narządów płciowych lub krocza w połączeniu z gorączką i złym samopoczuciem. W przypadku podejrzenia zgorzeli Fourniera należy przerwać stosowanie inhibitora SGLT2 oraz rozpocząć odpowiednie leczenie, w tym antybiotykoterapię i chirurgiczne oczyszczenie rany.

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) podano informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanym ze stosowaniem leku Jardiance (które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) jest hipoglikemia, gdy lek jest przyjmowany z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, oraz zmniejszona ilość płynów w organizmie, gdy preparat stosowany jest w leczeniu niewydolności serca (*EMA 2022*).

Przeszukano także najnowsze dokumenty Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2021-2022 dostępne na stronie EMA. W 10 umieszczono wzmiankę o produkcie leczniczym Jardiance. Odnalezione sygnały bezpieczeństwa z rekomendacją komisji do aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego zostały opublikowane przed datą aktualizacji najnowszej wersji tego dokumentu (*ChPL Jardiance 2022*), który został wykorzystany w niniejszym raporcie – 06 września 2022 r. Dokumenty te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Jardiance.

Data spotkania PRAC (źródło)	Nr sprawy	Szczegóły dotyczące postępowania
26-29 wrzesień 2022 r. ( <i>PRAC 2022e</i> )	EMA/H/C/002677/MEA 004.6	Odpowiedź podmiotu odpowiedzialnego na MEA 004.5 (piąta monitorująca analiza <i>interim</i> badania 1245.97: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka nowotworów złośliwych układu moczowego w związku z ekspozycją na empagliflozynę w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2) zgodnie z wnioskiem o informacje uzupełniające ((RSI) przyjętym w maju 2022 r.
7-10 czerwca 2022 r. ( <i>PRAC 2022d</i> )	EMA/H/C/002677/WS2 196/0063	Aktualizacja ChPL poprzez usunięcie ostrzeżenia dotyczącego ryzyka amputacji kończyny dolnej (na podstawie ostatecznej metaanalizy danych z badania 1245.171 obejmującego próby 1245.25 [ <i>EMPA-</i>

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Data spotkania PRAC (źródło)	Nr sprawy	Szczegóły dotyczące postępowania
		REG OUTCOME], 1245.110 [EMPEROR-HFrEF], 1245.121 [EMPEROR-HFrEF]) Aktualizacja informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP stosowanie do powyższego
2-5 maja 2022 r. (PRAC 2022c)	EMEA/H/C/002677/MEA 004.5	Dodanie poprawki do protokołu badania 1245.97: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka nowotworów złośliwych układu moczowego w związku z ekspozycją na empagliflozynę w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2
4-7 kwietnia 2022 r. (PRAC 2022b)	EMEA/H/C/002677/WS2 223/0066/G	Przedłożenie końcowego raportu z 5-letniego badania PASS 1245.146 dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających empagliflozynę mającego na celu ocenę ryzyko występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej Przedłożenie zaktualizowanego RMP w celu usunięcia złamań kości sklasyfikowanych jako ważne potencjalne ryzyko oraz brakującej informacji o ciąży i karmieniu piersią
7-10 lutego 2022 r. (PRAC 2022a)	EMEA/H/C/002677/WS2 196/0063	Aktualizacja ChPL poprzez usunięcie ostrzeżenia dotyczącego ryzyka amputacji kończyny dolnej (na podstawie ostatecznej metaanalizy danych z badania 1245.171 obejmującego próby 1245.25 [EMPAR-REG OUTCOME], 1245.110 [EMPEROR-HFrEF], 1245.121 [EMPEROR-HFrEF]) Aktualizacja informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP stosowanie do powyższego
29 listopada- 2 grudnia 2021 r. (PRAC 2021f)	EMEA/H/C/002677/II/00 60	Rozszerzenie wskazań do stosowania leku Jardiance o populację pacjentów z HFrEF na podstawie wyników badania 1245.110 (EMPEROR-Preserved) Aktualizacja ChPL, informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP stosowanie do powyższego
	PSUSA/00010388/20210 4	Ocena procedury PSUSA
25-28 października 2021 r. (PRAC 2021e)	EMEA/H/C/002677/MEA 002.11	Dodanie poprawki do protokołu badania 1245.96: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka ostrego uszkodzenia wątroby, ostrego uszkodzenia nerek, przewlekłej choroby nerek, poważnych powikłań zakażeń układu moczowego, zakażeń narządów płciowych, cukrzycowej kwasicy ketonowej w populacji chorych z cukrzycą typu 2 stosujących empagliflozynę w porównaniu do inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4
27-30 wrzesień 2021 r. (PRAC 2021d)	EMEA/H/C/002677/MEA 010.4	Raport z analizy <i>interim</i> badania 1245.97: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka nowotworów złośliwych układu moczowego w związku z ekspozycją na empagliflozynę w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2
6-9 kwietnia 2021 r. (PRAC 2021c)	EMEA/H/C/002677/II/00 55	Rozszerzenie wskazań do stosowania leku Jardiance o populację pacjentów z HFrEF na podstawie wyników badania <i>EMPEROR-Reduced</i> . Aktualizacja ChPL, informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP
8-11 marca 2021 r. (PRAC 2021b)	EMEA/H/C/002677/MEA 005.3	Raport z analizy <i>interim</i> badania 1245.146 dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających empagliflozynę mającego na celu ocenę ryzyko występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej

## Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Data spotkania PRAC (źródło)	Nr sprawy	Szczegóły dotyczące postępowania
11-14 stycznia 2021 r. (PRAC 2021a)	EMA/H/C/002677/II/00 55	Rozszerzenie wskazań do stosowania leku Jardiance o populację pacjentów z HFrEF na podstawie wyników badania <i>EMPEROR-Reduced</i> . Aktualizacja ChPL, informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP

PASS (ang. *post-authorization safety study*), badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; PSUSA (ang. *periodic safety update report single assessment procedures*), ocena okresowych raportów o bezpieczeństwie; RMP (ang. *risk management plan*), plan zarządzania ryzykiem.

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights Of Prescribing Information* dostępnym na stronie amerykańskiej FDA znalazły się informacje o najczęstszych (występujących u co najmniej 5% chorych) działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Jardiance: zakażeniach dróg moczowych i u kobiet grzybiczych zakażeniach narządów płciowych. Dodatkowo w rozdziale *Warnings and Precautions* zawarto ostrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej, zmniejszenia objętości płynów, urosepsy i odmiedniczkowego zapalenia nerek, hipoglikemii, zgorzeli Fourniera, grzybiczych zakażeń narządów płciowych oraz reakcji nadwrażliwości (FDA 2022a).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 13831 zdarzeń niepożądanych raportowanych w związku ze stosowaniem leku Jardiance (dane do 15 października 2022 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 4383; 31,7%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 3805; 27,5%), badania diagnostyczne (n = 1913; 13,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1847; 13,4%), oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 1767; 12,8%) (*EudraVigilance 2022*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o 42231 działaniach niepożądanych u 25888 chorych stosujących empagliflozynę (preparat Jardiance) (dane do 16 października 2022 r.). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n = 6292; 14,9%), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (n = 5445; 12,9%), badań diagnostycznych (n = 4625; 10,9%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 3824; 9,1%) oraz zaburzeń żołądka i jelit (n = 3483; 8,2%) (*VigiAccess 2022*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) dla produktu Jardiance (stan na 30 czerwca 2022 r.) odnotowano łącznie 19530 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 10880 (55,7%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 535 (2,7%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 6116; 31,3%), badania

Jardiance (empagliflozyna) | w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



---

diagnostyczne (n = 4237; 21,7%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 4218; 21,6%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 3256; 16,7%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 2828; 14,5%) (FDA 2022b).

Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.

## 8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo terapii empagliflozyną w dawce 10 mg u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, potencjalnie spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, przeprowadzono wyszukiwanie w rejestrach badań klinicznych: *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* wpisano kwerendę „(“heart failure” AND preserved) OR HFpEF” w pole „Condition or disease” oraz zapytanie „empagliflozin OR Jardiance” w pole „Other terms”; w bazie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano zapytanie „(empagliflozin OR Jardiance) AND (“heart failure” AND preserved) OR HFpEF”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.10.2022 r. r. i otrzymano 9 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 7 trafień w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Z przeglądu wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Włączano badania w toku lub ukończone, 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*) i badania, których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*).

Ostatecznie uwzględniono 3 badania spełniające przyjęte kryteria. Charakterystykę zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Badania w toku oceniające empagliflozynę w leczeniu pacjentów z HFpEF.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05129722, 2021/PID02198	<i>Polydiuretic Therapy for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Pilot Trial</i>	<b>Metodyka:</b> pilotażowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne IV fazy, z randomizacją, aktywną równoległą grupą kontrolną, potrójnym zaślepieniem <b>Cel:</b> ocena wykonalności (ang. <i>feasibility</i> ) przeprowadzenia badania z randomizacją bezpośrednio porównującego skuteczność leczenia skojarzonego diuretykami w niskich dawkach (bumetanid 0,5 mg + eplerenon 25 mg + empagliflozyna 10 mg) [+SoC] do skuteczności empagliflozyny 10 mg w monoterapii [+SoC] u chorych z HFpEF (LVEF $\geq$ 50%)	<b>Rozpoczęcie:</b> 01.06.2022 <b>Zakończenie:</b> 01.06.2023 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 31.12.2022) <b>Liczba uczestników:</b> 30 <b>Sponsor:</b> <i>The George Institute</i> we współpracy z <i>Victor Chang Cardiac Research Institute</i> i <i>St Vincent's Centre for Applied Medical Research</i> <b>Status:</b> nie rozpoczęto rekrutacji
NCT05139472, STU 2018-0311	<i>Impact of Empagliflozin on Functional Capacity in</i>	<b>Metodyka:</b> jednoramienne badanie kliniczne III fazy, bez zaślepienia	<b>Rozpoczęcie:</b> 09.11.2021

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	<i>Heart Failure With Preserved Ejection Fraction</i>	<b>Cel:</b> ocena sprawności funkcjonalnej (VO <sub>2</sub> , PCWP, wybrane parametry kardiologiczne) po pojedynczej dawce oraz 12 tyg. leczenia empagliflozyną u chorych w wieku ≥50 lat z HFpEF (EF >50%)	<b>Zakończenie:</b> 31.12.2023 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 31.12.2022) <b>Liczba uczestników:</b> 8 <b>Sponsor:</b> University of Texas Southwestern Medical Center, we współpracy z Boehringer Ingelheim <b>Status:</b> rekrutacja w toku
NCT03753087, 2018-9-25	<i>A Phase 4, Single-center, Randomized, Parallel Group Study to Assess Effects of Empagliflozin on Exercise Capacity and Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Type-2 Diabetes Mellitus</i>	<b>Metodyka:</b> badanie IV fazy, z randomizacją, równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia <b>Cel:</b> Ocena wpływu empagliflozyny (10 mg, w porównaniu z opieką standardową) na wydolność fizyczną i funkcję rozkurczową lewej komory u pacjentów z HFpEF (EF ≥50%) i cukrzycą typu 2	<b>Rozpoczęcie:</b> 16.01.2019 <b>Zakończenie:</b> 10.01.2022 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 16.12.2021) <b>Liczba uczestników:</b> 70 <b>Sponsor:</b> National Medical Research Center for Cardiology, Ministerstwo Zdrowia Federacji Rosyjskiej <b>Status:</b> ukończone, nie opublikowano wyników
NCT05584319	<i>Effect of Empagliflozin on Intestinal Microbiota in Patients With Heart Failure (LVEF&gt;40%)</i>	<b>Metodyka:</b> badanie IV fazy, z randomizacją, równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia <b>Cel:</b> Ocena wpływu empagliflozyny (10 mg, w porównaniu z opieką standardową) na mikrobiotę jelitową u pacjentów z HFpEF (LVEF>40%)	<b>Rozpoczęcie:</b> październik 2022 <b>Zakończenie:</b> październik 2025 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: październik 2024) <b>Liczba uczestników:</b> 100 <b>Sponsor:</b> Zhijun Sun <b>Status:</b> nie rozpoczęto rekrutacji

Wśród czterech odnalezionych badań trzy nie zostały jeszcze ukończone (rekrutacja w toku lub nierozpoczęta). Jedno badanie (NCT03753087) zostało ukończone, lecz nie zidentyfikowano publikacji zawierającej jego wyniki; wyniki tego badania nie zostały zamieszczone również w rejestrze, w którym zarejestrowano badanie. Mając na uwadze ograniczoną liczebność grup pacjentów kwalifikowanych do zidentyfikowanych badań (od 8 do 100), a także zakres planowanej oceny, nie obejmujący możliwości wnioskowania na temat wpływu empagliflozyny na punkty końcowe o największej istotności klinicznej (jedno badanie pilotażowe i dwa badania oceniające głównie parametry sprawności funkcjonalnej) potencjalny wpływ wyników analizowanych badań, w przypadku ich uwzględnienia, gdy będą już dostępne, na wnioski z niniejszej analizy klinicznej, należy ocenić jako mało prawdopodobny.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 9 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 9 przeglądów systematycznych (*Fukuta 2022, Yang 2022, Singh 2022, Zhao 2022, Vaduganathan 2022, Norre 2022, Ali 2022, Borovac 2022 i Younes 2022*), które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej empagliflozyny.

### EMPA+SoC vs placebo+SoC – badanie *EMPEROR-Preserved*

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną placebo – *EMPEROR-Preserved (EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrOnic heaRt failure with preserved ejection fraction)* – którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą, objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, stosujących optymalne leczenie standardowe (NCT03057951, *EudraCT 2016-002278-11*). Metodykę i wyniki badania opisano w 14 pełnotekstowych publikacjach: *Anker 2019* (główne założenia protokołu), *Anker 2020* (wyjściowa charakterystyka badanej próby), *Anker 2021* (wyniki oceny I-rzędowego punktu końcowego i kluczowych II-rzędowych punktów końcowych, zgodnie z hierarchią testowania, oraz innych punktów końcowych skuteczności predefiniowanych w protokole – w tym wyniki sercowo-naczyniowe, hospitalizacje, nerkowe, jakość życia, bezpieczeństwo), *Anker 2022* (wyniki oceny I-rzędowego punktu końcowego po jego redefinicji, wg definicji zastosowanej w badaniu *DELIVER – Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure*), *Böhm 2022* (skuteczność i bezpieczeństwo w podgrupach wyróżnionych względem wieku), *Böhm 2022a* (wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem wartości tętna spoczynkowego), *Butler 2022a* (jakość życia), *Butler 2022c* (wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych w zależności od płci), *Ferreira 2022a* (skuteczność i wybrane parametry bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem leczenia antagonistami receptora mineralokortykoidowego – MRA), *Filippatos 2022* (skuteczność i bezpieczeństwo w podgrupach wyróżnionych względem obecności cukrzycy), *Januzzi 2022* (ocena zmian stężenia NT-proBNP oraz skuteczność w podgrupach wyróżnionych względem stężenia NT-proBNP i wysoce czułej sercowej troponiny T – hsTnT), *Packer 2021a* (ryzyko pogorszenia niewydolności serca, m.in. hospitalizacje i wizyty na oddziale intensywnej opieki medycznej, zużycie leków), *Packer 2021b* (główne zdarzenia nerkowe wg definicji stosowanych w badaniu z randomizacją *DAPA-HF – Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure* i opublikowanych metaanalizach) oraz

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

*Pocock 2022* (wyniki opracowania modelu prognostycznego dla chorych z HFpEF na podstawie danych z badania *EMPEROR-Preserved*, w tym wyniki oceny skuteczności w podgrupach wyróżnionych względem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych). Pierwotne, niepublikowane w w/w pracach wyniki z badania *EMPEROR-Preserved* zidentyfikowano także w publikacjach z badania *EMPEROR-Pooled*, stanowiącego predefiniowaną w protokole i uwzględnioną w planie analizy statystycznej badania *EMPEROR-Preserved*, prospektywną metaanalizę indywidualnych danych pacjentów (ang. *patient-level pooled analysis*) z HF włączonych badań z randomizacją *EMPEROR-Preserved* (pacjenci z HFpEF, zdefiniowaną jako  $EF > 40\%$ ) i *EMPEROR-Reduced* (pacjenci z HFrEF, zdefiniowaną jako  $EF \leq 40\%$ ). W związku z tym do analizy włączono także 4 następujące publikacje: *Butler 2022b* (ocena wybranych punktów sercowo-naczyniowych i jakości życia w dodatkowych podgrupach wyróżnionych na podstawie LVEF), *Ferreira 2022b* (pogłębiona ocena zaburzeń gospodarki potasowej), *Packer 2020* (główne założenia protokołu badania *EMPEROR-Pooled*), *Packer 2021c* (dodatkowe wyniki oceny nerkowych punktów końcowych). Ponadto uwzględniono również 7 doniesień konferencyjnych: *Butler 2022d* (wyniki w zależności od wyjściowego stosowania leków moczopędnych), *Yousef 2022* (wyniki w zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory serca), *Amerena 2022* (wyniki w zależności od obecności migotania i trzepotania przedsionków), *Butler 2022e* (wyniki w zależności od wyjściowego stosowania insuliny), *Nicholls 2022* (wyniki w zależności od prognozy wyjściowego ciśnienia skurczowego krwi), *Nicholls 2022a* (wyniki w zależności od wyjściowego BMI), *Wanner 2022* (wyniki w zależności od wyjściowej obecności przewlekłej choroby nerek).

W badaniu wzięto udział 5988 pacjentów. Byli to w niewielkiej przewadze mężczyźni (ok. 55%) w wieku średnio 72 lat. Najliczniej reprezentowanym regionem świata była Europa (ok. 50%). Zgodnie z założeniami badania badaną próbę stanowili pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, przy zbliżonych udziałach podgrup z LVEF w zakresach  $>40\%$ – $<50\%$ ,  $50\%$ – $<60\%$  i  $\geq 60\%$  (po ok. 33%), z podwyższonym stężeniem NT-proBNP (mediana: 974 pg/ml). Objawy niewydolności serca u większości (82%) pacjentów zakwalifikowanych do badania sklasyfikowano jako NYHA II. Ponad 20% włączonych pacjentów przeżyło hospitalizację z powodu niewydolności serca w ciągu minionych 12 miesięcy. Wśród przyczyn niewydolności serca u badanych chorych dominowały mechanizmy inne niż niedokrwienie mięśnia sercowego (65%).

Badanie było prowadzone w schemacie *event-driven*, a leczenie pacjentów trwało do momentu wystąpienia w badaniu określonej wcześniej liczby zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego. Ostatecznie mediana czasu obserwacji wyniosła 26,2 mies. (IQR: 18,1; 33,1). Po ukończeniu leczenia w badaniu pacjentów obserwowano przez dodatkowe 30 dni, w trakcie których chorzy w obu grupach stosowali już wyłącznie SoC.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $> 40\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

### Skuteczność kliniczna

Ryzyko **hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej** (I-rzędowy punkt końcowy) było znamienne, o 21% niższe w grupie leczonej empagliflozyną w porównaniu do placebo: 415 (13,8%) vs 511 (17,1%), 6,9 vs 8,7 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90), p = 0,0003. W licznych wyróżnionych podgrupach wyniki były spójne z główną analizą. Rezultaty były znamienne także w przypadku ważnych z punktu widzenia polskiej populacji podgrup pacjentów rasy białej: HR = 0,81 (95% CI: 0,69; 0,94) i regionu europejskiego: HR = 0,80 (95% CI: 0,65; 0,98). Podobne wyniki uzyskano dla alternatywnych definicji głównego punktu końcowego. Empagliflozyna także istotnie zmniejszała ryzyko wystąpienia rozszerzonego I-rzędowego punktu końcowego (czas do intensyfikacji ambulatoryjnego leczenia diuretycznego, pilnej pomocy medycznej lub wizyty na SOR, które wymagają podania dożylnego leczenia diuretycznego, zgonu z przyczyny CV lub hospitalizacji z powodu HF): HR = 0,77 (95% CI: 0,70; 0,85).

W ramach przeprowadzonej analizy składowych złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego istotność statystyczną osiągnięto w przypadku **hospitalizacji z powodu niewydolności serca**: 259 (8,6%) vs 352 (11,8%), 4,3 vs 6,0 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,83), natomiast częstość **zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych** była mniejsza w grupie empagliflozyny, ale wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej: 219 (7,3%) vs 244 (8,2%), 3,41 vs 3,81 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,91 (95% CI: 0,76; 1,09) – niemniej w tej analizie wystąpiło o 148 mniej zdarzeń niż w przypadku oceny hospitalizacji.

W grupie empagliflozyny wystąpiło znamienne mniej **hospitalizacji (pierwszych i kolejnych) z powodu niewydolności serca**: 407 vs 541, HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,88), p = 0,0009. Podobne wyniki odnotowano w różnie definiowanych kategoriach hospitalizacji. Również ryzyko **nagłej wizyty na szpitalnej izbie przyjęć lub szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR)** (z ang. *emergency or urgent care visit*) z powodu pogorszenia niewydolności serca, wymagającego leczenia dożylnego, było znamienne niższe w grupie empagliflozyny: 136 (4,5%) vs 215 (7,2%), 2,2 vs 3,5 zdarzeń/100 pacjento-lat: HR = 0,61 (0,50; 0,76), p < 0,0001. Spójne i statystycznie znamienne wyniki odnotowano również analizując ryzyko konieczności

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

intensyfikacji leczenia diuretykami oraz dodatkowo złożone punkty końcowe obejmujące różnie definiowane zdarzenia zgonów, hospitalizacji oraz zaostrzeń HF.

Ocenie poddano także ryzyko **pogorszenia czynności nerek** zdefiniowane jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczepienie nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, które nie różniło się między analizowanymi interwencjami. Z kolei znamienna różnica **średniorocznego spadku eGFR** świadczyła o spowolnieniu postępu nefropatii przy zastosowaniu empagliflozyny: -1,25 vs -2,62, MD = 1,36 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI: 1,06; 1,66),  $p < 0,001$ .

Ocenę jakości życia i nasilenia objawów choroby wykonano przy użyciu kwestionariusza KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*). Różnica **średniej zmiany wyniku klinicznego KCCQ-CSS** (ang. *Clinical Summary Score*), oceniającego ograniczenia funkcjonowania fizycznego, **po 52 tygodniach** wskazywała na istotnie większą korzyść osiągniętą w grupie pacjentów stosujących empagliflozynę: MD = 1,50 (95% CI: 0,64; 2,36);  $p = 0,007$ . Podobnie było w przypadku skali **KCCQ-TSS** (ang. *Total Symptom Score*; KCCQ-TSS), oceniającą częstość i nasilenie objawów: MD = 2,07 (95% CI: 1,15; 2,99),  $p < 0,0001$  oraz w wyniku całkowitym **KCCQ-OSS** (ang. *Overall Summary Score*), uwzględniającym CSS, TSS, jakość życia i funkcjonowanie społeczne: MD = 1,60 (95% CI: 0,76; 2,44),  $p = 0,0002$ .

