

Entresto<sup>®</sup> (Sakubitryl/walsartan)  
w leczeniu dorosłych pacjentów  
w objawowej, przewlekłej  
niewydolności serca ze zmniejszoną  
frakcją wyrzutową

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, marzec 2023

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Konsultacje**

Tomasz Macioch  
Maciej Niewada

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa, Polska

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	8
<b>1 Cel pracy .....</b>	<b>11</b>
<b>2 Metodyka.....</b>	<b>12</b>
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych.....	12
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	12
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	14
2.4 Ocena jakości informacji.....	15
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	16
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	16
<b>3 Wyniki przeglądu systematycznego.....</b>	<b>17</b>
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych .	17
3.1.1 Opracowania pierwotne.....	17
3.1.2 Badania efektywności praktycznej .....	18
3.1.3 Opracowania wtórne .....	21
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych .....	23
3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy .....	24
3.3.1 Badanie PARADIGM-HF .....	24
3.3.2 Optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI .....	25
3.4 Ocena jakości informacji.....	28
3.4.1 Badanie PARADIGM-HF .....	28
3.4.2 Optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI .....	29
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	30
<b>4 Analiza wyników badania PARADIGM-HF .....</b>	<b>32</b>
4.1 Skuteczność leczenia .....	32
4.1.1 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca .....	32
4.1.2 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych .....	33
4.1.3 Zgon z jakiegokolwiek przyczyny .....	33
4.1.4 Złożony wyniki nerkowy.....	33
4.1.5 Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca .....	34
4.2 Jakość życia .....	35
4.2.1 Średnia zmiana wyniku KCCQ-CSS w 8. miesiącu .....	35
4.3 Profil bezpieczeństwa .....	35
4.3.1 Zdarzenia niepożądane .....	35
<b>5 Analiza wyników badań pierwotnych (optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI) .....</b>	<b>45</b>

5.1	Skuteczność leczenia .....	45
5.1.1	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca .....	46
5.1.2	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych .....	47
5.1.3	Hospitalizacja/wizyta z powodu niewydolności serca .....	48
5.1.4	Nawracająca hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych .....	48
5.1.5	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny .....	49
5.1.6	Złożony wyniki nerkowy .....	50
5.1.7	Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca .....	51
5.1.8	Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca dożylnych leków inotropowych lub wazopresyjnych lub mechanicznego wspomaganie krążenia lub interwencji chirurgicznej .....	52
5.1.9	Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca przyjęcia na oddział kardiologiczny lub oddział intensywnej terapii .....	52
5.1.10	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub nagłej lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca .....	53
5.1.11	Dynamika zmiany wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) .....	53
5.1.12	Zmiany parametrów życiowych i biomarkerów .....	53
5.2	Jakość życia .....	56
5.2.1	Wzrost wyniku w KCCQ-TSS $\geq 5$ w 8. miesiącu .....	56
5.2.2	Redukcja wyniku w KCCQ-TSS $\geq 5$ w 8. miesiącu .....	56
5.2.3	Średnia zmiana wyniku KCCQ-TSS w 8. miesiącu .....	57
5.3	Profil bezpieczeństwa .....	57
5.3.1	Zdarzenia niepożądane .....	58
<b>6</b>	<b>Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa .....</b>	<b>62</b>
6.1.1	European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports .....	62
6.1.2	VigiAccess .....	63
<b>7</b>	<b>Analiza wyników efektywności praktycznej .....</b>	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia .....</b>	<b>66</b>
8.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....	66
8.2	Zidentyfikowane ograniczenia .....	69
8.2.1	Ograniczenia analizy .....	69
8.2.2	Ograniczenia dostępnych danych .....	69
8.3	Wyniki innych analiz .....	70
8.4	Siła dowodów .....	72
<b>9</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>76</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych .....</b>		<b>77</b>
Identyfikacja opracowań pierwotnych, wtórnych i badań efektywności praktycznej .....		77
<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania .....</b>		<b>80</b>
Badania pierwotne .....		80

Opracowania wtórne.....	81
<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania .....</b>	<b>82</b>
Badania pierwotne .....	82
Badania efektywności praktycznej .....	85
Opracowania wtórne.....	86
<b>Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych .....</b>	<b>89</b>
clinicaltrials.gov.....	89
clinicaltrialsregister.eu .....	89
<b>Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>	<b>90</b>
<b>Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>	<b>94</b>
<b>Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania .....</b>	<b>95</b>
<b>Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania .....</b>	<b>96</b>
<b>Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań .....</b>	<b>99</b>
<b>Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego .....</b>	<b>100</b>
Badanie PARADIGM-HF.....	100
Optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI ..	101
<b>Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2 .....</b>	<b>103</b>
<b>Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych .....</b>	<b>107</b>
<b>Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....</b>	<b>108</b>
<b>Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych (badanie PARADIGM-HF) .....</b>	<b>116</b>
Skuteczność leczenia .....	116
Jakość życia.....	117
Profil bezpieczeństwa .....	118
<b>Aneks 15. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych (optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI) .....</b>	<b>125</b>
Skuteczność leczenia .....	125
Jakość życia.....	133
Profil bezpieczeństwa .....	133
<b>Spis rysunków.....</b>	<b>137</b>
<b>Spis tabel .....</b>	<b>139</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>144</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

ACEI	Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i> )
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i> )
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagonista receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin-receptor blocker</i> )
ARNI	Inhibitor receptora angiotensyny-neprylizyny (ang. <i>angiotensin receptor-nephriylisin inhibitor</i> )
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	Walijska agencja HTA (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> )
b.d.	Brak danych
BNP	Peptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>B-type natriuretic peptide</i> )
CADTH	Kandadyjska agencja HTA (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
eGFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Niemiecka agencja HTA (ang. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> )
GMMMG	Greater Manchester Medicines Management Group
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Francuska agencja HTA (ang. <i>Haute Autorite de Sante</i> )
HF	Niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i> )
HFrEF	Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i> )
HR	Ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (ang. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )
ITT	Populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
KCCQ	Kwestionariusz oceny kardiomiopatii Kansas City (ang. <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ</i> )
KCCQ-CSS	Kwestionariusz oceny kardiomiopatii Kansas City (ang. <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ</i> ) - sumaryczny wynik