Szansa wystąpienia **istotnej klinicznie poprawy** wyniku w KCCQ-CSS ( $\geq 5$  pkt) po 52 tygodniach była znamienne, o 19% większa u pacjentów w grupie EMPA+SoC (OR = 1,19 [95% CI: 1,07; 1,33]), podobnie było w przypadku KCCQ-TSS (OR = 1,20 [95% CI: 1,07; 1,33]) oraz KCCQ-OSS (OR = 1,16 [95% CI: 1,04; 1,29]).

## Bezpieczeństwo

Nie odnotowano istotnych różnic między EMPA+SoC, a placebo+SoC w ocenie jakichkolwiek AEs, jak i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Z kolei częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była znamienne niższa w grupie leczonej empagliflozyną niż w grupie stosującej placebo: 47,9% vs 51,6%, RR = 0,93 (95% CI: 0,88; 0,98),  $p = 0,0043$ .

W analizie poszczególnych zdarzeń niepożądanych podano, że zgodnie z charakterem działania leku istotnie częściej podczas terapii EMPA+SoC obserwowano niedociśnienie (RR = 1,21 [95% CI: 1,03; 1,41],  $p = 0,0189$ , NNH = 57 [95% CI: 31; 336]), objawowe niedociśnienie (RR = 1,26 [95% CI: 1,03; 1,54],  $p = 0,0263$ , NNH = 74 [95% CI: 40; 613]), zakażenie dróg moczowych (RR = 1,22 [95% CI: 1,04; 1,43],  $p = 0,0163$ , NNH = 57 [95% CI: 31; 301]) i zakażenie narządów płciowych (RR = 3,04 [95% CI: 1,88; 4,90],

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

$p < 0,0001$ , NNH = 67 [95% CI: 48; 113]). Z kolei znamienne rzadziej podczas terapii empagliflozyną stwierdzano uszkodzenia wątroby (RR = 0,74 [95% CI: 0,58; 0,94],  $p = 0,0124$ , NNT = 75 [95% CI: 42; 338]) i hiperkaliemię zgłaszana przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym potas, odpowiednio i (RR = 0,83 [95% CI: 0,69; 0,99],  $p = 0,0433$ , NNT = 74 [95% CI: 38; 2310]). Wyniki analizy bezpieczeństwa dla pozostałych punktów końcowych wykazały, że ich częstość między obydwoma grupami była porównywalna.

Analiza przeprowadzona w podgrupach wyróżnionych ze względu na poszczególne kategorie wiekowe, jak i wyjściową obecność lub brak cukrzycy, była zgodna z ogólnym profilem bezpieczeństwa.



## 10 Dyskusja

Niewydolność serca to stan, w którym na skutek zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej, czyli rzutu, serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju, bądź gdy właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższonemu ciśnieniu napełniania, co może powodować objawy kliniczne, w tym ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne gromadzenie sodu i wody w organizmie. Przyczyną przewlekłej niewydolności serca są choroby serca, które zaburzają napełnianie lub wyrzut krwi z komory/komór, w tym choroba niedokrwienna serca, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze bądź kardiomiopatie. Istotą HFpEF jest wybiórcze upośledzenie napełniania lewej komory, przez co pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania. Do tej postaci choroby predysponuje m.in. podeszły wiek, płeć żeńska i otyłość, zaś najczęstszymi jej przyczynami są nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy kardiomiopatia przerostowa. W rozwoju dysfunkcji rozkurczowej można wyróżnić różne mechanizmy, w tym zwolnienie czynnej relaksacji lewej komory wskutek niedokrwienia lub nadmiernego obciążenia następczego, brak synchronicznej relaksacji, zmniejszenie biernej podatności ściany lewej komory czy podwyższenie ciśnienia wewnątrzsierdziowego. Przewlekła niewydolność serca to choroba postępująca, w przebiegu której stopniowo pogarsza się wydolność czynnościowa. Jej występowaniu sprzyja głównie nieleczona lub nieskutecznie leczona choroba podstawowa – przede wszystkim choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze. Na podstawie danych publikowanych w rejestrze *Global Health Data Exchange* (GHDX) szacuje się, że w 2017 roku na świecie na przewlekłą niewydolność serca chorowało 64,34 milionów osób (*Surdacki 2019, Lippi 2020*).

Najnowsze europejskie i amerykańskie wytyczne postępowania w HFpEF podkreślają konieczność optymalnej terapii chorób współistniejących (takich jak nadciśnienie tętnicze czy migotanie przedsionków) i eliminowanie czynników ryzyka. Ponadto zalecane jest stosowanie farmakoterapii w celu kontroli objawów, przede wszystkim diuretyków. Pomimo znacznych postępów w leczeniu niewydolności serca wciąż jest to schorzenie obarczone niekorzystnym rokowaniem i wysokim wskaźnikiem zgonów. Z tego względu ważne jest rozszerzenie dostępu chorych do opcji terapeutycznych pozwalających na zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, ograniczenie konieczności hospitalizacji z powodu przewlekłej niewydolności serca, zmniejszenie objawów oraz poprawę jakości życia. Refundacja empagliflozyny będzie odpowiadać na te niezaspokojone potrzeby medyczne. Pomoże ona także pozytywnie wpłynąć na system ochrony zdrowia poprzez istotne zmniejszenie kosztów związanych z hospitalizacjami.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna), stosowanego u osób dorosłych, z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Choć mechanizmy odpowiedzialne za działania sercowo-naczyniowe terapii empagliflozyną wciąż nie są w pełni wyjaśnione, to jednak udowodniono, że zmniejsza ona reabsorpcję glukozy w nerkach, prowadząc do zwiększonego wydalania z moczem glukozy, sodu i wody. Skutkuje to redukcją objętości osocza, co jest odzwierciedlone wzrostem hematokrytu i stężenia hemoglobiny, jak również zmniejszeniem sztywności tętnic i oporności naczyń u pacjentów z cukrzycą typu 2. Sugeruje się, że leczenie empagliflozyną może prowadzić do zmiany metabolizmu poprzez zmianę sposobu pozyskiwania energii pochodzącego z utleniania tłuszczu i glukozy na bardziej energooszczędny, taki jak z ketonów. U pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie empagliflozyny jest związane dodatkowo z utratą masy ciała i zmniejszeniem markerów otyłości oraz obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi bez wzrostu tętna (Abraham 2019).

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe (ponad 600 ośrodków) i duże liczebnie (blisko 6000 chorych) wiarygodne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupą placebo, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą, objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, stosujących optymalne leczenie standardowe – próbę *EMPEROR-Preserved*. Odnotowano w nim, że podczas terapii empagliflozyną ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) jest znamienne, o 21% niższe niż u pacjentów z grupy placebo. Ponadto, większy efekt stwierdzono w przypadku oceny samej hospitalizacji z powodu niewydolności serca – ryzyko jej wystąpienia było istotnie, o 29% niższe. Istotnie obniżone, o około 5-11% względem postępowania standardowego, zostało także ryzyko wystąpienia innych złożonych punktów końcowych – zgonu lub hospitalizacji bez względu na ich przyczynę, zgonu bez względu na przyczynę lub hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz zgonu bez względu na przyczynę lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Jeszcze większą redukcję ryzyka odnotowano w analizie zgonu lub hospitalizacji wraz z innym zdarzeniem związanym z pogorszeniem przewlekłej niewydolności serca, np. wizytą na izbie przyjęć lub SOR i koniecznością zastosowania leczenia dożylnego czy też intensyfikacją leczenia diuretykami – wyniosła ona 23-39%. Dowiedziono również, że terapia empagliflozyną wydłuża znamienne czas do pierwszej hospitalizacji, podczas której niezbędne jest zastosowanie dożylnych wazopresorów lub leków inotropowo dodatnich. Znamiennej redukcji po wprowadzeniu u chorych terapii empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej uległa też całkowita liczba

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

wymienionych rodzajów hospitalizacji. Podobne wnioski dotyczyły hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji bez względu na przyczynę, a także wizyty na izbie przyjęć lub SOR, podczas których konieczne było leczenie dożylnie.

W badaniu *EMPEROR-Preserved* wykazano, że terapia EMPA+SoC w odniesieniu do placebo+SoC istotnie redukuje ryzyko hospitalizacji z powodu HF, będących składową pierwszorzędowego punktu końcowego, ale choć efektu był spójny i nastąpiła redukcja o 9 p.p. ryzyka zgonów CV, to różnice nie przekroczyły znamienności statystycznej, niemniej zgonów CV wystąpiło mniej niż hospitalizacji, co ogranicza moc statystyczną tego porównania.

W badaniu *EMPEROR-Preserved* zaobserwowano też niespójność między istotnym, korzystnym wpływem empagliflozyny na częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca, a brakiem redukcji częstości zdarzeń pogorszenia czynności nerek. Wyniki dodatkowej analizy (*Packer 2021b*), przeprowadzonej z uwzględnieniem definicji pogorszenia czynności nerek przyjmowanej w oceniających inne farmakoterapie badaniach *DAPA-HF* i *DELIVER*, wykazały jednak korzystny dla empagliflozyny trend liczbowy w redukcji ryzyka tego zdarzenia (HR = 0,78), przy istotnym wpływie wyjściowej wartości LVEF na zróżnicowanie wyników (większa korzyść u chorych z mniejszą wyjściową wartością LVEF), odpowiadającej zróżnicowaniu obserwowanemu we wpływie na punkty końcowe związane z niewydolnością serca. Oznacza to, że definicja poważnego zdarzenia nerkowego przyjęta w protokole badania *EMPEROR-Preserved*, inna od przyjmowanej np. w badaniach oceniających inny lek z grupy inhibitorów SGLT2 – dapagliflozynę (przyjmująca próg 40% zamiast 50% spadku wartości eGFR i nieuwzględniająca zgonu z przyczyn nerkowych), może powodować niedoszacowanie korzystnego wpływu ocenianej terapii na ryzyko pogorszenia czynności nerek u pacjentów z HFpEF. Jednocześnie należy podkreślić, że oszacowany roczny spadek eGFR był istotnie statystycznie wolniejszy w grupie leczonej EMPA+SoC, w porównaniu do grupy placebo+SoC. Zastosowanie terapii empagliflozyną skutkowało znamiennym, o 24% i 27% zmniejszeniem ryzyka konieczności intensyfikacji leczenia diuretykami, odpowiednio w odniesieniu do ryzyka wystąpienia pierwszego takiego zdarzenia, jak i w odniesieniu do całkowitej liczby zdarzeń.

Zarówno po 12, 32, jak i 52 tygodniach od rozpoczęcia terapii empagliflozyną szansa wystąpienia istotnej klinicznie poprawy w jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza KCCQ była istotnie wyższa niż w przypadku grupy kontrolnej badania *EMPEROR-Preserved*. Z kolei istotne klinicznie pogorszenie jakości życia i/lub nasilenie objawów występowało znamienne rzadziej podczas terapii empagliflozyną, także we wszystkich wymienionych analizowanych punktach czasowych.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Profil bezpieczeństwa analizowanego leku był dobry. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości AEs ogółem, jak i prowadzących do przerwania leczenia, natomiast ciężkie AEs występowały znamiennie rzadziej podczas terapii empagliflozyną. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a kontrolną w częstości występowania większości raportowanych zdarzeń niepożądanych. Znamiennie częściej u pacjentów otrzymujących empagliflozynę stwierdzano niedociśnienie, objawowe niedociśnienie, zakażenie dróg moczowych oraz zakażenie narządów płciowych, natomiast istotnie rzadziej u chorych przyjmujących oceniany lek stwierdzano uszkodzenia wątroby i hiperkaliemię zgłaszaną przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym potas. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w populacji ogólnej próby nie różniły się od rezultatów otrzymanych w ramach dodatkowych analiz, wykonanych w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na wiek czy obecność cukrzycy.

W załączniku do prezentowanej analizy dodatkowo opisano skrótowo dwa badania RCT, które nie spełniły kryteriów włączenia: *EMPERIAL-Preserved* i *EMPA-VISION* (dla obu przyczyną wykluczenia był nieodpowiednie pierwszorzędowe punkty końcowe, nieuwzględnione w protokole przeglądu systematycznego jako istotne klinicznie w tej populacji chorych – zgodnie z celami leczenia zdefiniowanymi w wytycznych klinicznych *ESC-HFA 2021*), a także próbę obserwacyjną *Mone 2022*, która nie spełniła kryteriów niniejszego raportu dotyczącego ocenianych punktów końcowych – w badaniu zaplanowano ocenę jakości życia, ale wyniki tej oceny nie zostały opublikowane w żadnej formie, a dostępne wyniki obejmują jedynie surogatowy punkt końcowy, nieujęty wśród wymaganych kryteriami włączenia przyjętymi dla badań obserwacyjnych punktów końcowych istotnych klinicznie. W ramach wymienionych wyżej prób z randomizacją nie wykazano wpływu empagliflozyny na tolerancję wysiłku fizycznego i objawów klinicznych, jak i na fizjologię i metabolizm energetyczny. Obserwowany w nich profil bezpieczeństwa analizowanej terapii był zgodny ze znanymi wynikami badań i oczekiwaniami. Natomiast we wspomnianym badaniu obserwacyjnym stwierdzono korzystny wpływ empagliflozyny na zaburzenia funkcjonowania poznawczego i fizycznego u pacjentów z w podeszłym wieku, z zespołem słabości, cukrzycą i HFpEF.

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

Biorąc pod uwagę wyniki badania *EMPEROR-Preserved*, refundacja leku Jardiance w populacji chorych na objawową przewlekłą niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową jest zasadna, gdyż pozwoli na istotne zmniejszenie kosztów związanych z hospitalizacjami, może także doprowadzić do poprawy

Jardiance (empagliflozyna) | w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

jakości życia pacjentów. Upowszechnienie empagliflozyny jako elementu zoptymalizowanego leczenia HFpEF przyniesie zatem korzyści kliniczne zgodne z celami terapeutycznymi określonymi w wytycznych klinicznych *ESC-HFA 2021* i *AHA-ACC-HFSA 2022*.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 11 Ograniczenia

### Ograniczenia analizy

---

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, *EMPEROR-Preserved*, które spełniło kryteria włączenia zastosowane w wykonanym przeglądzie systematycznym; była to jednak wiarygodna próba kliniczna o wystarczającym okresie obserwacji, odpowiednio reprezentatywna i liczna – przeprowadzone zostało w ponad 600 ośrodkach z całego świata na próbie blisko 6000 pacjentów – badanie było podwójnie zaślepienie i uzyskało wysoką ocenę jakości metodologicznej zarówno w analizie za pomocą skali Jadad, jak i przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.

### Ograniczenia odnalezionych badań

---

- Mediana okresu obserwacji w badaniu *EMPEROR-Preserved* wyniosła nieco ponad 26 miesięcy; ponieważ jednak oceniane postępowanie terapeutyczne stosowane jest przewlekłe, zatem okres ten mógłby być dłuższy, ale w próbie zastosowano analizę *event-driven* i w takim właśnie okresie obserwacji wystąpiła liczba zdarzeń wystarczających do wiarygodnej oceny metodami statystycznymi korzyści z dodania empagliflozyny do SoC; natomiast w odniesieniu do długoterminowej oceny bezpieczeństwa wskazać trzeba, że empagliflozyna w dawce 10 mg jest już stosowana w praktyce klinicznej (w tym w Polsce – u chorych z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową oraz u pacjentów z cukrzycą i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym), a więc profil bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii w rzeczywistej populacji pacjentów jest znany;
- W badaniu *EMPEROR-Preserved* kryteria włączenia obejmowały objawowych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, zdefiniowaną jako LVEF > 40% (przy braku jakiegokolwiek wcześniejszego wyniku oceny LVEF ≤ 40% w stanie stabilnym), z podwyższonym stężeniem NT-proBNP w ocenie centralnej (> 300 pg/ml u chorych bez migotania przedsionków lub > 900 pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków) oraz z obecnością co najmniej jednego obiektywnego dowodu potwierdzającego HF (choroba strukturalna serca w badaniu echokardiograficznym – powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost mięśnia lewej komory serca, lub udokumentowana hospitalizacja z powodu HF w 12-miesięcznym okresie poprzedzającym, przy czym wymagano by niewydolność serca była główną przyczyną

hospitalizacji). Populację refundacyjną wniosku stanowią dorośli z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP wynosi > 300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory). Kryteria refundacyjne wynikają zatem z uogólnienia kryteriów określonych w europejskich wytycznych klinicznych i nie rozróżniają populacji HFmrEF oraz HFpEF, wymagając potwierdzenia nieprawidłowości strukturalnych i czynnościowych w każdym przypadku (co jest wymagane w HFpEF, ale tylko zalecane w HFmrEF) oraz wprowadzają jeden próg NT-proBNP, stanowiący jednoznaczne potwierdzenie nieprawidłowości czynnościowych, bez względu na obecność migotania przedsionków. Jest to zatem populacja praktycznie zgodna z *EMPEROR-Preserved*, gdzie u wszystkich chorych bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej wymagano obecności obiektywnego dowodu HF oraz podwyższonego stężenia NT-proBNP > 300 pg/ml (także u pacjentów bez migotania przedsionków);

- W badaniu *EMPEROR-Preserved* wykazano, że terapia EMPA+SoC w odniesieniu do placebo+SoC istotnie redukuje ryzyko hospitalizacji z powodu HF, będących składową pierwszorzędownego punktu końcowego, ale choć efektu był spójny i nastąpiła redukcja o 9 p.p. ryzyka zgonów CV, to różnice nie przekroczyły znamienności statystycznej, niemniej zgonów CV wystąpiło mniej niż hospitalizacji, co ogranicza moc statystyczną tego porównania;
- W badaniu *EMPEROR-Preserved* o ile odnotowano niespójność wpływu empagliflozyny na częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca (istotna redukcja ryzyka), to nie wykazano by ryzyko pogorszenia czynności nerek różniło się znamienne między grupami. Uwzględnienie natomiast w dodatkowej analizie (*Packer 2021b*) definicji pogorszenia czynności nerek pochodzącej z badań *DAPA-HF* i *DELIVER* spowodowało modyfikację tych wyników – uzyskanie liczbowego trendu w kierunku redukcji ryzyka pogorszenia czynności nerek w grupie empagliflozyny, w tym istotną statystycznie korzyść w podgrupie z najmniejszymi wartościami LVEF; wskazuje to, że definicja poważnego zdarzenia nerkowego przyjęta w protokole badania *EMPAEROR-Preserved*, inna od przyjmowanej np. w badaniach oceniających inny lek z grupy inhibitorów SGLT2 – dapagliflozynę (przyjmująca próg 40% zamiast 50% spadku wartości eGFR i nieuwzględniająca zgonu z przyczyn nerkowych), może powodować niedoszacowanie korzystnego wpływu ocenianej terapii na ryzyko pogorszenia czynności nerek u pacjentów z HFpEF;
- W ramach oceny ciągłych punktów końcowych w analizie jakości życia włączonego badania RCT nie podano średnich zmian ani wartości końcowych dla poszczególnych grup interwencji; autorzy zaznaczyli też, że takie dane zebrano dla obserwacji wynoszącej do 12 miesięcy, gdyż ich

interpretacja z okresu dłuższego niż rok byłaby utrudniona z powodu współwystępującego ryzyka zgonu i innych poważnych zdarzeń;

- Część danych pochodzi z publikacji prezentujących dane zbiorcze dla badań *EMPEROR-Reduced* i *EMPEROR-Preserved* – możliwość ekstrakcji pierwotnych wyników pochodzących tylko z tego drugiego badania była w przypadku tego rodzaju publikacji niejednokrotnie ograniczona;
- Odnośnie analiz przeprowadzonych dla poszczególnych punktów końcowych w licznych, wyszczególnionych wcześniej lub *post-hoc* podgrupach należy zaznaczyć, że liczebność próby *EMPEROR-Preserved* była szacowana dla uzyskania odpowiedniej mocy statystycznej w populacji ITT badania, a nie w podgrupach, wobec czego brak istotności statystycznej wyników uzyskiwanych w niektórych podgrupach nie może być interpretowany jako brak efektu empagliflozyny, a utrata mocy statystycznej by go potwierdzić; dodatkowo bardzo niewielka liczebność niektórych podgrup może być związana z ryzykiem losowych fluktuacji wyniku.



## 12 Wnioski końcowe

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

W wiarygodnym badaniu z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo *EMPEROR-Preserved*, oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny dodanej do zindywidualizowanego optymalnego leczenia standardowego wśród dorosłych chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu HF, a także zwiększenie prawdopodobieństwa klinicznie istotnego złagodzenia objawów niewydolności serca oraz poprawy funkcjonowania fizycznego chorych oraz kompleksowej poprawy jakości życia. Profil bezpieczeństwa był zgodny z dotychczasową wiedzą na ten temat.

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

## 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 46. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

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

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> 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/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b <sup>8</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> 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?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> 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/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> 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/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
<b>Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego</b>	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> 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/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> 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/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> 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/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
<b>Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego</b>	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> 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/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /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/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
<b>Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku</b>	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie</u> 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/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

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

<sup>&</sup> 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 47. 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 48. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

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

Tabela 49. 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	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	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	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	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 50. 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 51. 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 52. 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 dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 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 53. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy badanie opisano jako randomizowane?</li> <li>• Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li> <li>• Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup></li> </ul>
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.</li> <li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li> </ul>
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.</li> <li>• Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.</li> </ul>

<sup>^</sup> 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;

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- 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 poddawany 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.

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



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 54. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			ramy czasowe okresu obserwacji
			<b>RCTs</b>
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> ) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
			<b>nie-RCT</b>
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			<b>RCTs</b>
		–	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
			<b>nie-RCT</b>
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	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 dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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

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

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

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

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

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

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 przepisane go 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.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 13.2 Dodatkowe dowody naukowe

W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono 2 badania randomizowane oceniające wyniki leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg dziennie w porównaniu do placebo u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory otrzymujących standardowe leczenie: *EMPERIAL-Preserved* (Abraham 2019, Abraham 2021) i *EMPA-VISION* (Hundertmark 2021). Przyczyną wykluczenia tych badań był nieodpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy – w każdym z nich były to punkty końcowe nieuwzględnione w protokole przeglądu systematycznego jako istotne klinicznie w tej populacji chorych. Ponadto wyniki badania *EMPA-VISION* nie zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji (artykuł Hundertmark 2021 przedstawia jedynie założenia protokołu), zostały one udostępnione wyłącznie w rejestrach badań klinicznych: *Clinicaltrials.gov* (NCT03332212) oraz *EU Clinical Trials Register* (2017-000376-28).

Dodatkowo w tym rozdziale opisano wyniki badania obserwacyjnego *Mone 2022*. Przyczyną wykluczenia tego badania z przeglądu badań pierwotnych było niespełnienie kryterium ocenianych punktów końcowych – w badaniu zaplanowano ocenę jakości życia, ale wyniki tej oceny nie zostały w żadnej formie opublikowane. Dostępne wyniki obejmują jedynie surogatowy punkt końcowy, nieuwjęty wśród wymaganych kryteriami włączenia przyjętymi dla badań obserwacyjnych punktów końcowych istotnych klinicznie. Nie podano również informacji o dawce empagliflozyny stosowanej przez pacjentów (z uwagi na rozpoznaną cukrzycę uwzględnieni pacjenci mogli stosować także dawki wyższe niż zarejestrowana w leczeniu HF dzienna dawka 10 mg).

### 13.2.1 *EMPERIAL-Preserved*

Badanie *EMPERIAL-Preserved* (Abraham 2019, Abraham 2021) było wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepią próbą z grupą kontrolną placebo, mającą na celu ocenę wpływu empagliflozyny na tolerancję wysiłku fizycznego oraz punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PRO, *patient-reported outcomes*) wśród chorych z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory.

Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z przewlekłą, objawową (II-IV NYHA) niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF >40%) otrzymujących standardowe leczenie, zgodne z wytycznymi. Ponadto kryterium włączenia była przebyta odległość w teście 6-minutowego marszu (6MWT, *6-minute walk test*) podczas *screeningu* i w momencie wyjściowej oceny parametrów w zakresie 100-350 metrów. W badaniu wzięło udział 315 pacjentów w wieku średnio 73,5 roku,

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

w większości rasy białej (n = 275; 87,3%) i z niewielką przewagą mężczyzn (n = 179; 56,8%), z objawami choroby podstawowej głównie w klasie II NYHA (n = 243; 77,1%). Mediana wartości LVEF w badanej próbie wynosiła 53%, a mediana stężenia NT-proBNP we krwi była równa 898 pg/ml. Ponadto 161 pacjentów (51,1%) w momencie włączenia do badania miało cukrzycę. Farmakoterapia przewlekłej niewydolności serca obejmowała: beta-blokery (n = 281; 89,2%), ACEi lub ARB (n = 235; 74,6%), diuretyki pętlowe lub silnie działające (ang. *high-ceiling*; n = 226; 71,7%), diuretyki tiazydowe lub słabo działające (ang. *low ceiling*; n = 65; 20,6%) oraz leki z grup MRA (n = 105; 33,3%) i ARNI (n = 11; 3,5%).

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej empagliflozyną w dawce 10 mg jeden raz dziennie (n = 157) lub grupy stosującej placebo (n = 158). Leczenie trwało 12 tygodni.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana wyniku w teście 6-minutowego chodu (6MWT, z ang. *6 Minute Walk Test*) po 12 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były zmiany wyjściowego nasilenia objawów choroby podstawowej ocenione za pomocą kwestionariusza KCCQ (wskaźnik KCCQ-TSS) oraz duszności określonej w kwestionariuszu CHQ-SAS (CHQ-SAS *dyspnoea score*). Pozostałe oceniane parametry skuteczności terapii obejmowały ocenę zmiany wyniku 6MWT po 6 tygodniach leczenia, zmian odczuwanych przez pacjenta objawów niewydolności serca i duszności po 12 tygodniach leczenia oraz stężenia NT-proBNP we krwi po 12 tygodniach leczenia. Oceniono również bezpieczeństwo leczenia, w zakresie zdarzeń niepożądanych (w okresie trwania badania i do 7 dni od zakończenia leczenia), klinicznych badań laboratoryjnych, parametrów życiowych, badania elektrokardiograficznego i fizykalnego.

Badanie wykazało:

- nieosiągnięcie I-rzędowego punktu końcowego, tj. brak istotnej różnicy pomiędzy EMA+SoC a placebo+SoC w zmianie wyniku 6MWT po 12 tygodniach leczenia (MD = 4,0 m. [95% CI: -5,0; 13,0]; p = 0,37) – w związku z czym analizy pozostałych punktów końcowych miały charakter eksploracyjny;
- brak istotnej różnicy pomiędzy EMA+SoC a placebo+SoC w zmianie nasilenia objawów przewlekłej niewydolności serca ocenionej za pomocą KCCQ-TSS (MD = 2,08 pkt [95% CI: -2,08; 6,25]); przy czym dodatkowa analiza eksploracyjna przeprowadzona z zastosowaniem testów parametrycznych, przeprowadzona zgodnie z metodyką przyjętą w badaniach klinicznych innych leków badanych u chorych z HFpEF (m.in. w badaniach DEFINE-HF i PARADIGM-HF) wykazała istotną statystycznie przewagę EMPA+SoC nad placebo+SoC pod względem zmiany tego wskaźnika (MD = 0,58 [95% CI: -2,97; 4,13]);

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



- brak istotnej różnicy pomiędzy EMA+SoC a placebo+SoC w zmianie nasilenia duszności ocenianej w CHQ-SAS (-0,07 [95% CI: -0,35; 0,20]);
- brak istotnych różnic w ocenie innych ocenianych punktów końcowych skuteczności pomiędzy EMA+SoC a placebo+SoC w zakresie odczuwanych przez pacjenta zmian nasilenia objawów niewydolności serca lub duszności;
- brak istotnej różnicy pomiędzy EMA+SoC a placebo+SoC w zmianie stężenia NT-proBNP we krwi;
- brak istotnej różnicy pomiędzy EMA+SoC a placebo+SoC w odsetku pacjentów wymagających intensyfikacji leczenia diuretykami.

W ocenie bezpieczeństwa nie odnotowano zauważalnych różnic pomiędzy EMA+SoC a placebo+SoC w zakresie częstości zdarzeń niepożądanych ogółem (50,3% vs 58,9%), jak również częstości AEs prowadzących do przerwania leczenia (5,1% vs 5,7%). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano rzadziej w grupie leczonej empagliflozyną, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (18,4% vs 12,7%). Zdarzenia niepożądane podlegające specjalnemu monitorowaniu występowały rzadko – pogorszenie czynności nerek zgłaszano ze zbliżoną częstością w porównywanych grupach (3,2% vs 1,9%); nie obserwowano występowania kwasicy ketonowej ani potwierdzonych zdarzeń hipoglikemii u chorych bez rozpoznanej cukrzycy typu 2. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów alarmowych dotyczących bezpieczeństwa. Profil obserwowanych AEs był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa empagliflozyny, ustalonym na podstawie wcześniejszych badań w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

Podsumowując, w badaniu *EMPERIAL-Preserved* oceniono wpływ stosowania empagliflozyny m. in. na tolerancję wysiłku fizycznego i nasilenie objawów klinicznych ocenianych za pomocą kilku narzędzi. Zgodnie z wnioskami autorów publikacji wyniki tego badania były „neutralne” dla terapii empagliflozyną w zakresie oceny skuteczności (tj. brak poprawy, jak i pogorszenia w zakresie ocenianych punktów końcowych), natomiast wyniki oceny bezpieczeństwa i tolerancji terapii były spójne ze znanymi wynikami badań przeprowadzonymi w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

### 13.2.2 EMPA-VISION

Badanie *EMPA-VISION* (Hundertmark 2021, NCT03332212, 2017-000376-28) było randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbą z grupą kontrolną placebo, przeprowadzoną w pojedynczym ośrodku. Badanie miało na celu ocenę wpływu empagliflozyny na fizjologię i metabolizm energetyczny serca u chorych

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



z przewlekłą niewydolnością serca, dla wyjaśnienia mechanizmu korzyści klinicznych wykazanych w tej populacji pacjentów.

Rekrutację do badania *EMPA-VISION* prowadzono do dwóch odrębnych kohort pacjentów z przewlekłą HF: ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (kohorta A, LVEF < 40%) oraz z zachowaną frakcją wyrzutową (kohorta B, LVEF ≥ 50%). Kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat, z objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV) i BMI < 40 kg/m<sup>2</sup>. Randomizacji w ramach badania poddano ogółem 72 chorych, w tym 36 pacjentów w kohorcie z HFpEF (po 18 w grupie empagliflozyny i placebo). Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w rejestrach badań klinicznych, gdzie udostępniono wyniki badania *EMPA-VISION* (NCT03332212, 2017-000376-28) liczba chorych uwzględnionych w analizie skuteczności wyników w kohorcie HFpEF została znacząco zredukowana z powodu pandemii COVID-19, co spowodowało istotne obniżenie mocy statystycznej – z planowanych 80% do 70% – w analizie I-rzędowego punktu końcowego. Charakterystyki wyjściowe podano odrębnie dla grup empagliflozyny i placebo. Średnia wieku wyniosła, odpowiednio 69,1 i 72,1 lat, odsetek mężczyzn – 55,6% i 50,0%, pacjenci rasy białej stanowili 88,9% i 100% wspomnianych grup. Wyjściowo średnia wskaźnika PCr/ATP wynosiła 1,896 w grupie empagliflozyny i 1,719 w grupie placebo.

Pacjenci w kohorcie z HFpEF zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej empagliflozyną w dawce 10 mg jeden raz dziennie (n = 18) lub grupy stosującej placebo (n = 18). Leczenie trwało 12 tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wskaźnika metabolicznego serca PCr/ATP w spoczynku, ocenianego w badaniu spektroskopii rezonansu magnetycznego P-MRS po 12 tygodniach leczenia, względem wartości wyjściowej. Wśród pozostałych, eksploracyjnych punktów końcowych skuteczności uwzględniono zmianę PCr/ATP w obciążeniu dobutaminą, zmiany w sprawności funkcjonalnej pacjentów (wyniki sercowo-płucnego testu wysiłkowego – CPET [ang. *CardioPulmonary Exercise Testing*] i 6MWT), jakość życia (ocena w kwestionariuszach KCCQ i EQ-5D), parametry strukturalne i funkcjonalne serca, zawartość tłuszczu w mięśniu sercowym, wyniki T1-mappingu i oceny objętości zewnątrzkomórkowej (ECV), objętość lewego przedsionka, opróżnianie lewej komory oraz metabolikę i biomarkery. W badaniu nie zdefiniowano punktów końcowych z bezpieczeństwem, ale rejestrowano zdarzenia niepożądane występujące w trakcie trwania badania i do 7 dni po ostatniej dawce leku.

W kohorcie z HFpEF stwierdzono nieosiągnięcie I-rzędowego punktu końcowego, tj. brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą placebo w zakresie zmiany wskaźnika PCr/ATP względem wartości wyjściowej (MD = -0,159 [95% CI: -0,604; 0,286]; p = 0,213) [N = 24 –

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

obniżona moc statystyczna]. Wyniki analiz pozostałych punktów końcowych skuteczności nie zostały udostępnione (lub analizy te nie zostały przeprowadzone).

Dane dotyczące bezpieczeństwa podano łącznie dla całej populacji badania, tj. bez wyodrębnienia pacjentów z HFpEF, w podziale na grupę leczoną empagliflozyną (N = 35) i przyjmującą placebo (N = 36). Ciężkie zdarzenia niepożądane u leczonych empagliflozyną obserwowano z mniejszą częstością niż w grupie kontrolnej (2,86% vs 19,44%). Pozostałe, nieciężkie AEs notowano częściej w grupie empagliflozyny (22,86% vs 8,33%), za obserwowaną różnicę odpowiadały głównie nieciężkie zakażenia dróg moczowych (8,57% vs 2,78%), choroba zwyrodnieniowa stawów (5,71% vs 0%) i świąd (5,71% vs 0%). W żadnej z grup nie odnotowano zgonów.

Podsumowując, w badaniu *EMPA-VISION* nie wykazano pozytywnego wpływu leczenia empagliflozyną na fizjologię i metabolizm energetyczny serca u chorych z HF, w tym – HFpEF. Możliwość wiarygodnej weryfikacji przyjętej hipotezy w kohorcie HFpEF była jednak ograniczona, z uwagi na trudności w prowadzeniu badania do których doszło w wyniku pandemii COVID-19 (zmniejszenie liczby pacjentów, u których przeprowadzono pomiary). Obserwowany profil bezpieczeństwa empagliflozyny był zgodny z oczekiwanym. Z uwagi na brak publikacji pełnotekstowej (dostępne są wyłącznie wyniki analiz statystycznych w rejestrach) wnioski autorów badania nie są znane.

### 13.2.3 *Mone 2022*

W prospektywnym, obserwacyjnym badaniu *Mone 2022* ocenie poddano wpływ empagliflozyny na zaburzenia funkcji poznawczych chorych w podeszłym wieku (> 65 lat), z zespołem słabości (ang. *frailty*) wg kryteriów Fried, cukrzycą i HFpEF, w porównaniu do wpływu leków przeciwcukrzycowych – metforminy i insuliny. Z badania wykluczano pacjentów przyjmujących leczenie przeciwcukrzycowe inne niż monoterapia wymienionymi lekami.

Do badania włączono 162 kolejnych chorych spełniających przyjęte kryteria, podzielonych na trzy grupy, zgodnie z przyjmowanym leczeniem przeciwcukrzycowym: empagliflozyna (N = 52), metformina (N = 56) lub insulina (N = 54). Wyjściowo porównywane grupy były zbliżone pod względem średniej wieku (odpowiednio 80,6; 80,0 i 81,4 lata), udziału kobiet (55,7%; 58,9% i 59,2%) oraz charakterystyk klinicznych – ciśnienia tętniczego krwi, LVEF, współchorobowości i parametrów laboratoryjnych. Obserwowano natomiast wyjściową różnicę pomiędzy grupami empagliflozyny i metforminy a grupą insuliny w średnich wynikach oceny zaburzeń funkcjonowania fizycznego, w postaci istotnie statystycznie

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

gorszych średnich wyników oceny w teście prędkości chodu na dystansie 5 metrów (5mGS; z ang. *5-meter Gait Speed*) u pacjentów leczonych insuliną.

Punktami końcowymi badania były zmiany względem stanu wyjściowego w zakresie zaburzeń funkcjonowania poznawczego – po upływie 1 miesiąca, ocena przy użyciu testu *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA; zakres wyników od 0 do 30 punktów, wynik  $\geq 26$  punktów uznawany jest za prawidłowy) oraz w zakresie zaburzeń funkcjonowania fizycznego – wynik oceny w teście 5mGS.

Średnia (SD) ocena funkcjonowania poznawczego MoCA wyjściowo i po miesiącu leczenia wyniosła 19,80 (3,77) vs 22,25 (3,27) punktu u leczonych empagliflozyną ( $p < 0,001$ ); 19,95 (3,81) vs 20,71 (3,56) punktu u leczonych metforminą ( $p = 0,26$ ) oraz 19,00 (3,71) vs 19,1 (3,56) punktu u leczonych insuliną ( $p = 0,81$ ). Różnice pomiędzy wartościami końcowymi MoCA na korzyść empagliflozyny były statystycznie istotne w porównaniu z grupą leczoną metforminą ( $p < 0,01$ ) i insulina ( $p < 0,001$ ). Korzystny wpływ leczenia empagliflozyną (względem innych terapii przeciwcukrzycowych analizowanych w badaniu) w postaci istotnej poprawy funkcjonowania poznawczego potwierdzono także w analizie regresji wieloczynnikowej, z uwzględnieniem potencjalnych czynników zakłócających (OR = 3,609 [95% CI: 1,566; 8,321];  $p = 0,03$ ). W ocenie zmian funkcjonowania fizycznego odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniki testu 5mGS względem wartości wyjściowej w grupie empagliflozyny ( $p < 0,001$ ) i metforminy ( $p < 0,05$ ), przy braku istotnej zmiany w grupie insuliny ( $p > 0,05$ ).

Jak konkludują autorzy badania *Mone 2022*, uzyskane wskazują na korzystny wpływ empagliflozyny na zaburzenia funkcjonowania poznawczego i fizycznego u pacjentów z w podeszłym wieku, z zespołem słabości, cukrzycą i HFpEF.

## 13.3 Ocena badania *EMPEROR-Preserved* przy użyciu narzędzia ROB 2

Tabela 55. Szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EMPEROR-Preserved* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>EMPEROR-Preserved</i>	
Oceniane porównanie	EMPA+SoC vs placebo+SoC	
Oceniany punkt końcowy	Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (CVD/HHF), ocena jakości życia i ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Odpowiednio: 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90), p < 0,001, różne, różne	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT (dla oceny jakości życia populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków)	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, doniesienia konferencyjne	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizację blokową przeprowadzono w stosunku 1:1, z następującymi czynnikami stratyfikacji: region (Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Europa, Azja, inne); obecność cukrzycy; eGFR (<60 / ≥60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ); LVEF (<50% / ≥50%)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja komputerowa przy użyciu IRT (z ang. Interactive Response Technology)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójnym zaślepieniem objęto pacjentów, badaczy oraz pozostałe osoby zaangażowane w przeprowadzenie lub analizę wyników badania do chwili zamknięcia bazy danych
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójnym zaślepieniem objęto pacjentów, badaczy oraz pozostałe osoby zaangażowane w przeprowadzenie lub analizę wyników badania do chwili zamknięcia bazy danych
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	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	Analiza w populacji ITT (dla oceny jakości życia populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Brakujące dane dla punktów końcowych		
<u>Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (CVD/HHF)</u>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Pacjenci z kompletną obserwacją w kierunku zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego stanowili 97,2% grupy EMPA+SoC i 96,9% grupy placebo+SoC. Z obserwacji utracono w tym zakresie odpowiednio 24 (0,8%) i 14 (0,5%) 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
Ocena jakości życia		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Pacjenci z kompletną obserwacją w kierunku zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego stanowili 97,2% grupy EMPA+SoC i 96,9% grupy placebo+SoC. Z obserwacji utracono w tym zakresie odpowiednio 24 (0,8%) i 14 (0,5%) chorych. Dane dla oceny jakości życia były dostępne odpowiednio dla 2817 (94%) i 2846 (95%) pacjentów
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
Ocena bezpieczeństwa		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Pacjenci z kompletną obserwacją w kierunku zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego stanowili 97,2% grupy EMPA+SoC i 96,9% grupy placebo+SoC. Z obserwacji utracono w tym zakresie odpowiednio 24 (0,8%) i 14 (0,5%) chorych. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono odpowiednio 2996 (99,97%) i 2989 (99,9%) pacjentów
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
Pomiar punktu końcowego		
<u>Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (CVD/HHF)</u>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ze względu na szczegółową definicję i obiektywny charakter I-rzędowego punktu końcowego jego ocenę można uznać za odpowiednią
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójnym zaślepieniem objęto pacjentów, badaczy oraz pozostałe osoby zaangażowane w

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

przeprowadzenie lub analizę wyników badania do chwili zamknięcia bazy danych		
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
Ocena jakości życia		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	W ocenie wykorzystano zwalidowany kwestionariusz kardiomiopatii Kansas City (KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), obejmujący 23 pytania
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójnym zaślepieniem objęto pacjentów, badaczy oraz pozostałe osoby zaangażowane w przeprowadzenie lub analizę wyników badania do chwili zamknięcia bazy danych
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
Ocena bezpieczeństwa		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	W protokole przyjęto szczegółowe definicje poszczególnych AEs
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójnym zaślepieniem objęto pacjentów, badaczy oraz pozostałe osoby zaangażowane w przeprowadzenie lub analizę wyników badania do chwili zamknięcia bazy danych
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 13.4 Główne wyniki badania *EMPEROR-Preserved* z publikacji *Böhm 2022*

Tabela 56. Jakość życia i objawy choroby – istotna klinicznie zmiana wyniku w KCCQ-CSS w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie w obrębie poszczególnych grup wiekowych; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (*Butler 2022a*).

	Punkt końcowy	HR (95% CI) EMPA+SoC vs placebo+SoC	p
<b>&lt; 65 lat</b>			
CSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	0,86 (0,66; 1,13)	0,28
	Pogorszenie o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	0,96 (0,70; 1,30)	0,77
	Pogorszenie o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1,12 (0,79; 1,58)	0,53
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1,18 (0,92; 1,51)	0,19
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1,28 (1,00; 1,63)	0,05
	Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1,03 (0,81; 1,32)	0,79
<b>65-74 lat</b>			
CSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	0,91 (0,74; 1,11)	0,34
	Pogorszenie o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	0,87 (0,70; 1,09)	0,23
	Pogorszenie o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	0,84 (0,66; 1,08)	0,17
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1,20 (1,00; 1,44)	0,05
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1,06 (0,89; 1,26)	0,54
	Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1,07 (0,89; 1,28)	0,47
<b>75-79 lat</b>			
CSS	Pogorszenie o $\geq 5$ pkt [MCID]	0,85 (0,67; 1,10)	0,22
	Pogorszenie o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	0,76 (0,58; 1,00)	0,05
	Pogorszenie o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	0,73 (0,54; 1,00)	0,05
	Poprawa o $\geq 5$ pkt [MCID]	1,22 (0,96; 1,54)	0,10
	Poprawa o $\geq 10$ pkt [2×MCID]	1,14 (0,90; 1,44)	0,29
	Poprawa o $\geq 15$ pkt [3×MCID]	1,08 (0,85; 1,37)	0,51

Punkt końcowy		HR (95% CI) EMPA+SoC vs placebo+SoC	p
<b>≥ 80 lat</b>			
CSS	Pogorszenie o ≥ 5 pkt [MCID]	<b>0,74 (0,58; 0,94)</b>	<b>0,01</b>
	Pogorszenie o ≥ 10 pkt [2×MCID]	<b>0,70 (0,54; 0,91)</b>	<b>0,01</b>
	Pogorszenie o ≥ 15 pkt [3×MCID]	<b>0,74 (0,56; 0,99)</b>	<b>0,04</b>
	Poprawa o ≥ 5 pkt [MCID]	1,15 (0,90; 1,46)	0,27
	Poprawa o ≥ 10 pkt [2×MCID]	1,16 (0,91; 1,47)	0,23
	Poprawa o ≥ 15 pkt [3×MCID]	1,11 (0,87; 1,41)	0,41
<b>&lt; 80 lat</b>			
CSS	Pogorszenie o ≥ 5 pkt [MCID]	0,88 (0,77; 1,01)	bd.
	Pogorszenie o ≥ 10 pkt [2×MCID]	0,86 (0,74; 1,00)	bd.
	Pogorszenie o ≥ 15 pkt [3×MCID]	0,86 (0,73; 1,02)	bd.
	Poprawa o ≥ 5 pkt [MCID]	<b>1,20 (1,06; 1,35)</b>	bd.
	Poprawa o ≥ 10 pkt [2×MCID]	1,13 (1,00; 1,27)	bd.
	Poprawa o ≥ 15 pkt [3×MCID]	1,06 (0,94; 1,20)	bd.
<b>&lt; 75 lat</b>			
CSS	Pogorszenie o ≥ 5 pkt [MCID]	0,89 (0,76; 1,05)	bd.
	Pogorszenie o ≥ 10 pkt [2×MCID]	0,90 (0,75; 1,08)	bd.
	Pogorszenie o ≥ 15 pkt [3×MCID]	0,92 (0,76; 1,13)	bd.
	Poprawa o ≥ 5 pkt [MCID]	<b>1,19 (1,03; 1,38)</b>	bd.
	Poprawa o ≥ 10 pkt [2×MCID]	1,13 (0,98; 1,30)	bd.
	Poprawa o ≥ 15 pkt [3×MCID]	1,06 (0,92; 1,22)	bd.
<b>≥ 75 lat</b>			
CSS	Pogorszenie o ≥ 5 pkt [MCID]	<b>0,79 (0,66; 0,94)</b>	bd.
	Pogorszenie o ≥ 10 pkt [2×MCID]	<b>0,72 (0,60; 0,87)</b>	bd.
	Pogorszenie o ≥ 15 pkt [3×MCID]	<b>0,73 (0,59; 0,90)</b>	bd.
	Poprawa o ≥ 5 pkt [MCID]	1,19 (1,00; 1,40)	bd.
	Poprawa o ≥ 10 pkt [2×MCID]	1,15 (0,97; 1,37)	bd.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



Punkt końcowy	HR (95% CI) EMPA+SoC vs placebo+SoC	p
Poprawa o $\geq 15$ pkt [ $3 \times \text{MCID}$ ]	1,10 (0,93; 1,30)	bd.

Tabela 57. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w zależności od podgrupy wiekowej (< 65 lat, 65-74 lat, 75-79 lat,  $\geq 80$  lat); badanie *EMPEROR-Preserved* (Böhm 2022).

Punkt końcowy	EMPA+SoC n (%)	Częstość/100 pacjento-lat	Pla- cebo+SoC n (%)	Czę- stość/100 pacjento-lat	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<b>&lt; 65 lat; N = 594 vs N = 605</b>						
$\geq 1$ zdarzenie niepożądane	491 (82,7%)	115,94	513 (84,8%)	140,06	0,97 (0,93; 1,02) p = 0,3174; p = 0,28 <sup>^</sup>	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3169
AEs prowadzące do przerwania leczenia	91 (15,35)	8,03	97 (16,0%)	8,43	0,96 (0,73; 1,24) p = 0,7342; p = 0,69 <sup>^</sup>	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7341
$\geq 1$ ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>serious adverse event</i> )	258 (43,4%)	30,37	279 (46,1%)	32,87	0,94 (0,83; 1,07) p = 0,3509; p = 0,32 <sup>^</sup>	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3504
Niedociśnienie	44 (7,4%)	4,02	33 (5,5%)	2,95	1,36 (0,88; 2,10) p = 0,1698; p = 0,18 <sup>^</sup>	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1681
Ostra niewydolność nerek	60 (10,1%)	5,58	72 (11,9%)	6,57	0,85 (0,61; 1,17) p = 0,3203; p = 0,24 <sup>^</sup>	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3190
Potwierdzony epizod hipoglikemii	15 (2,5%)	1,34	15 (2,5%)	1,32	1,02 (0,50; 2,06) p = 0,9594; p = 0,95 <sup>^</sup>	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9594
Zakażenie dróg moczowych	48 (8,1%)	4,39	32 (5,3%)	2,87	1,53 (0,99; 2,36) p = 0,0549; p = 0,06 <sup>^</sup>	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0528
Zakażenie narządów płciowych	14 (2,4%)	1,25	6 (1,0%)	0,52	2,38 (0,92; 6,14) p = 0,0740; p = 0,09 <sup>^</sup>	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0656
Objawowe niedociśnienie	27 (4,5%)	2,43	20 (3,3%)	1,77	1,38 (0,78; 2,42) p = 0,2710; p = 0,28 <sup>^</sup>	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2692
<b>65-74 lat; N = 1121 vs N = 1092</b>						
$\geq 1$ zdarzenie niepożądane	951 (84,8%)	128,65	926 (84,8%)	134,08	1,00 (0,97; 1,04) p = 0,9809; p = 0,89 <sup>^</sup>	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9809

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Punkt końcowy	EMPA+SoC n (%)	Częstość/100 pacjento-lat	Placebo+SoC n (%)	Częstość/100 pacjento-lat	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
AEs prowadzące do przerwania leczenia	198 (17,7%)	9,35	179 (16,4%)	8,56	1,08 (0,90; 1,30) p = 0,4268; p = 0,42 <sup>^</sup>	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4263
≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>serious adverse event</i> )	513 (45,8%)	31,79	528 (48,4%)	34,61	0,95 (0,87; 1,03) p = 0,2226; p = 0,26 <sup>^</sup>	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2224
Niedociśnienie	114 (10,2%)	5,72	87 (8,0%)	4,33	1,28 (0,98; 1,67) p = 0,0724; p = 0,07 <sup>^</sup>	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0708
Ostra niewydolność nerek	137 (12,2%)	6,83	146 (13,4%)	7,43	0,91 (0,74; 1,14) p = 0,4187; p = 0,45 <sup>^</sup>	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4187
Potwierdzony epizod hipoglikemii	26 (2,3%)	1,24	26 (2,4%)	1,26	0,97 (0,57; 1,67) p = 0,9238; p = 0,99 <sup>^</sup>	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9238
Zakażenie dróg moczowych	96 (8,6%)	4,72	89 (8,2%)	4,44	1,05 (0,80; 1,38) p = 0,7253; p = 0,67 <sup>^</sup>	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7252
Zakażenie narządów płciowych	22 (2,0%)	1,04	8 (0,7%)	0,38	<b>2,68 (1,20; 5,99)</b> <b>p = 0,0164;</b> <b>p = 0,01<sup>^</sup></b>	<b>0,01 (0,00; 0,02)</b> <b>NNH = 82 (46; 366)</b> <b>p = 0,0117</b>
Objawowe niedociśnienie	75 (6,7%)	3,67	54 (4,9%)	2,63	1,35 (0,96; 1,90) p = 0,0812; p = 0,08 <sup>^</sup>	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0790
<b>75-79 lat; N = 662 vs N = 613</b>						
≥1 zdarzenie niepożądane	579 (87,5%)	143,48	548 (89,4%)	162,05	0,98 (0,94; 1,02) p = 0,2801; p = 0,22 <sup>^</sup>	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,2798
AEs prowadzące do przerwania leczenia	141 (21,3%)	11,33	125 (20,4%)	10,97	1,04 (0,84; 1,29) p = 0,6904; p = 0,69 <sup>^</sup>	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,6901
≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>serious adverse event</i> )	336 (50,8%)	37,08	337 (55,0%)	44,41	0,92 (0,83; 1,02) p = 0,1313; p = 0,10 <sup>^</sup>	-0,04 (-0,10; 0,01) p = 0,1311
Niedociśnienie	80 (12,1%)	6,88	59 (9,6%)	5,42	1,26 (0,91; 1,73) p = 0,1606; p = 0,17 <sup>^</sup>	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1572

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Punkt końcowy	EMPA+SoC n (%)	Częstość/100 pacjento-lat	Placebo+SoC n (%)	Częstość/100 pacjento-lat	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ostra niewydolność nerek	79 (11,9%)	6,79	72 (11,7%)	6,58	1,02 (0,75; 1,37) p = 0,9173; p = 0,95 <sup>^</sup>	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,9173
Potwierdzony epizod hipoglikemii	15 (2,3%)	1,21	19 (3,0%)	1,69	0,73 (0,37; 1,43) p = 0,3580; p = 0,33 <sup>^</sup>	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3586
Zakażenie dróg moczowych	65 (9,8%)	5,47	44 (7,2%)	3,99	1,37 (0,95; 1,97) p = 0,0939; p = 0,07 <sup>^</sup>	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0899
Zakażenie narządów płciowych	24 (3,6%)	1,96	5 (0,8%)	0,44	<b>4,44 (1,71; 11,58)</b> <b>p = 0,0023;</b> <b>p = 0,002<sup>^</sup></b>	<b>0,03 (0,01; 0,04)</b> <b>NNH = 36 (23; 83)</b> <b>p = 0,0005</b>
Objawowe niedociśnienie	50 (7,6%)	4,19	34 (5,5%)	3,06	1,36 (0,89; 2,08) p = 0,1512; p = 0,15 <sup>^</sup>	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1465
<b>≥ 80 lat; N = 619 vs N = 679</b>						
≥1 zdarzenie niepożądane	553 (89,3%)	165,58	598 (88,1%)	172,57	1,01 (0,98; 1,05) p = 0,4708; p = 0,39 <sup>^</sup>	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4708
AEs prowadzące do przerwania leczenia	141 (22,8%)	12,67	150 (22,1%)	12,45	1,03 (0,84; 1,26) p = 0,7668; p = 0,73 <sup>^</sup>	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7669
≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>serious adverse event</i> )	329 (53,2%)	40,34	399 (58,8%)	49,90	<b>0,90 (0,82; 1,00)</b> <b>p = 0,0429;</b> p = 0,37 <sup>^</sup>	<b>-0,06 (-0,11; 0,00)</b> <b>NNH = 18 (10; 471)</b> <b>p = 0,0416</b>
Niedociśnienie	73 (11,8%)	7,02	78 (11,5%)	6,88	1,03 (0,76; 1,39) p = 0,8638; p = 0,28 <sup>^</sup>	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8638
Ostra niewydolność nerek	87 (14,1%)	8,38	94 (13,8%)	8,29	1,02 (0,77; 1,33) p = 0,9127; p = 0,31 <sup>^</sup>	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9127
Potwierdzony epizod hipoglikemii	17 (2,7%)	1,54	18 (2,7%)	1,51	1,04 (0,54; 1,99) p = 0,9156; p = 0,78 <sup>^</sup>	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9157
Zakażenie dróg moczowych	88 (14,2%)	8,58	78 (11,5%)	6,81	1,24 (0,93; 1,65) p = 0,1422; p = 0,87 <sup>^</sup>	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1428
Zakażenie narządów płciowych	7 (1,1%)	0,63	3 (0,4%)	0,25	2,56 (0,66; 9,85) p = 0,1718; p = 0,56 <sup>^</sup>	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1643

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Punkt końcowy	EMPA+SoC n (%)	Częstość/100 pacjento-lat	Placebo+SoC n (%)	Częstość/100 pacjento-lat	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Objawowe niedociśnienie	45 (7,3%)	4,19	48 (7,1%)	4,12	1,03 (0,69; 1,52) p = 0,8887; p = 0,38^	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8888

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z publikacji.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 13.5 Główne wyniki badania *EMPEROR-Preserved* z publikacji *Filippatos 2022*

Tabela 58. Punkty oceny skuteczności – podział chorych na normoglikemię, stan przedcukrzycowy i cukrzycę; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (*Filippatos 2022*).

Podgrupa	EMPA+SoC, n/N (%)	Częstość/100 pacjento-lat	placebo+SoC, n/N (%)	Częstość/100 pacjento-lat	HR (95% CI)	p dla interakcji
<b>Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF</b>						
normoglikemia	50/530 (9,4%)	4,49	82/540 (15,2%)	7,59	<b>0,60 (95% CI: 0,42; 0,85)</b>	0,37
stan przedcukrzycowy	126/1001 (12,6%)	6,14	138/979 (14,1%)	7,00	0,89 (95% CI: 0,70; 1,13)	
cukrzyca	239/1466 (16,3%)	8,30	291/1472 (19,8%)	10,25	<b>0,79 (95% CI: 0,67; 0,94)</b>	
<b>Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF</b>						
normoglikemia	47/530 (bd.)	4,14	77/540 (bd.)	6,83	<b>0,59 (95% CI: 0,37; 0,96)</b>	0,62
stan przedcukrzycowy	110/1001 (bd.)	5,20	129/979 (bd.)	6,24	0,83 (95% CI: 0,59; 1,16)	
cukrzyca	250/1466 (bd.)	8,19	335/1472 (bd.)	10,82	<b>0,73 (95% CI: 0,57; 0,94)</b>	
<b>Hospitalizacja z powodu HF</b>						
normoglikemia	28/530 (5,3%)	2,52	50/540 (9,3%)	4,63	<b>0,56 (95% CI: 0,35; 0,89)</b>	0,82
stan przedcukrzycowy	76/1001 (7,6%)	3,70	87/979 (8,9%)	4,41	0,85 (95% CI: 0,62; 1,15)	
cukrzyca	155/1466 (10,6%)	5,38	215/1472 (14,6%)	7,57	<b>0,69 (95% CI: 0,56; 0,85)</b>	
<b>Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej</b>						
normoglikemia	34/530 (6,4%)	2,96	49/540 (9,1%)	4,29	0,69 (95% CI: 0,45; 1,07)	0,17
stan przedcukrzycowy	65/1001 (6,5%)	3,03	72/979 (7,4%)	3,44	0,91 (95% CI: 0,65; 1,27)	
cukrzyca	120/1466 (8,2%)	3,87	123/1472 (8,4%)	3,89	0,99 (95% CI: 0,77; 1,27)	
<b>Zgon bez względu na przyczynę</b>						
normoglikemia	67/530 (12,6%)	5,84	80/540 (14,8%)	7,01	0,84 (95% CI: 0,60; 1,16)	0,25
stan przedcukrzycowy	121/1001 (12,1%)	5,63	121/979 (12,4%)	5,77	1,02 (95% CI: 0,79; 1,31)	
cukrzyca	234/1466 (16,0%)	7,54	226/1472 (15,4%)	7,14	1,05 (95% CI: 0,88; 1,26)	

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Podgrupa	EMPA+SoC, n/N (%)	Częstość/100 pacjento-lat	placebo+SoC, n/N (%)	Częstość/100 pacjento-lat	HR (95% CI)	p dla interakcji
<b>Zmiana wartości eGFR</b>						
normoglikemia	-1,40 <sup>^</sup>	nd.	-2,50 <sup>^</sup>	nd.	<b>MD = 1,10</b> (95% CI: 0,39; 1,80)	
stan przedcukrzycowy	-1,18 <sup>^</sup>	nd.	-2,11 <sup>^</sup>	nd.	<b>MD = 0,92</b> (95% CI: 0,41; 1,44)	0,03
cukrzyca	-1,25 <sup>^</sup>	nd.	-3,01 <sup>^</sup>	nd.	<b>MD = 1,77</b> (95% CI: 1,34; 2,20)	

<sup>^</sup> dane w postaci średniej zmiany.

Tabela 59. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w zależności od występowania u nich cukrzycy lub jej braku; badanie *EMPEROR-Preserved* (Filippatos 2022).

Punkt końcowy	EMPA+SoC n (%)	Placebo+SoC n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<b>Pacjenci bez cukrzycy; N = 1531 vs N = 1518</b>				
≥1 zdarzenie niepożądane	1302 (85,0%)	1302 (85,8%)	0,99 (0,96; 1,02) p = 0,5690	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5689
AEs prowadzące do przerwania leczenia	281 (18,4%)	263 (17,3%)	1,06 (0,91; 1,23) p = 0,4584	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4582
≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>serious adverse event</i> )	704 (46,0%)	745 (49,1%)	0,94 (0,87; 1,01) p = 0,0873	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0869
Niedociśnienie	174 (11,4%)	135 (8,9%)	<b>1,28 (1,03; 1,58)</b> p = 0,0242	<b>0,02 (0,00; 0,05)</b> NNH = 41 (22; 301) p = 0,0236
Zmniejszenie objętości płynów	195 (12,7%)	149 (9,8%)	<b>1,30 (1,06; 1,59)</b> p = 0,0111	<b>0,03 (0,01; 0,05)</b> NNH = 35 (20; 148) p = 0,0107
Ciężka niewydolność nerek	133 (8,7%)	162 (10,7%)	0,81 (0,65; 1,01) p = 0,0644	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0637
Amputacja kończyny dolnej	1 (0,1%)	2 (0,1%)	0,50 (0,05; 5,46) p = 0,5665	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5591
Zakażenie narządów płciowych	30 (2,0%)	8 (0,5%)	<b>3,72 (1,71; 8,08)</b> p = 0,0009	<b>0,01 (0,01; 0,02)</b> NNH = 70 (46; 155) p = 0,0003
Zakażenie dróg moczowych	149 (9,7%)	112 (7,4%)	<b>1,32 (1,04; 1,67)</b> p = 0,0207	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> NNH = 43 (24; 270) p = 0,0200

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Punkt końcowy	EMPA+SoC n (%)	Placebo+SoC n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<b>Pacjenci z cukrzycą; N = 1465 vs N = 1471</b>				
≥1 zdarzenie niepożądane	1272 (86,8%)	1283 (87,2%)	1,00 (0,97; 1,02) p = 0,7510	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7510
AEs prowadzące do przerwania leczenia	290 (19,8%)	288 (19,6%)	1,01 (0,87; 1,17) p = 0,8826	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8826
≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>serious adverse event</i> )	732 (50,0%)	798 (54,2%)	<b>0,92 (0,86; 0,99)</b> p = 0,0204	<b>-0,04 (-0,08; -0,01)</b> NNT = 24 (13; 149) p = 0,0201
Niedociśnienie	137 (9,4%)	122 (8,3%)	1,13 (0,89; 1,42) p = 0,3126	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3122
Zmniejszenie objętości płtnów	161 (11,0%)	137 (9,3%)	1,18 (0,95; 1,46) p = 0,1332	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1325
Ciężka niewydolność nerek	230 (15,7%)	222 (15,1%)	1,04 (0,88; 1,23) p = 0,6482	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6482
Amputacja kończyny dolnej	15 (1,0%)	21 (1,4%)	0,72 (0,37; 1,39) p = 0,3226	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3201
Zakażenie narządów płciowych	37 (2,5%)	14 (1,0%)	<b>2,65 (1,44; 4,89)</b> p = 0,0017	<b>0,02 (0,01; 0,03)</b> NNH = 64 (40; 159) p = 0,0011
Zakażenie dróg moczowych	148 (10,1%)	131 (8,9%)	1,13 (0,91; 1,42) p = 0,2692	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2688
<b>Normoglikemia; N = 530 vs N = 539</b>				
Potwierdzony epizod hipoglikemii	6 (1,1%)	5 (0,9%)	1,22 (0,37; 3,97) p = 0,7410	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7407
Ciężki epizod hipoglikemii	1 (0,2%)	0 (0%)	3,05 (0,12; 74,72) p = 0,4943	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4763
Cukrzycowa kwasica ketonowa	0 (0%)	0 (0%)	-	-
<b>Stan przedcukrzycowy; N = 1001 vs N = 979</b>				
Potwierdzony epizod hipoglikemii	4 (0,4%)	7 (0,7%)	0,56 (0,16; 1,90) p = 0,3520	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3465
Ciężki epizod hipoglikemii	1 (0,1%)	2 (0,2%)	0,49 (0,04; 5,38) p = 0,5589	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5519
Cukrzycowa kwasica ketonowa	0 (0%)	0 (0%)	-	-
<b>Cukrzyca; N = 1465 vs N = 1471 (dla oceny cukrzycowej kwasicy ketonowej N = 1460 vs N = 1466)</b>				
Potwierdzony epizod hipoglikemii	63 (4,3%)	66 (4,5%)	0,96 (0,68; 1,34) p = 0,8054	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,8054

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Punkt końcowy	EMPA+SoC n (%)	Placebo+SoC n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ciężki epizod hipoglikemii	22 (1,5%)	18 (1,2%)	1,23 (0,66; 2,28) p = 0,5166	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5159
Cukrzycowa kwasica ketonowa	4 (0,3%)	5 (0,3%)	0,80 (0,22; 2,99) p = 0,7436	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7431

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



## 13.6 Główne wyniki badania *EMPEROR-Preserved* z publikacji *Januzzi 2022*

Tabela 60. Punkty oceny skuteczności – podział chorych ze względu na wyjściowe stężenie hs-cTnT; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved* (*Januzzi 2022*).

Podgrupa	EMPA+SoC, n/N (%)	Częstość/100 pacjento-lat	placebo+SoC, n/N (%)	Częstość/100 pacjento-lat	HR (95% CI)	p dla interakcji
<b>Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF</b>						
< 11,6 ng/l	44/714 (6,2%)	2,9	66/725 (9,1%)	4,3	0,69 (0,47, 1,00)	0,91
≥ 11,6- < 17,7 ng/l	80/714 (10,5%)	5,0	78/710 (11,0%)	5,3	0,94 (0,69; 1,29)	
≥ 17,7- < 26,9 ng/l	103/711 (14,5%)	7,2	143/737 (19,4%)	10,0	<b>0,71 (0,55; 0,92)</b>	
≥ 26,9 ng/l	175/726 (24,1%)	13,2	211/739 (28,6%)	16,5	<b>0,80 (0,65; 0,97)</b>	
<b>Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF</b>						
< 11,6 ng/l	48 (bd.)	bd.	53 (bd.)	bd.	1,00 (0,63; 1,59)	0,35
≥ 11,6- < 17,7 ng/l	57 (bd.)	bd.	68 (bd.)	bd.	0,78 (0,51; 1,19)	
≥ 17,7- < 26,9 ng/l	89 (bd.)	bd.	145 (bd.)	bd.	<b>0,60 (0,42; 0,86)</b>	
≥ 26,9 ng/l	199 (bd.)	bd.	264 (bd.)	bd.	0,75 (0,55; 1,02)	
<b>Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej</b>						
< 11,6 ng/l	23/714 (3,2%)	1,5	33/725 (4,6%)	2,1	0,71 (0,42; 1,21)	0,30
≥ 11,6- < 17,7 ng/l	45/763 (5,9%)	2,7	45/710 (6,3%)	2,9	0,95 (0,63; 1,43)	
≥ 17,7- < 26,9 ng/l	55/711 (7,7%)	3,6	67/737 (9,1%)	4,3	0,86 (0,60; 1,23)	
≥ 26,9 ng/l	93/726 (12,8%)	12,8	92/739 (12,4%)	6,2	1,03 (0,77; 1,37)	
<b>Pierwsza kwalifikowana (ang. <i>adjudicated</i>) hospitalizacja z powodu HF</b>						
< 11,6 ng/l	26/714 (3,6%)	1,7	40/725 (5,5%)	2,6	0,68 (0,41; 1,11)	0,90
≥ 11,6- < 17,7 ng/l	42/763 (5,5%)	2,6	43/710 (6,1%)	2,9	0,89 (0,58; 1,36)	
≥ 17,7- < 26,9 ng/l	60/711 (8,4%)	4,2	100/737 (13,6%)	7,0	<b>0,59 (0,43; 0,81)</b>	
≥ 26,9 ng/l	121/726 (16,7%)	9,1	162/739 (21,9%)	12,7	0,72 (0,57; 0,91)	

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Podgrupa	EMPA+SoC, n/N (%)	Częstość/100 pacjento-lat	placebo+SoC, n/N (%)	Częstość/100 pacjento-lat	HR (95% CI)	p dla interakcji
<b>Pogorszenie czynności nerek</b>						
< 11,6 ng/l	14/714 (2,0%)	1,1	15/725 (2,1%)	1,2	0,93 (0,45; 1,93)	0,81
≥ 11,6- < 17,7 ng/l	23/763 (3,0%)	1,7	20/710 (2,8%)	1,6	1,10 (0,61; 2,01)	
≥ 17,7- < 26,9 ng/l	20/711 (2,8%)	1,7	28/737 (3,8%)	2,3	0,76 (0,43; 1,36)	
≥ 26,9 ng/l	48/726 (6,6%)	4,2	49/739 (6,6%)	4,4	0,93 (0,62; 1,38)	
<b>Zmiana wartości eGFR</b>						
< 11,6 ng/l	-1,48 <sup>^</sup>	nd.	-2,79 <sup>^</sup>	nd.	<b>MD = 1,31</b> <b>(95% CI: 0,73;</b> <b>1,90)</b>	0,45
≥ 11,6- < 17,7 ng/l	-1,37 <sup>^</sup>	nd.	-2,38 <sup>^</sup>	nd.	<b>MD = 1,02</b> <b>(95% CI: 0,43;</b> <b>1,60)</b>	
≥ 17,7- < 26,9 ng/l	-1,06 <sup>^</sup>	nd.	-2,50 <sup>^</sup>	nd.	<b>MD = 1,44</b> <b>(95% CI: 0,83;</b> <b>2,05)</b>	
≥ 26,9 ng/l	-1,24 <sup>^</sup>	nd.	-2,79 <sup>^</sup>	nd.	<b>MD = 1,54</b> <b>(95% CI: 0,90;</b> <b>2,19)</b>	

<sup>^</sup> dane w postaci średniej zmiany.

Tabela 61. Jakość życia i objawy choroby – średnia skorygowana (*adjusted*) zmiana wyniku w KCCQ-CSS w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie w obrębie poszczególnych wyjściowych stężeń NT-proBNP i hs-cTNT; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie *EMPEROR-Preserved (Januzzi 2022)*.

Podgrupa	Średnia skorygowana zmiana w grupie EMPA+SoC (SE)	Średnia skorygowana zmiana w grupie pla- cebo+SoC (SE)	Skorygowana MD (95% CI)
<b>Wyjściowe stężenie NT-proBNP</b>			
< 499 ng/l	5,35 (0,61)	3,67 (0,61)	2,68 (-0,01; 3,37)
≥ 499 - < 974 ng/l	4,09 (0,63)	3,37 (0,61)	0,72 (-0,99; 2,43)
≥ 974 - < 1731 ng/l	4,92 (0,60)	1,79 (0,63)	<b>3,14 (1,42; 4,85)</b>
≥ 1731 ng/l	3,27 (0,64)	2,89 (0,65)	0,38 (-1,39; 2,16)
<b>Wyjściowe stężenie hs-cTNT</b>			
< 11,6 ng/l	5,21 (0,62)	4,55 (0,62)	0,66 (-1,05; 2,37)
≥ 11,6 - < 17,7 ng/l	5,13 (0,60)	2,77 (0,62)	<b>2,37 (0,67; 4,07)</b>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Podgrupa	Średnia skorygowana zmiana w grupie EMPA+SoC (SE)	Średnia skorygowana zmiana w grupie placebo+SoC (SE)	Skorygowana MD (95% CI)
≥ 17,7 - < 26,9 ng/l	3,56 (0,64)	2,90 (0,63)	0,66 (-1,09; 2,41)
≥ 26,9 ng/l	3,96 (0,65)	1,59 (0,64)	2,36 (0,58; 4,14)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 13.7 Pełna ocena opublikowanych przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Tabela 62. Pełna ocena opracowań wtórnych, które zostały uwzględnione w analizie klinicznej, w skali AMSTAR 2.

Ali 2022	Borovac 2022	Fukuta 2022	Norre 2022	Singh 2022	Vaduganathan 2022	Yang 2022	Younes 2022	Zhao 2022
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]								
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]								
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Przegląd został opracowany na podstawie protokołu, zawierającego predefiniowane pytania kliniczne. Nie podano informacji o innych wymaganych elementach protokołu ani informacji o wcześniejszej rejestracji protokołu.	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy podali, że badanie nie zostało poprzedzone prospektywną rejestracją protokołu	<b>SPEŁNIONO</b> Protokół został opublikowany i zawiera wymagane elementy.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Brak informacji o protokole	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Protokół przeglądu został prospektywnie zarejestrowany w bazie <i>Northwestern Feinberg School of Medicine DigitalHub</i> , ale nie zawierał wszystkich wymaganych elementów (brak strategii wyszukiwania)	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Przegląd systematyczny przeprowadzono <i>post-hoc</i> , jako uzupełnienie zaplanowanej metaanalizy 2 wybranych badań.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Brak informacji o protokole	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Protokół przeglądu został prospektywnie zarejestrowany w bazie PROSPERO, ale nie zawierał wszystkich wymaganych elementów (brak strategii wyszukiwania)	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przegląd został opracowany na podstawie protokołu. Protokół został załączony do publikacji i zawiera wymagane elementy, ale nie podano informacji o wcześniejszej rejestracji protokołu.
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]								
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	<b>SPEŁNIONO</b> Włączano tylko duże badania RCT (> 1000 pacjentów) bez dokładnego uzasadnienia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano badania porównawcze, RCT i badania bez randomizacji, bez dokładnego uzasadnienia	<b>SPEŁNIONO</b> Do PS włączono wyłącznie duże RCT (> 1000 pacjentów), co uzasadniono zamiarem uwzględnienia wyłącznie badań zaprojektowanych do oceny punktów końcowych istotnych klinicznie	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano tylko badania RCT z podwójnym zaślepieniem, czego nie uzasadniono	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania RCT, bez uzasadnienia takiego zawężenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączano jedynie badania RCT, bez uzasadnienia takiego zawężenia

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Ali 2022	Borovac 2022	Fukuta 2022	Norre 2022	Singh 2022	Vaduganathan 2022	Yang 2022	Younes 2022	Zhao 2022
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>								
<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwano ≥2 bazy danych (MEDLINE, <i>Cochrane Library</i> ) Przedstawiono strategię wyszukiwania Nie uzasadniono restrykcji językowych (wyłącznie publikacje w języku angielskim)	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Przeszukiwano ≥2 bazy danych, w tym PubMed i SCOPUS (nie podano innych baz) Nie przedstawiono kwerend Nie podano informacji o restrykcjach językowych ani czasowych	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwano ≥2 bazy danych, w tym MEDLINE i <i>Cochrane Library</i> Podano słowa kluczowe Nie uzasadniono restrykcji językowych (wyłącznie publikacje w języku angielskim)	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwano ≥2 bazy danych: PubMed, Embase, <i>ClinicalTrials.gov</i> Podano słowa kluczowe Nie uzasadniono restrykcji językowych (wyłącznie publikacje w języku angielskim)	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwano ≥2 bazy danych, w tym rejestr badań klinicznych: MEDLINE, <i>Cochrane Library</i> , Embase, CINAHL, <i>Full Text, Web of Science, ClinicalTrials.gov</i> Podano kwerendy Nie wprowadzono restrykcji językowych ani czasowych	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Przeszukano bazę MEDLINE przez PubMed; nie uwzględniono żadnej z innych istotnych baz bibliograficznych (EMBASE lub <i>Cochrane Library</i> )	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwano ≥2 bazy danych, w tym PubMed, Embase i <i>Cochrane Library</i> ; przeszukano rejestr badań ( <i>ClinicalTrials.gov</i> ) i referencje publikacji Zaprezentowano kwerendy Nie uzasadniono restrykcji językowych (wyłącznie publikacje w języku angielskim i chińskim)	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwano ≥2 bazy danych: Embase, MEDLINE (przez PubMed), <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> Podano kwerendy Nie wprowadzono restrykcji językowych ani czasowych	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwano ≥2 bazy danych: PubMed, <i>Cochrane Library</i> , <i>ClinicalTrials.gov</i> Podano kwerendy Zastosowano uzasadnione restrykcje czasowe, nie uzasadniono restrykcji językowych (wyłącznie publikacje w języku angielskim)
<b>Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]</b>								
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję
<b>Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]</b>								
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	<b>SPEŁNIONO</b>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Ali 2022	Borovac 2022	Fukuta 2022	Norre 2022	Singh 2022	Vaduganathan 2022	Yang 2022	Younes 2022	Zhao 2022
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]								
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]								
SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono podstawową charakterystykę populacji, interwencji, komparatora i punktów końcowych, bez zestawień tabelarycznych.	SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono podstawową charakterystykę populacji, interwencji, komparatora, z uwzględnieniem ram czasowych. Nie wskazano jednak wszystkich klinicznie istotnych punktów końcowych (zdefiniowanych jako poszukiwane) uwzględnionych we włączonych badaniach.	SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono podstawową charakterystykę badań, z uwzględnieniem ram czasowych. W charakterystyce badań nie uwzględniono jednak ocenianych punktów końcowych.	SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono wyjściową charakterystykę populacji i zastosowanych interwencji, uwzględniono punkty końcowe spełniające kryteria włączenia do przeglądu, jednak nie scharakteryzowano dawkowania leków ani okresów obserwacji.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono wyjściową charakterystykę populacji i zastosowanych interwencji, uwzględniono punkty końcowe spełniające kryteria włączenia do przeglądu, jednak nie scharakteryzowano dawkowania leków.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:								
(1) dla badań RCT – zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem;								
(2) dla badań bez randomizacji – czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i> ) oraz doborem próby [pyt. 9]								
SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]								
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]								
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Ali 2022	Borovac 2022	Fukuta 2022	Norre 2022	Singh 2022	Vaduganathan 2022	Yang 2022	Younes 2022	Zhao 2022
Bez względu na wyniki oceny heterogeniczności w metaanalizie zastosowano model <i>random</i> , zgodnie z założeniami protokołu	Włączone badania (wyłącznie RCT) cechowały się niską heterogenicznością, zastosowano model <i>random</i>	W przypadku wystąpienia istotnej heterogeniczności w metaanalizie stosowano model <i>random</i>	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Bez względu na wyniki oceny heterogeniczności w metaanalizie zastosowano model <i>fixed</i> , co nie jest podejściem konserwatywnym. Jednocześnie w zdecydowanej większości przeprowadzonych porównań nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników.	Bez względu na wyniki oceny heterogeniczności w metaanalizie zastosowano model <i>random</i>	Bez względu na wyniki oceny heterogeniczności w metaanalizie zastosowano model <i>random</i> , zgodnie z założeniami protokołu	Bez względu na wyniki oceny heterogeniczności w metaanalizie zastosowano model <i>random</i> , zgodnie z założeniami protokołu

Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi na wynik metaanalizy [pyt. 12]

NIE SPEŁNIONO			NIE SPEŁNIONO			NIE SPEŁNIONO		
Dokonano kompleksowej oceny RoB, której wyniki uwzględniono w podsumowaniu wyników metaanalizy zgodnie z zaleceniami GRADE. Nie przeprowadzono natomiast analizy wrażliwości w wyłączeniu mniej wiarygodnych badań.	<b>SPEŁNIONO</b> Przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Dokonano oceny RoB ale nie przeprowadzono natomiast analizy wrażliwości w wyłączeniu badania	<b>NIE DOTYCZY</b> Przegląd systematyczny bez metaanalizy	<b>NIE DOTYCZY</b> Przegląd systematyczny bez metaanalizy	<b>SPEŁNIONO</b> Przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Dokonano kompleksowej oceny RoB, której wyniki uwzględniono w podsumowaniu wyników metaanalizy zgodnie z zaleceniami GRADE. Nie przeprowadzono natomiast analizy wrażliwości w wyłączeniu mniej wiarygodnych badań.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przeprowadzono analizy RoB	<b>SPEŁNIONO</b> Przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB

Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi na interpretację wyników PS [pyt. 13]

SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Dokonano kompleksowej oceny RoB, której wyniki	Przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB	W interpretacji wyników PS nie uwzględniono ryzyka <i>bias</i>	Nie przeprowadzono analizy RoB	Nie przeprowadzono analizy RoB	Przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB	Dokonano kompleksowej oceny RoB, której wyniki	Nie przeprowadzono analizy RoB	Przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Ali 2022	Borovac 2022	Fukuta 2022	Norre 2022	Singh 2022	Vaduganathan 2022	Yang 2022	Younes 2022	Zhao 2022
uwzględniono w podsumowaniu wyników metaanaliz zgodnie z zaleceniami GRADE oraz w dyskusji wyników		wynikającego z braku zaślepienia w jednym z włączonych badań.				uwzględniono w podsumowaniu wyników metaanaliz zgodnie z zaleceniami GRADE. Nie stwierdzono poważnego ryzyka błędów systematycznych w ocenie żadnego z ocenianych punktów końcowych.		

Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]

		SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
<b>SPEŁNIONO</b> Heterogeniczność wyników oceniono w teście I <sup>2</sup> ; wyniki oceny uwzględniono w podsumowaniu wyników wg GRADE oraz w dyskusji wyników.	<b>SPEŁNIONO</b> Heterogeniczność wyników oceniona w teście I <sup>2</sup> była niska (I <sup>2</sup> = 25%). Przeprowadzono także analizę wrażliwości metodą <i>leave-one-out</i> , która potwierdziła wynik analizy podstawowej.	<b>SPEŁNIONO</b> Heterogeniczność wyników oceniona w teście I <sup>2</sup> była niska (wg kryteriów przyjętych przez autorów badania, tj. I <sup>2</sup> ≤ 50), z wyjątkiem jednego punktu końcowego (KCCQ-TSS – wymieniony wśród „innych” ocenianych punktów końcowych).	<b>SPEŁNIONO</b> W narracyjnej syntezie wyników włączonych badań dotyczących inhibitorów SGLT2 zwrócono uwagę na różnice pomiędzy badaniami, mogące stanowić przyczynę zróżnicowania wyników.	<b>SPEŁNIONO</b> W dyskusji wyników zwrócono uwagę na istotne różnice pomiędzy badaniami, stanowiące ograniczenie przeprowadzonego przeglądu	<b>SPEŁNIONO</b> Przedstawiono szczegółowo wyniki oceny heterogeniczności. Generalnie wyniki badań nie wykazywały heterogeniczności, z pojedynczymi wyjątkami. Wyniki oceny heterogeniczności uwzględniono w dyskusji wyników.	<b>SPEŁNIONO</b> Przedstawiono szczegółowo wyniki oceny heterogeniczności. Obserwowaną heterogeniczność poddano dyskusji i uwzględniono w interpretacji wyników.	<b>SPEŁNIONO</b> W dyskusji wyników zwrócono uwagę na istotne różnice pomiędzy badaniami, stanowiące ograniczenie przeprowadzonego przeglądu; w interpretacji wyników uwzględniono także analizę wrażliwości przeprowadzoną z wykluczeniem/włączeniem badań o określonych charakterystykach	<b>SPEŁNIONO</b> Heterogeniczność wyników oceniono w teście I <sup>2</sup> ; dla większości wykonanych metaanaliz wartość I <sup>2</sup> wyniosła 0%, tylko w 1 metaanalizie – 23,9%, co zgodnie z założeniami protokołu przeglądu oznaczało brak heterogeniczności wyników (I <sup>2</sup> < 25%).

Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]

SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Dokonano oceny <i>publication bias</i> , a wyniki oceny uwzględniono w dyskusji			Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Przegląd systematyczny bez metaanalizy		Wyjaśniono, że odstąpiono od oceny błędu publikacji za pomocą wykresów		W protokole przeglądu zaplanowano ocenę ryzyka błędu wynikającego z

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



<i>Ali 2022</i>	<i>Borovac 2022</i>	<i>Fukuta 2022</i>	<i>Norre 2022</i>	<i>Singh 2022</i>	<i>Vaduganathan 2022</i>	<i>Yang 2022</i>	<i>Younes 2022</i>	<i>Zhao 2022</i>
						lejkowych z uwagi na zbyt niską liczbę włączonych badań (< 10).		selektywnej publikacji metodą wykresu lejkowego w przypadku włączenia odpowiedniej liczby badań (> 10). Kryteria włączenia do metaanaliz (zaplanowanych odrębnie w populacjach HFrEF i HFpEF) spełniło jednak mniej badań, wobec czego przeprowadzenie wiarygodnej oceny tego błędu nie było możliwe.
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]								
<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, poza źródłem finansowania badania W publikacji przedstawiono źródło finansowania	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Nie przedstawiono źródła finansowania publikacji	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz brak zewnętrznego źródła finansowania	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów W publikacji przedstawiono źródło finansowania	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Autorzy podali źródła potencjalnego konfliktu interesów Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Autorzy podali źródła potencjalnego konfliktu interesów Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów W publikacji przedstawiono źródło finansowania	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz finansowanie przeglądu ze źródeł własnych	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów W publikacji przedstawiono źródło finansowania
<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>NISKA</b>

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

## 13.8 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Amerena 2022** Amerena J. Outcomes of Empagliflozin in Patients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: Insights From EMPEROR-Preserved. *Heart Lung and Circulation* 2022; 31:S93-S94.
- Anker 2019** Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, Kimura K, Zeller C, George J, Brueckmann M, Zannad F, Packer . Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10):1279-1287
- Anker 2020** Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Seronde MF, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer . Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12):2383-2392
- Anker 2021** Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer . Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16):1451-1461
- Anker 2022** Anker SD, Siddiqi TJ, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Zeller C, Packer M, Butler . Outcomes with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction using DELIVER-like endpoint definitions. *Eur J Heart Fail* 2022
- Böhm 2022** Böhm M, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Abdin A, Mahfoud F, Brueckmann M, Gollop ND, Iwata T, Ponikowski P, Wanner C, Zannad F, Packer M, Anker S. Empagliflozin Improves Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80(1):1-18
- Böhm 2022a** Böhm M, Butler J, Mahfoud F, Filippatos G, Ferreira J P, Pocock S J, Slawik J, Brueckmann M, Linetzky B, Schöler E, Wanner C, Zannad F, Packer M, Anker S . Heart failure outcomes according to heart rate and effects of empagliflozin in patients of the EMPEROR-Preserved trial. *European Journal of Heart Failure* 2022
- Butler 2022a** Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, Pedro Ferreira J, Januzzi JL, Kaul S, Piña IL, Ponikowski P, Shah SJ, Senni M, Vedin O, Verma S, Peil B, Pocock SJ, Zannad F, Packer M, Anker S. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2022; 145(3):184-193
- Butler 2022b** Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Anker S. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43(5):416-426
- Butler 2022c** Butler J, Filippatos G, Siddiqi T J, Ferreira J P, Brueckmann M, Bocchi E, Böhm M, Chopra V K, Giannetti N, Iwata T, Januzzi J L, Kaul S, Piña I L, Ponikowski P, Rauch-Kröhnert U, Shah S J, Senni M, Sumin M, Verma S, Zhang J, Pocock S J, Zannad F, Packer M, Anker S . Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2022; 146(14):1046-1055

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Butler 2022d** Butler J. Effects of empagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction according to baseline diuretic use: results from the EMPEROR-Preserved trial. *European Heart Journal*. 2022;43(Supplement\_2):ehac544.982. doi:10.1093/eurheartj/ehac544.982
- Butler 2022e** Butler J, Green J B, Rosenstock J. Impact of empagliflozin on insulin use in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and type 2 diabetes: Subanalysis from EMPEROR-Preserved trial. *Diabetologia* 2022; 65:S285-S286.
- Ferreira 2022a** Ferreira JP, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Schueller E, Steubl D, Zeller C, Januzzi JL, Pocock S, Packer M, Anker S. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(12):1129-1137
- Ferreira 2022b** Ferreira JP, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Ritter I, Schuler E, Kraus BJ, Pocock SJ, Anker SD, Packer M. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. *Eur Heart J* 2022
- Filippatos 2022** Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Ofstad A P, Ferreira J P, Green J B, Rosenstock J, Schnaidt S, Brueckmann M, Pocock S J, Packer M, Anker S D. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation* 2022; 146(9):676-686.
- Januzzi 2022** Januzzi JL Jr, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Sattar N, Verma S, Vedin O, Iwata T, Brueckmann M, Packer M, Anker S. Prognostic Implications of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T in EMPEROR-Preserved. *JACC Heart Fail* 2022; 10(7):512-524
- Nicholls 2022** Nicholls S. Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Preserved Ejection Fraction Irrespective of Blood Pressure – The EMPEROR-Preserved Trial. *Heart Lung and Circulation* 2022; 31:S81-S82.
- Nicholls 2022a** Nicholls S. Impact of Baseline Body Mass Index on Key Primary Outcome in the EMPEROR-Preserved Trial. *Heart Lung and Circulation* 2022; 31:S85-S86.
- Packer 2020** Packer M, Butler J, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Zeller C, Brueckmann M, Jamal W, Pocock SJ, Anker S. Design of a prospective patient-level pooled analysis of two parallel trials of empagliflozin in patients with established heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12):2393-2398
- Packer 2021a** Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Schnaidt S, Zeller C, Schnee JM, Anker S. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2021; 144(16):1284-1294
- Packer 2021b** Packer M, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Zeller C, Hauske S, Anker S. Influence of endpoint definitions on the effect of empagliflozin on major renal outcomes in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(10):1798-1799
- Packer 2021c** Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Wanner C, Anker SD; EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1531-1533.
- Pocock 2022** Pocock SJ, Ferreira JP, Packer M, Zannad F, Filippatos G, Kondo T, McMurray JJV, Solomon SD, Januzzi JL, Iwata T, Salsali A, Butler J, Anker S. Biomarker-driven prognostic models in chronic heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2022

- 
- Wanner 2022** Wanner C, Baier J. EMPEROR-Preserved: Empagliflozin and Outcomes in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17:S33.  
Dostęp on-line:  
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0042-1746299>
- Yousef 2022** Yousef Z. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction  $\geq 50\%$ : results from the EMPEROR-PRESERVED CLINICAL trial. *Heart* 2022; 108:A79-A80.

## 13.9 Publikacje wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, Filippatos G, Gniot J, Fu M, Gullestad L, Howlett JG, Nicholls SJ, Redon J, Schenkenberger I, Silva-Cardoso J, Störk S, Krzysztof Wranicz J, Savarese G, Brueckmann M, Jamal W, Nordaby M, Peil B, Ritter I, Ustyugova A, Zeller C, Salsali A, Anker S. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2021; 42(6):700-710

Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, Zeller C, Macese H, Peil B, Brun M, Ustyugova A, Jamal W, Salsali A, Lindenfeld J, Anker S. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(7):932-942

Becher PM, Schrage B, Ferrannini G, Benson L, Butler J, Carrero JJ, Cosentino F, Dahlström U, Mellbin L, Rosano GMC, Sinagra G, Stolfo D, Lund LH, Savarese . Use of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus: data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(6):1012-1022

Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, Ferdaoussi M, Takahara S, Darwesh AM, Lvasseur JL, Jahng JWS, Vos D, Parajuli N, El-Kadi AOS, Braam B, Young ME, Verma S, Light PE, Sweeney G, Seibert JM, Dyck JR. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2020; 13(1):e006277

Ferreira J P, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Pocock S J, Brueckmann M, Steubl D, Schueler E, Anker S D, Packer M. Association of Empagliflozin Treatment With Albuminuria Levels in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of EMPEROR-Pooled. *JAMA Cardiol* 2022

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

Hwang I-C, Cho G-Y, Yoon YE, Park JJ, Park J-B, Lee S-P, Kim H-K, Kim Y-J, Sohn D-. Different effects of SGLT2 inhibitors according to the presence and types of heart failure in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki dwóch badań RCT *EMPERIAL*, w tym próby *EMPERIAL-Preserved*, w ramach której chorych z objawową (NYHA II-IV), rozpoznaną co najmniej 3 miesiące wcześniej niewydolnością serca z frakcją wyrzutową > 40% poddano leczeniu empagliflozyną (w dawce 10 mg dziennie) lub placebo przez 12 tygodni; pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana wyjściowego dystansu w teście 6-minutowego marszu po 12 tygodniach.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje założenia i plan dwóch badań RCT *EMPERIAL*, w tym próby *EMPERIAL-Preserved*, w ramach której chorzy z objawową (NYHA II-IV), rozpoznaną co najmniej 3 miesiące wcześniej niewydolnością serca z frakcją wyrzutową > 40% zostaną poddani leczeniu empagliflozyną (w dawce 10 mg dziennie) lub placebo przez 12 tygodni; pierwszorzędnym punktem końcowym będzie zmiana wyjściowego dystansu w teście 6-minutowego marszu po 12 tygodniach.

Nieodpowiednia interwencja - badanie oparte na analizie danych pochodzących ze szwedzkiego rejestru pacjentów z niewydolnością serca (SwedeHF); opisano charakterystykę kliniczną populacji chorych z niewydolnością serca i cukrzycą typu 2, oceniono trendy w stosowaniu inhibitorów SGLT2 oraz skuteczność terapii lekami tej klasy; nie przedstawiono wyodrębnionych danych dla osób z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową stosujących empagliflozynę.

Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie przeprowadzone na modelach zwierzęcych

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia dodatkowe wyniki dla obu badań *EMPEROR* (*EMPEROR* pooled), bez wyróżnienia dodatkowych, nieopisanych wyników dla badania *EMPEROR-Preserved*

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje założenia i plan badania RCT *EMPA-VISION*, w ramach którego chorzy z niewydolnością serca, w tym z zachowaną frakcją wyrzutową (kohorta B) zostaną poddani leczeniu empagliflozyną (10 mg dziennie) lub placebo przez 12 tygodni; pierwszorzędnym punktem końcowym stanowi zmiana spoczynkowego stosunku fosfokreatyny/ATP w spektroskopii rezonansu magnetycznego po 12 tygodniach.

Nieodpowiednia interwencja - kohortowe badanie retrospektywne, którego celem była ocena zmian funkcji serca w populacji chorych z cukrzycą w zależności od obecności niewydolności serca, typu niewydolności serca i stosowania inhibitorów SGLT2; nie przedstawiono wyodrębnionych

Mone P, Lombardi A, Gambardella J, Pansini A, Macina G, Morgante M, Frullone S, Santulli . Empagliflozin Improves Cognitive Impairment in Frail Older Adults With Type 2 Diabetes and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care* 2022; 45(5):1247-1251

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

Savarese G, Uijl A, Lund LH, Anker SD, Asselbergs F, Fitchett D, Inzucchi SE, Koudstaal S, Ofstad AP, Schrage B, Vedin O, Warner C, Zannad F, Zwiener I, Butler . Empagliflozin in Heart Failure With Predicted Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: Data From the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Card Fail* 2021; 27(8):888-895

wyników dla pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową stosujących empagliflozynę.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki badania obserwacyjnego, w ramach którego oceniono populację chorych w wieku > 65 lat, ze stwierdzoną niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową oraz cukrzycą typu 2 stosujących empagliflozynę, metforminę lub insulinę; punkty końcowe obejmowały ocenę funkcji poznawczych przy użyciu kwestionariusza MoCA oraz test szybkości marszu.

Nieodpowiednia interwencja - badanie, w ramach którego przeanalizowano charakterystykę pacjentów pod kątem kwalifikacji do leczenia empagliflozyną; oceną objęto populację osób z cukrzycą przyjętych na oddział chorób wewnętrznych z powodu zdekompensovanej niewydolności serca; chorych nie poddano leczeniu empagliflozyną, nie przedstawiono wyników dla jakichkolwiek punktów końcowych skuteczności lub bezpieczeństwa.

Nieodpowiednia populacja - publikacja zawierająca wyniki analizy badania *EMPA-REG OUTCOME* w podgrupach wyróżnionych ze względu na obecność i typ niewydolności serca; w związku z brakiem gromadzenia danych na temat wartości frakcji wyrzutowej w ramach próby *EMPA-REG OUTCOME* zastosowano model przewidujący wartość frakcji wyrzutowej i dzielący pacjentów na grupy z HFpEF (EF  $\geq$  50%) i HFmrEF/HFrEF (EF < 50%); model uwzględniał parametry w postaci wieku, płci, charakterystyki klinicznej (średnie ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, BMI, eGFR), choroby współistniejące (choroba niedokrwienna serca, migotanie przedsionków, przewlekła obturacyjna choroba serca, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, nowotwory złośliwe, choroby zastawek serca) oraz stosowane leczenie niewydolności serca (inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron, beta-blokery, leki moczopędne, digoksyna, urządzenia medyczne, takie jak wszczepialny kardiowerter-defibrylator lub urządzenie resynchronizujące pracę serca).

#### Publikacje spoza wyszukiwania, zidentyfikowane w wyniku analizy przeglądów systematycznych

Packer M, Zannad F, Anker SD. Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: A Side-by-Side Examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved Trials. *Circulation*. 2021;144(15):1193-1195. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056657

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza *post-hoc* do badania *EMPEROR-Preserved* - reanaliza wyników 4 punktów końcowych w podgrupach wyróżnionych na podstawie LVEF, wg definicji podgrup przyjętej w badaniu *PARAGON-HF*; wyniki są przedstawione graficznie, bez liczb, z wyjątkiem dwóch oszacowań zamieszczonych w tekście; publikacja nie została zidentyfikowana w ramach wyszukiwania, bo nie jest zaindeksowana jako „*original paper*” tylko jako „*opinion*”.

### 13.10 Opracowania wtórne włączone do raportu

<b>Ali 2022</b>	Ali MU, Mancini GBJ, Fitzpatrick-Lewis D, Lewis R, Jovkovic M, Zieroth S, O'Meara E, Connelly KA, Sherifali D. The Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Cardiorenal Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. <i>Can J Cardiol.</i> 2022 Aug;38(8):1201-1210.
<b>Borovac 2022</b>	Borovac JA, Kurir TT, Mustapic I, Kumric M, Bozic J, Glavas D, D'Amario . SGLT2 inhibitors and the risk of urinary tract infections in patients with heart failure: A pooled analysis examining safety endpoints. <i>Kardiol Pol</i> 2022; 80(2):202-204
<b>Fukuta 2022</b>	Fukuta H, Hagiwara H, Kamiya T. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Int J Cardiol Heart Vasc.</i> 2022 Aug 11;42:101103.
<b>Norre 2022</b>	Norre T, Grimm D, Simonsen . Sacubitril/valsartan, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and vericiguat for congestive heart failure therapy. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2022; 130(4):425-438
<b>Singh 2022</b>	Singh A, Agarwal A, Wafford QE, Shah SJ, Huffman M, Khan . Efficacy and safety of diuretics in heart failure with preserved ejection fraction: A scoping review. <i>Heart</i> 2022; 108(8):593-605
<b>Vaduganathan 2022</b>	Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. <i>Lancet.</i> 2022 Sep 3;400(10354):757-767.
<b>Yang 2022</b>	Yang D, Zhang Y, Yan J, Liu M, An F. SGLT-2 inhibitors on prognosis and health-related quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2022 Sep 8;9:942125.
<b>Younes 2022</b>	Younes A M, Salem M, Maraey A, Nomigolzar S, Sewell K, Khalil M, Elzanaty A, Saeyeldin A, Dar M. Safety outcomes of SGLT2i in the heart failure trials: A systematic review and Meta-analysis. <i>International Journal of Cardiology</i> 2022; 366:51-56.
<b>Zhao 2022</b>	Zhao L, Guo W, Huang W, Wang L, Huang . Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: A meta-analysis. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2022; 187



## 13.11 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Abdelmasih R, Abdelmaseih R, Thakker R, Faluk M, Ali A, Alsamman MM, Hasan S. Update on the Cardiovascular Benefits of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors: Mechanism of Action, Available Agents and Comprehensive Review of Literature. *Cardiol Res* 2021; 12(4):210-218
- Cardoso R, Graffunder FP, Ternes CMP, Fernandes A, Rocha AV, Fernandes G, Bhatt D. SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart failure hospitalizations in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine* 2021; 36
- Correale M, Petroni R, Coiro S, Antohi EL, Monitillo F, Leone M, Triggiani M, Ishihara S, Dungen HD, Sarwar CMS, Memo M, Sabbah HN, Metra M, Butler J, Nodari . Paradigm shift in heart failure treatment: are cardiologists ready to use gliflozins?. *Heart Fail Rev* 2022; 27(4):1147-1163
- Dahal R, Nickel N, Mukherjee D, Alkhateeb . Current updates in the pharmacotherapy of heart failure with a preserved ejection fraction. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2022
- Del Buono MG, Iannaccone G, Scacciavillani R, Carbone S, Camilli M, Niccoli G, Borlaug BA, Lavie CJ, Arena R, Crea F, Abbate . Heart failure with preserved ejection fraction diagnosis and treatment: An updated review of the evidence. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63(5):570-584
- Ebell M. Empagliflozin Reduces Hospitalization for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, but Not Mortality Outcomes. *Am Fam Physician* 2022; 105(4):Online
- Green J B, McCullough P . Roles for SGLT2 Inhibitors in Cardiorenal Disease. *Cardiorenal Med* 2022; 12(3):81-93
- Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, Suzuki T, Yoneoka D, Nishikawa Y, Tam WW, Morze J, Rynkiewicz A, Xin Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021 (10)
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące korzyści sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 na śmiertelność całkowitą i z przyczyn sercowo-naczyniowych, występowanie hospitalizacji z powodu niewydolności serca, amputacji, złamań, zmian masy ciała oraz pilnych wizyt związanych z niewydolnością serca; nie włączono żadnego badania dotyczącego empagliflozyny przeprowadzonego w populacji z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; w dyskusji wspomniano jedynie o będącej ówczesnie w toku próbie *EMPEROR-Preserved* uwzględnionej w niniejszym raporcie.
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące dostępne dane dotyczące stosowania gliflozyn w leczeniu chorych z niewydolnością serca; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące badania nad farmakoterapiami stosowanymi u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak pytania klinicznego, strategii wyszukiwania, kryteriów selekcji, jak i syntezy wyników omówionych badań).
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące informacje dotyczące rozpoznania i leczenia niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).
- Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące wyniki badania *EMPEROR-Preserved*; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w przeglądzie przejrano jedynie bazę PubMed, ponadto badania włączano wybiórczo, uwzględniając jedynie duże próby kliniczne - wyniki podsumowano w sposób opisowy, przedstawiając skrótowo podsumowanie każdego z odnalezionych badań z osobna
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena stosowania inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4, agonistów receptora GLP1 oraz inhibitorów SGLT2 w populacji osób z chorobami sercowo-naczyniowymi; przeanalizowano dane dla całej populacji pacjentów z niewydolnością serca nie wyróżniając podgrupy z zachowaną frakcją wyrzutową; wspomniano o będącym ówczesnie w toku badaniu *EMPEROR-Preserved* opisanym w niniejszym raporcie.



Keller DM, Ahmed N, Tariq H, Walgamage M, Walgamage T, Mohammed A, Chou JT, Kałużna-Oleksy M, Lesiak M, Straburzyńska-Migaj . SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure-A Concise Review. *J Clin Med* 2022; 11(6)

Lu Y, Li F, Fan Y, Yang Y, Chen M, Xi . Effect of SGLT-2 inhibitors on cardiovascular outcomes in heart failure patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2021; 87:20-28

March KL, Lukas JG, Berei TJ, Shah SP, Cave B. SGLT-2 Inhibitor Use in Heart Failure: A Review for Nurses. *Crit Care Nurs Q* 2022; 45(2):189-198

Marrs JC, Anderson SL, Gabriel . Role of Aldosterone Receptor Antagonists in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Clin Med Insights Ther* 2018; 10

Morillas H, Galcera E, Alania E, Seller J, Larumbe A, Nunez J, Valle . Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Acute Heart Failure: A Review of the Available Evidence and Practical Guidance on Clinical Use. *Rev Cardiovasc Med* 2022; 23(4)

Ofstad AP, Atar D, Gullestad L, Langslet G, Johansen O. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus—a review of pathophysiology and interventions. *Heart Fail Rev* 2018; 23(3):303-323

Oh J, Lee SH, Lee CJ, Kang S. Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors: a New Path for Heart Failure Treatment. *Korean Circ J* 2021; 51(5):399-408

Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla . SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure—Has the Mystery Been Unravalled?. *Curr Heart Fail Rep* 2021; 18(5):315-328

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2 w leczeniu chorych z cukrzycą i niewydolnością serca; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 na wyniki sercowo-naczyniowe w populacji chorych z niewydolnością serca; nie włączono żadnego badania dotyczącego empagliflozyny przeprowadzonego w populacji z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; w dyskusji wspomniano jedynie o będącej ówczesznie w toku próbie *EMPEROR-Preserved* uwzględnionej w niniejszym raporcie.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, którego celem była ocena stosowania inhibitorów SGLT2 w populacji chorych z niewydolnością serca; przeanalizowano dane dla całej populacji pacjentów z niewydolnością serca nie wyróżniając podgrupy z zachowaną frakcją wyrzutową; opisano badanie *EMPEROR-Preserved* uwzględnione w niniejszym raporcie.

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące głównie zastosowanie antagonistów receptora aldosteronowego w leczeniu chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, przedstawiono dodatkowo trwające badania dotyczące ARNi oraz inhibitorów SGLT2; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie inhibitorów SGLT2 w leczeniu ostrej niewydolności serca; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w ramach którego podsumowano patofizjologię i interwencje terapeutyczne mające na celu zmniejszenie obciążenia niewydolnością serca pacjentów z/bez cukrzycy typu 2; nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego empagliflozyny stosowanej w populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; wspomniano jedynie o będącej ówczesznie w toku próbie *EMPEROR-Preserved* opisanej w niniejszym raporcie.

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące dane kliniczne dotyczące zastosowania inhibitorów SGLT2 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z niewydolnością serca; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące mechanizm działania oraz zastosowanie inhibitorów SGLT2 w leczeniu chorych z niewydolnością serca; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Palaguachi G I, Frishman . A Review of the Role of Type 2 Diabetes Mellitus and Sodium-Glucose Cotransporter-1 Inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiology in Review* 2022; 30(5):274-278

Rao . Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Clinical Practice for Heart Failure Prevention and Treatment: Beyond Type 2 Diabetes. A Narrative Review. *Adv Ther* 2022; 39(2):845-861

Rasalam R, Atherton JJ, Deed G, Molloy-Bland M, Cohen N, Sindone. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor effects on heart failure hospitalization and cardiac function: systematic review. *ESC Heart Fail* 2021; 8(5):4093-4118

Savarese G, Butler J, Lund LH, Bhatt DL, Anker S. Cardiovascular effects of non-insulin glucose-lowering agents: a comprehensive review of trial evidence and potential cardioprotective mechanisms. *Cardiovasc Res* 2021

Shah S. Innovative Clinical Trial Designs for Precision Medicine in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Cardiovasc Transl Res* 2017; 10(3):322-336

Sharma A, Ezekowitz J. Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition in the Treatment of Adults With Heart Failure. *Can J Diabetes* 2020; 44(1):103-110

Singh AK, Singh . Cardiovascular Outcomes with SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2021; 15(1):351-359

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

(brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym przedyskutowano rolę inhibitorów SGLT w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca, ale autorzy nie przedstawili informacji odnośnie procesu wyszukiwania badań pierwotnych, które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, którego celem było opisanie zastosowania inhibitorów SGLT2 w zapobieganiu i leczeniu niewydolności serca; przegląd określono jako niesystematyczny (podano słowa kluczowe, nie przedstawiono zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, którego celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 na występowanie hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz na funkcję serca; przeanalizowano dane dla całej populacji pacjentów z niewydolnością serca nie wyróżniając podgrupy z zachowaną frakcją wyrzutową; wspomniano o będących ówczasie w toku próbach *EMPEROR-Preserved* oraz *EMPERIAL-Preserved* opisanych w niniejszym raporcie.

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące wpływ nieinsulinowych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy na wyniki sercowo-naczyniowe; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące innowacyjne schematy badań możliwe do wdrożenia w ramach prób klinicznych w populacji chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie inhibitorów SGLT2 w leczeniu dorosłych chorych z niewydolnością serca; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 na wyniki sercowo-naczyniowe w populacji chorych z niewydolnością serca z lub bez współistniejącej cukrzycy typu 2; nie włączono żadnego badania dotyczącego empagliflozyny przeprowadzonego w populacji z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; w dyskusji wspomniano jedynie o będącej ówczasie w toku próbie *EMPEROR-Preserved* uwzględnionej w niniejszym raporcie.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 na wyniki hospitalizacji z powodu niewydolności serca; nie włączono żadnego badania dotyczącego empagliflozyny przeprowadzonego w populacji z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; wspomniano jedynie o będącej ówczasie w toku próbie *EMPEROR-Preserved* uwzględnionej w niniejszym raporcie.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Singh AK, Singh R, Misra A. Do SGLT-2 inhibitors exhibit similar cardiovascular benefit in patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction? *J Diabetes*. 2021 Jul;13(7):596-600.

Täger T, Frankenstein L, Atar D, Agewall S, Frey N, Grundtvig M, Clark AL, Cleland JGF, Fröhlich . Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and head-to-head comparative efficacy network meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2022; 111(4):428-439

Vaduganathan M, Claggett BL, Inciardi RM, Fonarow GC, McMurray JJV, Solomon S. Estimating the Benefits of Combination Medical Therapy in Heart Failure with Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2022; 145(23):1741-1743

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)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 na wyniki sercowo-naczyniowe w populacji pacjentów z niewydolnością serca w zależności od wartości frakcji wyrzutowej; nie włączono żadnego badania dotyczącego empagliflozyny przeprowadzonego w populacji z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; w dyskusji wspomniano jedynie o będącej ówczasem w toku próbie *EMPEROR-Preserved* uwzględnionej w niniejszym raporcie.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena wpływu selektywności oddziaływania na receptory przez inhibitory SGLT2 na korzyści wynikające z ich stosowania w populacji chorych z niewydolnością serca; przeanalizowano dane dla całej populacji pacjentów z niewydolnością serca nie wyróżniając podgrupy z zachowaną frakcją wyrzutową; do analizy włączono badanie *EMPERIAL-Preserved* opisane w niniejszym raporcie, w dyskusji wspomniano o będącej ówczasem w toku próbie *EMPEROR-Preserved*.

Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, którego celem było oszacowanie korzyści wynikających ze stosowania terapii skojarzonej antagonistami receptora mineralokortykosteroidowego, sakubitrylem z walsartanem oraz inhibitorami SGLT2 w populacji chorych z niewydolnością serca z umiarkowanie zmniejszoną i z zachowaną frakcją wyrzutową; nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak strategii wyszukiwania, zastosowanych kwerend, liczb trafień).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT2 na wyniki sercowo-naczyniowe i nerkowe oraz bezpieczeństwo w populacji pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi; nie włączono żadnego badania dotyczącego empagliflozyny przeprowadzonego w populacji z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową; w dyskusji wspomniano jedynie o będącej ówczasem w toku próbie *EMPEROR-Preserved* uwzględnionej w niniejszym raporcie.

## 13.12 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono 17 października 2022 roku.

Tabela 63. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	empagliflozin[nm] OR empagliflozin[all]	2420
2	"heart failure"[all] OR heart failure[mh]	248269
3	("mid-range"[tw] OR "mildly reduced"[tw] OR preserved[tw]) AND "ejection fraction"[tw]	10912
4	HFpEF OR HFmrEF	4422
5	#3 OR #4	11288
6	#1 AND #2 AND #5	134

Tabela 64. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('empagliflozin'/exp OR empagliflozin) AND [embase]/lim	6580
2	('heart failure'/exp OR 'heart failure') AND [embase]/lim	615300
3	('mid-range' OR 'mildly reduced' OR preserved) AND 'ejection fraction' AND [embase]/lim	25398
4	(hfpef OR hfmrref) AND [embase]/lim	9432
5	#3 OR #4	26237
6	#1 AND #2 AND #5	428

Tabela 65. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	empagliflozin	1457
2	"heart failure" OR [mh "heart failure"]	34533
3	("mid-range" OR "mildly reduced" OR preserved) AND "ejection fraction"	1977
4	HFpEF OR HFmrEF	978
5	#3 OR #4	2041
6	#1 AND #2 AND #5	80

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

### 13.13 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 66. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *EMPEROR-Preserved*.

Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	wieloośrodkowe badanie III fazy, prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
<b>Zaślepienie</b>	podwójne		
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	622 ośrodki w 23 krajach, w tym 35 w Polsce	<b>Sponsor</b>	Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Niemcy) i Eli Lilly and Company (Indianapolis, USA)
<b>Okres obserwacji</b>	mediana 26,2 mies. (IQR: 18,1; 33,1); data odcięcia danych: 26.04.2021.		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Oszacowano, że uzyskanie mocy 90%, przy poziomie istotności statystycznej 0,05 w teście obustronnym i oczekiwanej różnicy ryzyka względnego o wielkości 20 p.p. (HR = 0,80) na korzyść empagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej, będzie wymagało wystąpienia co najmniej 841 zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego. Przy dodatkowych założeniach dotyczących tempa występowania zdarzeń, czasu trwania rekrutacji i obserwacji oszacowano, że uzyskanie w planowanym okresie badania oczekiwanej liczby zdarzeń wymaga uwzględnienia około 5750 pacjentów (ok. 2875 osób na grupę).</p> <p>Liczba pacjentów ostatecznie zakwalifikowanych do badania i poddanych randomizacji (N = 5988), liczba odnotowanych zdarzeń (n = 926), jak i obserwowany efekt empagliflozyny w ocenie I-rzędowego punktu końcowego (HR = 0,79) były zgodne z opisanymi wyżej założeniami protokołu.</p>		
<b>Analiza statystyczna</b>	<p>Trzy hipotezy typu <i>superiority</i> testowane hierarchicznie, w następującej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (kwalifikowany) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (kwalifikowana) [I-rzędowy punkt końcowy]</li> <li>całkowita liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszych i kolejnych; kwalifikowanych) [pierwszy II-rzędowy punkt końcowy]</li> <li>średnioroczna zmiana wartości eGFR (wg wzoru CKD-EPI) względem wartości wyjściowej [drugi II-rzędowy punkt końcowy]</li> </ul> <p>Różnice między grupami dla pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano przy pomocy modelu regresji Coxa z uwzględnieniem wieku, płci, regionu geograficznego, wyjściowej obecności cukrzycy, wartości LVEF oraz eGFR.</p> <p>W wyniku uwzględnienia analizy śródterminowej poziom istotności w testowaniu hierarchicznym zmienił się na 0,0497, przy czym drugi drugorzędowy punkt końcowy testowano przy poziomie 0,001.</p>		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kwalifikowanego (ang. adjudicated) zgonu z przyczyny CV lub kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe uwzględnione w hierarchii testowania statystycznego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) kwalifikowanych hospitalizacji z powodu HF</li> <li>Zmiana szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR)</li> </ul> <p><b>Inne predefiniowane punkty końcowe, nie uwzględnione w hierarchii testów statystycznych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF [składowa I-rzędowego punktu końcowego]</li> <li>Czas do zgonu z przyczyny CV [składowa I-rzędowego punktu końcowego]</li> <li>Pogorszenie czynności nerek – złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako czas do pierwszego wystąpienia (1) przewlekłej dializoterapii; (2) przeszczepu nerki; (3) trwałego zmniejszenia</li> </ul>		

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

**EMPEROR-Preserved (NCT03057951; publikacje: Anker 2021, Anker 2020, Anker 2019, Anker 2022, Böhm 2022, Butler 2022a, Ferreira 2022a, Filippatos 2022, Januzzi 2022, Packer 2021a, Packer 2021b, Pocock 2022, Butler 2022b, Ferreira 2022b, Packer 2021c i Packer 2020; doniesienia konferencyjne Butler 2022c i Yousef 2022)**

eGFR,  $\geq 40\%$ ; lub (4) trwałego spadku eGFR do wartości  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub do  $< 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; dializoterapię uważano za „przewlekłą” przy częstotliwości dializ  $\geq 2$  tygodniowo przez  $\geq 90$  dni; szacowana redukcja w GFR była uznawana za trwałą na podstawie  $\geq 2$  kolejnych pomiarów przeprowadzonych w okresie obserwacji w laboratorium centralnym, w odstępie  $\geq 30$  dni

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

**Inne punkty końcowe raportowane w zidentyfikowanych publikacjach:**

- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgodnie z kryteriami Hicksa
- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, z wyłączeniem śmierci o nieustalonej przyczynie (undetermined death) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca
- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, z wyłączeniem śmierci o nieustalonej przyczynie (undetermined death) lub pogorszenie niewydolności serca, które definiowano jako hospitalizację z powodu HF (kryteria Hicksa) lub pilna wizyta z powodu HF wymagające leczenia dożylnego
- Rozszerzony I-rzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako czas do intensyfikacji ambulatoryjnego leczenia diuretycznego, pilnej pomocy medycznej lub wizyty na SOR, które wymagają podania dożylnego leczenia diuretycznego, zgonu z przyczyny CV lub hospitalizacji z powodu HF
- Pogorszenie HF
- Zgon z przyczyny CV, z wyłączeniem śmierci o nieustalonej przyczynie (undetermined death)
- Zgon z przyczyny CV (poszczególne rodzaje)
- Zgon z przyczyny innej niż CV (poszczególne rodzaje)
- Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja bez względu na przyczynę
- Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z przyczyny CV
- Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja z powodu HF
- Czas do pierwszej hospitalizacji z przyczyny CV
- Czas do pierwszej hospitalizacji bez względu na przyczynę
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji bez względu na przyczynę
- Całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnego leków moczopędnych
- Całkowita liczba hospitalizacji wymagających podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+"
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) hospitalizacji z przyczyny CV
- Czas do pierwszej, zarejestrowanej przez badacza hospitalizacji z powodu HF
- Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+" lub interwencji mechanicznej lub chirurgicznej
- Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF wymagającej podania dożylnie wazopresorów lub leków inotropowych "+" lub interwencji mechanicznej
- Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF wymagającej leczenia na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej opieki medycznej

*EMPEROR-Preserved (NCT03057951; publikacje: Anker 2021, Anker 2020, Anker 2019, Anker 2022, Böhm 2022, Butler 2022a, Ferreira 2022a, Filippatos 2022, Januzzi 2022, Packer 2021a, Packer 2021b, Pocock 2022, Butler 2022b, Ferreira 2022b, Packer 2021c i Packer 2020; doniesienia konferencyjne Butler 2022c i Yousef 2022)*

- Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF, wymagających opieki na oddziale kardiologicznym lub oddziale intensywnej opieki medycznej
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF
- Czas trwania hospitalizacji związanej z HF
- Czas do pierwszej wizyty na izbie przyjęć lub SOR z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego
- Czas do pierwszej kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego
- Czas do zgonu CV, kwalifikowanej hospitalizacji z powodu HF lub wizyty na SOR lub izbie przyjęć z powodu pogorszenia HF wymagającego leczenia dożylnego
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) wizyt na izbie przyjęć lub SOR z powodu pogorszenia HF
- Czas do pierwszej wizyty w ramach badania, w trakcie której zgłoszono intensyfikację leczenia diuretykami
- Całkowita liczba (pierwszych i kolejnych) wizyt w ramach badania, w trakcie których zgłoszono okresową intensyfikację leczenia diuretykami
- Kwalifikowane hospitalizacje z powodu HF – pacjenci hospitalizowani 1-krotnie
- Kwalifikowane hospitalizacje z powodu HF – pacjenci hospitalizowani 2-krotnie
- Kwalifikowane hospitalizacje z powodu HF – pacjenci hospitalizowani 3-krotnie
- Liczba hospitalizacji (pierwsze i kolejne) wymagających wyłącznie podania leków mocznopędnych p.o. lub i.v.
- Liczba hospitalizacji (pierwsze i kolejne) wymagających zastosowania leków rozszerzających naczynia krwionośne
- Liczba hospitalizacji (pierwsze i kolejne) wymagających podania wazopresorów i.v. lub leków o działaniu inotropowo „+”
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu HF wymagającej leczenia i.v. – pacjenci, którzy wymagali wizyty na SOR lub izbie przyjęć 1-krotnie
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu HF wymagającej leczenia i.v. – pacjenci, którzy wymagali wizyty na SOR lub izbie przyjęć 2-krotnie
- Całkowita liczba (pierwsze i kolejne) wizyt na SOR lub izbie przyjęć z powodu HF wymagającej leczenia i.v. – pacjenci, którzy wymagali wizyty na SOR lub izbie przyjęć 3-krotnie
- Liczba pacjentów, u których zintensyfikowano leczenie diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Całkowita liczba wizyt w ramach badania, podczas których zgłoszono intensyfikację leczenia diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Liczba pacjentów, u których ograniczono leczenie diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Całkowita liczba wizyt w ramach badania, podczas których zgłoszono ograniczenie leczenia diuretykami względem poprzedniej wizyty w badaniu
- Nasilenie objawów niewydolności serca w klasie NYHA
- Pogorszenie czynności nerek – złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe zmniejszenie eGFR, o  $\geq 50\%$  lub do  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub do  $< 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> albo zgon z powodu schorzeń nerkowych
- Schyłkowa choroba nerek – składowa pogorszenia czynności nerek
- Głęboki lub trwały ubytek eGFR niespełniający kryteriów schyłkowej choroby nerek – składowa pogorszenia czynności nerek
- Jakość życia i objawy choroby:

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $> 40\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



**EMPEROR-Preserved (NCT03057951; publikacje: Anker 2021, Anker 2020, Anker 2019, Anker 2022, Böhm 2022, Butler 2022a, Ferreira 2022a, Filippatos 2022, Januzzi 2022, Packer 2021a, Packer 2021b, Pocock 2022, Butler 2022b, Ferreira 2022b, Packer 2021c i Packer 2020; doniesienia konferencyjne Butler 2022c i Yousef 2022)**

- Istotna klinicznie poprawa ( $\geq 5$ , 10 i 15 pkt) w KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS w 12, 32 i 52 tyg.
- Istotne klinicznie pogorszenie ( $\geq 5$  pkt) w KCCQ-CSS, KCCQ-TSS i KCCQ-OSS w 12, 32 i 52 tyg.
- Zmiana w KCCQ-CSS względem wartości wyjściowej w 12, 32 i 52 tyg.
- Zmiana w KCCQ-TSS względem wartości wyjściowej w 12, 32 i 52 tyg.
- Zmiana w KCCQ-OSS względem wartości wyjściowej w 12, 32 i 52 tyg.
- Zmiany w subdomenach KCCQ względem wartości wyjściowej w 12, 32 i 52 tyg.

**Inne surogatowe punkty końcowe raportowane w zidentyfikowanych publikacjach:**

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

**Interwencja i komparatory**

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

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

Chorzy stosowali standardową farmakoterapię chorób układu krążenia, obejmującą najczęściej leki moczopędne (86%) i beta-blokery (86%), a w dalszej kolejności – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi; 40%) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB; 39%) oraz antagonistów aldosteronu (MRA; 37%) i blokery kanału wapniowego (30%). Ponadto w próbie badania znaczącą część stanowili chorzy przyjmujący aspirynę (42%) lub inne leki przeciwplatekcyjne (16%), a także antykoagulanty (48%). Większość zakwalifikowanych chorych (69%) przyjmowała statyny.

**Populacja**

**Kryteria  
włączenia**

- Wiek  $\geq 18$  lat (w Japonii  $\geq 20$  lat)
- Mężczyźni i kobiety; w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – gotowość i możliwość stosowania skutecznej antykoncepcji
- Przewlekła niewydolność serca (HF) zdiagnozowana  $\geq 3$  miesięcy przed wizytą skryningową, w klasie II-IV NYHA w momencie oceny
- Przewlekła niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, zdefiniowana jako LVEF  $> 40\%$ , przy braku jakiegokolwiek wcześniejszego wyniku oceny LVEF  $\leq 40\%$  w stanie stabilnym
- Podwyższone stężenie NT-proBNP w ocenie centralnej:  $> 300$  pg/ml u chorych bez migotania przedsionków lub  $> 900$  pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków
- Obecność  $\geq 1$  dowodu HF spośród poniższych:
  - choroba strukturalna serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost mięśnia lewej komory serca) udokumentowana w badaniu echokardiograficznym podczas wizyty lub w 6-miesięcznym okresie poprzedzającym wizytę skryningową
  - udokumentowana hospitalizacja z powodu HF w 12-miesięcznym okresie poprzedzającym wizytę skryningową
- Stosowanie doustnych leków moczopędnych, jeżeli zostały pacjentowi zalecone zgodnie z miejscowymi wytycznymi i uznaniem badacza, w stabilnym schemacie dawkowania, utrzymanym przez  $\geq 1$  tydzień poprzedzający randomizację
- BMI  $< 45$  kg/m<sup>2</sup> podczas wizyty skryningowej

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $> 40\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



EMPEROR-Preserved (NCT03057951; publikacje: *Anker 2021, Anker 2020, Anker 2019, Anker 2022, Böhm 2022, Butler 2022a, Ferreira 2022a, Filippatos 2022, Januzzi 2022, Packer 2021a, Packer 2021b, Pocock 2022, Butler 2022b, Ferreira 2022b, Packer 2021c i Packer 2020; doniesienia konferencyjne Butler 2022c i Yousef 2022*)

#### Kryteria wykluczenia

- Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu
- Choroby układu sercowo-naczyniowego lub ich leczenie, które mogą zwiększać nieprzewidywalność lub modyfikować przebieg kliniczny, niezależnie od przewlekłej niewydolności serca:
  - zawał serca, CABG lub inna duża operacja kardiochirurgiczna, udar mózgu lub TIA w ciągu 90 dni poprzedzających wizytę skryningową
  - stan po transplantacji serca lub obecność na liście oczekujących na transplantację serca; wszczepione LVAD
  - kardiomiopatia wskutek chorób naciekowych, spichrzeniowych, dystrofii mięśniowych, odwracalnych przyczyn, przerostowa lub znane zaciskające zapalenie osierdzia
  - poważna wada zastawkowa serca, która w okresie badania mogłaby wymagać leczenia operacyjnego
  - ostra, zdekompensowana niewydolność serca wymagająca dożylnego leczenia diuretykami, lekami inotropowymi, rozszerzającymi naczynia lub wszczepienia LVAD w okresie tygodnia poprzedzającego skryning oraz w okresie skryningu do momentu randomizacji
  - wszczepienie ICD w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning
  - stosowanie CRT
- Nielezione lub niewystarczająco kontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego, które mogłyby modyfikować przebieg przewlekłej niewydolności serca lub tolerancję leków stosowanych w badaniu:
  - migotanie lub trzepotanie przedsionków serca ze spoczynkową częstością rytmu serca > 110 uderzeń/min w EKG wykonanym podczas wizyty skryningowej
  - SBP  $\geq$  180 mmHg podczas wizyty w dniu randomizacji; pacjenci z SBP 151-179 mmHg mogli być włączani do badania pod warunkiem przyjmowania  $\geq$  3 leków hipotensyjnych
  - objawowe niedociśnienie tętnicze i/lub SBP < 100 mmHg podczas wizyty skryningowej lub w dniu randomizacji
- Istotne medycznie choroby współistniejące, które mogłyby modyfikować przebieg kliniczny niezależnie od HF:
  - przewlekła choroba płuc wymagająca domowej tlenoterapii, doustnej terapii glikokortykosteroidami lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub inna istotna przewlekła choroba płuc lub pierwotne tętnicze nadciśnienie płucne
  - ostre lub przewlekłe choroby wątroby zdefiniowane jako stężenia ALT, AST lub ALP we krwi trzykrotnie przekraczające górną granicę normy podczas wizyty skryningowej
  - zaburzona czynność nerek zdefiniowana jako eGFR (obliczonego według wzoru CKD-EPI) < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub konieczność dializoterapii stwierdzona w czasie skryningu
  - stężenie hemoglobiny we krwi < 9 g/dl podczas wizyty skryningowej
  - duży zabieg operacyjny w ciągu 90 dni poprzedzających skryning lub zaplanowany duży zabieg operacyjny w okresie 90 dni po wizycie skryningowej
  - operacja lub choroba układu pokarmowego, które mogłyby zmodyfikować wchłanianie leku stosowanego w badaniu
  - obecność lub podejrzenie nowotworu złośliwego lub nowotwór złośliwy w ciągu 2 lat poprzedzających skryning, z wyłączeniem właściwie leczonego raka podstawnomórkowego skóry, raka *in situ* szyjki macicy i raka prostaty niskiego ryzyka (stężenie PSA we krwi < 10 ng/ml przed leczeniem,  $\leq$  6 punktów w skali Gleasona i stopień zaawansowania T1c lub T2a)
  - obecność jakiegokolwiek choroby innej niż HF z przewidywanym przeżyciem < 1 roku
- Stany, które mogą narażać bezpieczeństwo pacjentów podczas udziału w badaniu, ograniczać udział w badaniu lub zakłócać interpretację wyników:
  - stosowanie inhibitora SGLT2 lub terapii skojarzonej inhibitorami SGLT-1 i SGLT2 w ciągu 12 tygodni poprzedzających skryning lub randomizację (zaprzestanie stosowania wymienionych terapii w celu spełnienia kryteriów włączenia do badania nie było dozwolone)

EMPEROR-Preserved (NCT03057951; publikacje: Anker 2021, Anker 2020, Anker 2019, Anker 2022, Böhm 2022, Butler 2022a, Ferreira 2022a, Filippatos 2022, Januzzi 2022, Packer 2021a, Packer 2021b, Pocock 2022, Butler 2022b, Ferreira 2022b, Packer 2021c i Packer 2020; doniesienia konferencyjne Butler 2022c i Yousef 2022)

- znana alergia lub nadwrażliwość na jakikolwiek inhibitor SGLT2
- przebyta kwasica ketonowa
- konieczność lub wola stosowania leków zakazanych protokołem badania lub innych leków, które mogłyby narazić bezpieczeństwo pacjenta podczas udziału w badaniu
- obecny udział lub upłynięcie < 30 dni od zakończenia udziału w innym badaniu eksperymentalnym urządzenia medycznego lub leku, stosowanie jakiegokolwiek eksperymentalnej terapii innej, niż przewidzianej protokołem badania
- przewlekłe nadużywanie alkoholu lub narkotyków/leków lub jakikolwiek inny stan, który mógłby powodować niezdolność pacjenta do wypełniania wymogów badania lub ukończenia udziału w badaniu
- ciąża, karmienie piersią lub planowane zajście w ciążę w czasie trwania badania
- jakikolwiek inny stan kliniczny, który mógłby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w czasie trwania badania lub utrudniać przestrzeganie protokołu badania

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba kobiet (%)	Rasa biała, n (%)	Region – Europa, n (%)	Klasa II NYHA, n (%)	Średnia LVEF (SD)
EMPA+SoC	2997	71,8 (9,3)	1338 (44,6%)	2286 (76,3%)	1346 (44,9%)	2432 (81,1%)	54,3 (8,8)
Placebo+SoC	2991	71,9 (9,6)	1338 (44,7%)	2256 (75,4%)	1343 (44,9%)	2451 (81,9%)	54,3 (8,8)

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

Przepływ chorych	Skryning, n	Randomizacja, n (%)	Dostępny wynik obserwacji przeżycia, n (%)	Pacjenci utraceni z obserwacji, n (%)	Przedwczesne przerwanie leczenia, n (%)
EMPA+SoC	11583	2997 (100%)	2980 (99,4%)	24 (0,8%)	696 (23,2%)
Placebo+SoC		2991 (100%)	2972 (99,4%)	15 (0,5%)	699 (23,4%)

#### Główne wyniki

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

- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, liczba pacjentów (%): 415 (13,8%) vs 511 (17,1%), 6,9 vs 8,7 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,79 (95% CI: 0,69; 0,90), p < 0,001, NNT = 31 (95% CI: 20; 69)
- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, liczba pacjentów (%): 219 (7,3%) vs 244 (8,2%), 3,41 vs 3,81 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,91 (95% CI: 0,76; 1,09), p = 0,295
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (pierwsza), liczba pacjentów (%): 259 (8,6%) vs 352 (11,8%), 4,3 vs 6,0 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,83)
- Całkowita liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca, liczba hospitalizacji: 407 vs 541, HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,88), p = 0,0009
- Średnioroczna zmiana wartości eGFR, średnia [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok]: -1,25 vs -2,62, MD = 1,36 (95% CI: 1,06; 1,66), p < 0,001
- Pogorszenie czynności nerek, liczba pacjentów (%): 108 (3,6%) vs 112 (3,7%), 2,1 vs 2,2 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,95 (95% CI: 0,73; 1,24), p = 0,724
- Zmiana wartości KCCQ-CSS po 52 tygodniach, średnia [pkt.]: MD = 1,50 (95% CI: 0,64; 2,36), p = 0,0007
- Zgon bez względu na przyczynę lub hospitalizacja bez względu na przyczynę, liczba pacjentów (%): 1356 (45,2%) vs 1431 (47,8%), HR = 0,92 (95% CI: 0,85; 0,99), p = 0,025
- Zgon bez względu na przyczynę, liczba pacjentów (%): 422 (14,1%) vs 427 (14,3%), 6,6 vs 6,7 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 1,00 (95% CI: 0,87; 1,15)
- Nowe rozpoznanie cukrzycy u pacjentów wyjściowo ze stanem przedcukrzycowym, liczba pacjentów (%): 120/1001 (12,0%) vs 137/979 (14,0%), 6,1 vs 7,4 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,84 (95% CI: 0,65; 1,07)

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

*EMPEROR-Preserved (NCT03057951; publikacje: Anker 2021, Anker 2020, Anker 2019, Anker 2022, Böhm 2022, Butler 2022a, Ferreira 2022a, Filippatos 2022, Januzzi 2022, Packer 2021a, Packer 2021b, Pocock 2022, Butler 2022b, Ferreira 2022b, Packer 2021c i Packer 2020; doniesienia konferencyjne Butler 2022c i Yousef 2022)*

Dodatkowo wykonano szereg analiz w podgrupach dzielących pacjentów, których wyniki były zgodne z główną analizą.

#### **Analiza bezpieczeństwa: EMPA+SoC vs placebo+SoC (2996 vs 2989)**

- AEs ogółem: 2574 (85,9%) vs 2585 (86,5%)
- **Ciężkie AEs: 1436 (47,9%) vs 1543 (51,6%), RR = 0,93 (95% CI: 0,88; 0,98), p = 0,0043, NNT = 28 (95% CI: 17; 87)**
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 571 (19,1%) vs 551 (18,4%)
- **Hipotensja: 311 (10,4%) vs 257 (8,6%), RR = 1,21 (95% CI: 1,03; 1,41), p = 0,0189, NNH = 57 (95% CI: 31; 336)**
- Objawowa hipotensja: 197 (6,6%) vs 156 (5,2%), RR = 1,26 (95% CI: 1,03; 1,54), p = 0,0263, NNH = 74 (95% CI: 40; 613)
- Ostra niewydolność nerek: 363 (12,1%) vs 384 (12,8%)
- Kwasica ketonowa: 4 (0,1%) vs 5 (0,2%)
- **Uszkodzenie wątroby: 115 (3,8%) vs 155 (5,2%), RR = 0,74 (0,58; 0,94), p = 0,0124, NNT = 75 (95% CI: 42; 338)**
- Epizod hipoglikemii: 73 (2,4%) vs 78 (2,6%)
- Epizod hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą: 63 (2,1%) vs 66 (2,2%)
- Epizod hipoglikemii u pacjentów bez cukrzycy: 10 (0,3%) vs 12 (0,4%)
- **Zakażenie dróg moczowych: 297 (9,9%) vs 243 (8,1%), RR = 1,22 (95% CI: 1,04; 1,43), p = 0,0163, NNH = 57 (95% CI: 31; 301)**
- Powikłane zakażenie dróg moczowych: 57 (1,9%) vs 45 (1,5%)
- **Zakażenie narządów płciowych: 67 (2,2%) vs 22 (0,7%), RR = 3,04 (95% CI: 1,88; 4,90), p < 0,0001, NNH = 67 (95% CI: 48; 113)**
- Powikłane zakażenie narządów płciowych: 8 (0,3%) vs 8 (0,3%)
- Złamanie kości: 134 (4,5%) vs 126 (4,2%)
- Zdarzenia prowadzące do amputacji kończyny dolnej: 16 (0,5%) vs 23 (0,8%)
- **Hiperglikemia zgłaszana przez badacza lub rozpoczęcie terapii nowym lekiem wiążącym wapń: 195 (6,5%) vs 235 (7,9%), RR = 0,83 (95% CI: 0,69; 0,99), p = 0,0433, NNT = 74 (95% CI: 38; 2310)**

#### **Uwagi**

- analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT, a ocenę bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (mITT)
- w celu zachowania przejrzystości w niniejszej tabeli zamieszczono jedynie wyniki główne badania – pozostałe przedstawiono w głównej części raportu

## 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]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań – próba RCT, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań – dodatkowe dowody naukowe, opis badań wtórnych, badania w toku, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[Redacted]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań – próba RCT, wyszukiwanie konferencji, charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania RCT, wyniki skrótowe, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[Redacted]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL
[Redacted]	bieżące konsultacje statystycznie

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	19
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	19
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	19
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	20
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie domen uznanych za kluczowe)†.....	31
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania empagliflozyny w terapii chorych z przewlekłą niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFpEF).....	32
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>EMPEROR-Preserved</i> , EMPA+SoC vs placebo+SoC.....	46
Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> †.....	48
Tabela 9. Ocena jakości badania <i>EMPEROR-Preserved</i> w skali Jadad†.....	49
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> , EMPA+SoC vs placebo+SoC, przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> .....	49
Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów do badania <i>EMPEROR-Preserved</i> †.....	52
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną i grupę kontrolną†.....	54
Tabela 13. Przebieg badania i charakterystyka interwencji stosowanej w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	57
Tabela 14. Punkty końcowe raportowane w publikacjach z badania <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	59
Tabela 15. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Anker 2021).....	62
Tabela 16. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Anker 2021).....	64
Tabela 17. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) – dodatkowa analiza uwzględniająca zdarzenia po 4 tygodniu obserwacji oraz wyjściowe tętno spoczynkowe; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Böhm 2022a).....	72
Tabela 18. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (składowa pierwszorzędowego punktu końcowego) – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Ferreira 2022a, Filippatos 2022, Januzzi 2022, Butler 2022b i Butler 2022c, Butler 2022d oraz Butler 2022e).....	73
Tabela 19. Hospitalizacji z powodu niewydolności serca (składowa pierwszorzędowego punktu końcowego) – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Ferreira 2022a, Filippatos 2022, Januzzi 2022, Butler 2022b, Butler 2022c, Butler 2022d, Butler 2022d oraz Nicholls 2022).....	77
Tabela 20. Zdarzenia pogorszenia niewydolności serca; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Packer 2021a).....	80

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 21. Zdarzenia pogorszenia niewydolności serca – dodatkowe dane; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Packer 2021a). .....	84
Tabela 22. Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Packer 2021a, Butler 2022d, Butler 2022e, Wannier 2022). .....	85
Tabela 23. Średnia czasu trwania hospitalizacji związanej z HF; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Packer 2021a). .....	93
Tabela 24. Inne punkty końcowe, uwzględniające zgony i/lub hospitalizacje; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Packer 2021a). .....	93
Tabela 25. Całkowita liczba hospitalizacji z przyczyn CV – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Packer 2021a, Nicholls 2022). .....	95
Tabela 26. Zgon, bez względu na przyczynę; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Anker 2021). .....	99
Tabela 27. Zgony według przyczyn; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Anker 2021). .....	99
Tabela 28. Zgon bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Ferreira 2022a, Filippatos 2022 i Butler 2022c). .....	101
Tabela 29. Zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności serca w klasie NYHA; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Packer 2021a). .....	103
Tabela 30. Pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Anker 2021, Packer 2021c, Anker 2022). .....	104
Tabela 31. Pogorszenie czynności nerek – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Packer 2021c). .....	106
Tabela 32. Średnioroczna zmiana wartości eGFR (CKD-EPI); EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Anker 2021). .....	110
Tabela 33. Zmiana wartości eGFR – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Amerena 2022, Ferreira 2022a, Filippatos 2022, Januzzi 2022, Butler 2022c, Butler 2022d, Nicholls 2022 oraz Wannier 2022). .....	111
Tabela 34. Nowe rozpoznanie cukrzycy u chorego ze stanem przedcukrzycowym; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Anker 2021, Filippatos 2022). .....	115
Tabela 35. Jakość życia i objawy choroby – istotna klinicznie zmiana wyniku w KCCQ w okresie obserwacji wynoszącym 12, 32 i 52 tygodnie; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Butler 2022a). .....	116
Tabela 36. Jakość życia i objawy choroby – średnia zmiana wyniku w KCCQ w okresie obserwacji wynoszącym 12, 32 i 52 tygodni [pkt]; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Butler 2022a). .....	120
Tabela 37. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS – analiza w podgrupach; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Butler 2022b, Butler 2022c i Yousef 2022). .....	121
Tabela 38. Średnia zmiana wyniku w KCCQ w poszczególnych tygodniach; analiza w podgrupach ze względu na płeć; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Butler 2022c). .....	124

Tabela 39. Inne surogatowe punkty końcowe; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Anker 2021). .....	126
Tabela 40. Inne surogatowe punkty końcowe; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> , analiza w podgrupach (Butler 2022c, Nicholls 2022a). .....	127
Tabela 41. Zmiany w stosowaniu leków diuretycznych – analiza w podgrupach względem płci; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Butler 2022c). .....	131
Tabela 42. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Anker 2021). .....	132
Tabela 43. Działania niepożądane u pacjentów obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli ( <i>ChPL Jardiance 2022</i> ). .....	136
Tabela 44. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Jardiance. ....	142
Tabela 45. Badania w toku oceniające empagliflozynę w leczeniu pacjentów z HFpEF. ....	146
Tabela 46. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2. ....	162
Tabela 47. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2. ....	164
Tabela 48. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. ....	164
Tabela 49. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. ....	165
Tabela 50. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2. ....	166
Tabela 51. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2. ....	166
Tabela 52. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. ....	166
Tabela 53. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	167
Tabela 54. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017). ....	169
Tabela 55. Szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> przy użyciu narzędzia ROB 2. ....	180
Tabela 56. Jakość życia i objawy choroby – istotna klinicznie zmiana wyniku w KCCQ-CSS w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie w obrębie poszczególnych grup wiekowych; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Butler 2022a). ....	183
Tabela 57. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w zależności od podgrupy wiekowej (< 65 lat, 65-74 lat, 75-79 lat, ≥ 80 lat); badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Böhm 2022). ....	185
Tabela 58. Punkty oceny skuteczności – podział chorych na normoglikemię, stan przedcukrzycowy i cukrzycę; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> (Filippatos 2022). ....	189

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Tabela 59. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w zależności od występowania u nich cukrzycy lub jej braku; badanie <i>EMPEROR-Preserved (Filippatos 2022)</i> . .....	190
Tabela 60. Punkty oceny skuteczności – podział chorych ze względu na wyjściowe stężenie hs-cTnT; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved (Januzzi 2022)</i> .....	193
Tabela 61. Jakość życia i objawy choroby – średnia skorygowana ( <i>adjusted</i> ) zmiana wyniku w KCCQ-CSS w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie w obrębie poszczególnych wyjściowych stężeń NT-proBNP i hs-cTnT; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved (Januzzi 2022)</i> . .....	194
Tabela 62. Pełna ocena opracowań wtórnych, które zostały uwzględnione w analizie klinicznej, w skali AMSTAR 2. ....	196
Tabela 63. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	212
Tabela 64. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	212
Tabela 65. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	212
Tabela 66. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>EMPEROR-Preserved</i> . ....	213



## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	28
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>EMPEROR-Preserved</i> ; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> .....	51
Wykres 3. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach, część I; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	69
Wykres 4. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach, część II; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	70
Wykres 5. Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach, część III; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	71
Wykres 6. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (składowa pierwszorzędowego punktu końcowego) – analiza w podgrupach, część I; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	75
Wykres 7. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (składowa pierwszorzędowego punktu końcowego) – analiza w podgrupach, część II; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	76
Wykres 8. Hospitalizacja z powodu HF (składowa pierwszorzędowego punktu końcowego) – analiza w podgrupach, część I; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	79
Wykres 9. Hospitalizacja z powodu HF (składowa pierwszorzędowego punktu końcowego) – analiza w podgrupach, część II; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	80
Wykres 10. Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF – analiza w podgrupach, część I; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	90
Wykres 11. Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF – analiza w podgrupach, część II; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	91
Wykres 12. Całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF – analiza w podgrupach, część III; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	92
Wykres 13. Całkowita liczba hospitalizacji z przyczyn CV – analiza w podgrupach; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	98
Wykres 14. Zgon bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	102
Wykres 15. Pogorszenie czynności nerek – analiza w podgrupach; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	109
Wykres 16. Zmiana wartości eGFR – analiza w podgrupach, część I; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	113
Wykres 17. Zmiana wartości eGFR – analiza w podgrupach, część II; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	114
Wykres 18. Średnia zmiana wyniku w KCCQ-CSS – analiza w podgrupach; <i>EMPA+SoC vs placebo+SoC</i> ; badanie <i>EMPEROR-Preserved</i> .....	123

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

Wykres 19. Średnia zmiana wyniku w KCCQ w poszczególnych tygodniach; analiza w podgrupach ze względu na płeć; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved (Butler 2022c)</i> .....	125
Wykres 20. Inne surogatowe punkty końcowe (masa ciała, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, stężenie kwasu moczowego); analiza w podgrupach ze względu na płeć, część I; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved (Butler 2022c)</i> .....	129
Wykres 21. Inne surogatowe punkty końcowe (hematokryt); analiza w podgrupach ze względu na płeć, część II; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved (Butler 2022c)</i> .....	129
Wykres 22. Inne surogatowe punkty końcowe (stężenie NT-proBNP); analiza w podgrupach ze względu na płeć, część III; EMPA+SoC vs placebo+SoC; badanie <i>EMPEROR-Preserved (Butler 2022c)</i> .....	130

## Piśmiennictwo

- Abraham 2019** Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, Zeller C, Macese H, Peil B, Brun M, Ustyugova A, Jamal W, Salsali A, Lindenfeld J, Anker SD; EMPERIAL Investigators and National Coordinators. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):932-942.
- Abraham 2021** Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, Filippatos G, Gniot J, Fu M, Gullestad L, Howlett JG, Nicholls SJ, Redon J, Schenkenberger I, Silva-Cardoso J, Störk S, Krzysztof Wranicz J, Savarese G, Brueckmann M, Jamal W, Nordaby M, Peil B, Ritter I, Ustyugova A, Zeller C, Salsali A, Anker S. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2021; 42(6):700-710.
- AHA-ACC-HFSA 2022** Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 3;79(17):1757-1780. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.011.
- AKL Forxiga 2020** Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu niewydolności serca. Analiza kliniczna. Healthquest.pl, Warszawa 2020. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/324/AW/324\\_AW\\_OT.4330.21.2020\\_Forxiga\\_AKL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/AW/324_AW_OT.4330.21.2020_Forxiga_AKL.pdf)
- Ali 2022** Ali M U, Mancini G B J, Fitzpatrick-Lewis D, Lewis R, Jovkovic M, Zieroth S, O'Meara E, Connelly K A, Sherifali . The Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Cardiorenal Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology* 2022; 38(8):1201-1210
- Amerena 2022** Amerena J. Outcomes of Empagliflozin in Patients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: Insights From EMPEROR-Preserved. *Heart Lung and Circulation* 2022; 31:S93-S94.
- Anker 2019** Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, Kimura K, Zeller C, George J, Brueckmann M, Zannad F, Packer . Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10):1279-1287.
- Anker 2020** Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Seronde MF, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer . Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12):2383-2392.
- Anker 2021** Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer . Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16):1451-1461.

- Anker 2022** Anker SD, Siddiqi TJ, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Zeller C, Packer M, Butler . Outcomes with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction using DELIVER-like endpoint definitions. Eur J Heart Fail 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-2/>
- APD Jardiance 2022** Analiza Problemu Decyzyjnego: Jardiance (empagliflozyna) u dorosłych w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Aestimo, Kraków 2022
- AWA Forxiga 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Analiza weryfikacyjna. nr OT.4330.21.2020. Data ukończenia: 4 lutego 2021 r.
- Böhm 2022** Böhm M, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Abdin A, Mahfoud F, Brueckmann M, Gollop ND, Iwata T, Ponikowski P, Wanner C, Zannad F, Packer M, Anker S. Empagliflozin Improves Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age. J Am Coll Cardiol 2022; 80(1):1-18.
- Böhm 2022a** Böhm M, Butler J, Mahfoud F, Filippatos G, Ferreira J P, Pocock S J, Sławik J, Brueckmann M, Linetzky B, Schüler E, Wanner C, Zannad F, Packer M, Anker S . Heart failure outcomes according to heart rate and effects of empagliflozin in patients of the EMPEROR-Pre-served trial. European Journal of Heart Failure 2022
- Borovac 2022** Borovac JA, Kurir TT, Mustapic I, Kumric M, Bozic J, Glavas D, D'Amario . SGLT2 inhibitors and the risk of urinary tract infections in patients with heart failure: A pooled analysis examining safety endpoints. Kardiol Pol 2022; 80(2):202-204.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.
- Butler 2022a** Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, Pedro Ferreira J, Januzzi JL, Kaul S, Piña IL, Ponikowski P, Shah SJ, Senni M, Vedin O, Verma S, Peil B, Pocock SJ, Zannad F, Packer M, Anker S. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. Circulation 2022; 145(3):184-193.
- Butler 2022b** Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Anker S. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. Eur Heart J 2022; 43(5):416-426.
- Butler 2022c** Butler J, Filippatos G, Siddiqi T J, Ferreira J P, Brueckmann M, Bocchi E, Böhm M, Chopra V K, Giannetti N, Iwata T, Januzzi J L, Kaul S, Piña I L, Ponikowski P, Rauch-Kröhnert U, Shah S J, Senni M, Sumin M, Verma S, Zhang J, Pocock S J, Zannad F, Packer M, Anker S . Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Circulation 2022; 146(14):1046-1055
- Butler 2022d** Butler J. Effects of empagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction according to baseline diuretic use: results from the EMPEROR-Preserved trial. European Heart Journal. 2022;43(Supplement\_2):ehac544.982. doi:10.1093/eurheartj/ehac544.982

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Butler 2022e** Butler J, Green J B, Rosenstock J. Impact of empagliflozin on insulin use in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and type 2 diabetes: Subanalysis from EMPEROR-Preserved trial. *Diabetologia* 2022; 65:S285-S286.
- ChPL Jardiance 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance - empagliflozyna.  
Dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 października 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).  
Dostęp on-line: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- ESC-HFA 2021** McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Aug 27;ehab368. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- EudraVigilance 2022** EudraVigilance. European database of suspected adverse drug reaction reports.  
Dostęp on-line: <https://www.adrreports.eu/en/index.html>  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- FDA 2022a** FDA. Highlights of Prescribing Information. Jardiance (empagliflozin tablets).  
Dostęp on-line: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/204629s034lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204629s034lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- FDA 2022b** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).  
Dostęp online: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis>  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- Ferreira 2022a** Ferreira JP, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Schueler E, Steubl D, Zeller C, Januzzi JL, Pocock S, Packer M, Anker S. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(12):1129-1137.
- Ferreira 2022b** Ferreira JP, Zannad F, Butler J, Filipattos G, Ritter I, Schüler E, Kraus BJ, Pocock SJ, Anker SD, Packer . Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. *Eur Heart J* 2022.
- Filippatos 2022** Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Pernille Ofstad A, Pedro Ferreira J, Green JB, Rosenstock J, Schnaidt S, Brueckmann M, Pocock SJ, Packer M, Anker S. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation* 2022:101161CIRCULATIONAHA122059785.
- Fukuta 2022** Fukuta H, Hagiwara H, Kamiya T. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022 Aug 11;42:101103.
- Hicks 2014** Hicks, K. et al. "Standardized Definitions for Cardiovascular and Stroke Endpoint Events in Clinical Trials." (2014).

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Dostępne online pod adresem: [https://mdepinet.org/wp-content/uploads/S\\_1\\_6\\_Hicks.pdf](https://mdepinet.org/wp-content/uploads/S_1_6_Hicks.pdf)
- 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. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
- Hundertmark 2021** Hundertmark MJ, Agbaje OF, Coleman R, George JT, Grempler R, Holman RR, Lamlum H, Lee J, Milton JE, Niessen HG, Rider O, Rodgers CT, Valkovič L, Wicks E, Mahmud M, Neubauer . Design and rationale of the EMPA-VISION trial: investigating the metabolic effects of empagliflozin in patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2021; 8(4):2580-2590.
- 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.
- Januzzi 2022** Januzzi JL Jr, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Sattar N, Verma S, Vedin O, Iwata T, Brueckmann M, Packer M, Anker S. Prognostic Implications of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T in EMPEROR-Preserved. *JACC Heart Fail* 2022; 10(7):512-524.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Lippi 2020** Lippi G, Fabian Sanchis-Gomar. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Medical Journal*. 2020; 5: 15 doi: 10.21037/amj.2020.03.03.
- 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.
- Mone 2022** Mone P, Lombardi A, Gambardella J, Pansini A, Macina G, Morgante M, Frullone S, Santulli. Empagliflozin Improves Cognitive Impairment in Frail Older Adults With Type 2 Diabetes and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care* 2022; 45(5):1247-1251.
- 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
- Nassif 2021** Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang F, Lamba S, Bhatt K, Brush J, Civitello A, Gordon R, Jonsson O, Lampert B, Pelzel J, Kosiborod MN. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure: Results From the EM-BRACE-HF Trial. *Circulation* 2021;143(17):1673-1686.
- Nicholls 2022** Nicholls S. Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Preserved Ejection Fraction Irrespective of Blood Pressure – The EMPEROR-Preserved Trial. *Heart Lung and Circulation* 2022; 31:S81-S82.
- Nicholls 2022a** Nicholls S. Impact of Baseline Body Mass Index on Key Primary Outcome in the EMPEROR-Preserved Trial. *Heart Lung and Circulation* 2022; 31:S85-S86.
- Norre 2022** Norre T, Grimm D, Simonsen. Sacubitril/valsartan, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and vericiguat for congestive heart failure therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2022; 130(4):425-438.
- Packer 2020** Packer M, Butler J, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Zeller C, Brueckmann M, Jamal W, Pocock SJ, Anker S. Design of a prospective patient-level pooled analysis of two parallel trials of empagliflozin in patients with established heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12):2393-2398.

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Packer 2021a** Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Schnaidt S, Zeller C, Schnee JM, Anker S. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2021; 144(16):1284-1294.
- Packer 2021b** Packer M, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Zeller C, Hauske S, Anker S. Influence of endpoint definitions on the effect of empagliflozin on major renal outcomes in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(10):1798-1799.
- Packer 2021c** Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Wanner C, Anker SD; EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1531-1533.
- Packer 2021d** Packer M, Zannad F, Anker SD. Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: A Side-by-Side Examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved Trials. *Circulation.* 2021 Oct 12;144(15):1193-1195.
- Pocock 2022** Pocock SJ, Ferreira JP, Packer M, Zannad F, Filippatos G, Kondo T, McMurray JJV, Solomon SD, Januzzi JL, Iwata T, Salsali A, Butler J, Anker S. Biomarker-driven prognostic models in chronic heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2022.
- PRAC 2021a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 11-14 January 2021  
Dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-11-14-january-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-11-14-january-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- PRAC 2021b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 08-11 March 2021  
Dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-8-11-march-2021\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-8-11-march-2021_.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- PRAC 2021c** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 06-09 April 2021  
Dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-6-9-april-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-6-9-april-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- PRAC 2021d** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 27-30 September 2021  
Dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-27-30-september-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-27-30-september-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- PRAC 2021e** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 25-28 October 2021.  
Dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-25-28-october-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-25-28-october-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- PRAC 2021f** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 29 November-02 December 2021.

Jardiance (empagliflozyna)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



- Dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-november-02-december-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-november-02-december-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- PRAC 2022a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 07-10 February 2022  
Dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-7-10-february-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-7-10-february-2022_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- PRAC 2022b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 04-07 April 2022  
Dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-4-7-april-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-4-7-april-2022_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- PRAC 2022c** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 02-05 May 2022  
Dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-2-5-may-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-2-5-may-2022_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- PRAC 2022d** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 07-10 June 2022  
Dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-june-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-june-2022_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- PRAC 2022e** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 26-29 September 2022  
Dostęp on-line: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-26-29-september-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-26-29-september-2022_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.
- 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>
- Singh 2022** Singh A, Agarwal A, Wafford QE, Shah SJ, Huffman M, Khan . Efficacy and safety of diuretics in heart failure with preserved ejection fraction: A scoping review. *Heart* 2022; 108(8):593-605.
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Surdacki 2019** Surdacki A, Kruszelnicka O, Dubiel J, Bednarek J, Bednarz B, Budaj A, Sadowski J, Wierzbicki K, Przybyłowski P, Milaniak I, Bochenek M. Niewydolność serca. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika 2019. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.*
- URPL 2015** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami transportera SGLT2. Jardiance

Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA



(empagliflozyna), Synjardy (empagliflozyna/metformina), Forxiga (dapagliflozyna), Xigduo (dapagliflozyna/metformina), Invokana (kanagliflozyna), Vokanamet (kanagliflozyna/metformina). Data opublikowania komunikatu: 09.07.2015 r.

Dostęp on-line: [https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat\\_inhibitory\\_SGLT2.pdf](https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_inhibitory_SGLT2.pdf)

Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.

#### **URPL 2016a**

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Uzupełnione zalecenia dotyczące ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami SGLT2. Forxiga (dapagliflozyna), Xigduo (dapagliflozyna/metformina), Jardiance (empagliflozyna), Synjardy (empagliflozyna/metformina), Invokana (kanagliflozyna), Vokanamet (kanagliflozyna/metformina). Data opublikowania komunikatu: 10.03.2016

Dostęp on-line: [https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat\\_inhibitory\\_SGLT2\\_0.pdf](https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_inhibitory_SGLT2_0.pdf)

Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.

#### **URPL 2016b**

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Informacja z dnia 23.03.2016 r. w sprawie zaleceń EMA mających na celu zminimalizowanie ryzyka kwasicy ketonowej w trakcie stosowania inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy.

Dostęp on-line: <https://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: 19 października 2022 r.

#### **URPL 2019**

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. Sodium-GLucose Cotransporter 2, SGLT2) – ryzyko zgorzeli Fourniera (martwicze zapalenie powięzi krocza). Data opublikowania komunikatu: 21.01.2019

Dostęp on-line: [https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC\\_SGLT2i\\_0055.2018.pdf](https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC_SGLT2i_0055.2018.pdf)

Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.

#### **Vaduganathan 2022**

Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):757-767.

doi: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5

#### **VigiAccess 2022**

VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.

Dostęp on-line: <http://www.vigiaccess.org/>

Data ostatniego dostępu: 19 października 2022 r.

#### **Wanner 2022**

Wanner C, Baier J. EMPEROR-Preserved: Empagliflozin and Outcomes in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17:S33.

Dostęp on-line:

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0042-1746299>

#### **Yang 2022**

Yang D, Zhang Y, Yan J, Liu M, An F. SGLT-2 inhibitors on prognosis and health-related quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Sep 8;9:942125.

#### **Jardiance (empagliflozyna)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF > 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA

- Younes 2022** Younes A M, Salem M, Maraey A, Nomigolzar S, Sewell K, Khalil M, Elzanaty A, Saeyeldin A, Dar M. Safety outcomes of SGLT2i in the heart failure trials: A systematic review and Meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 2022; 366:51-56.
- Yousef 2022** Yousef Z. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction  $\geq 50\%$ : results from the EMPEROR-PRESERVED CLINICAL trial. *Heart* 2022; 108:A79-A80.
- Zhao 2022** Zhao L, Guo W, Huang W, Wang L, Huang . Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 187.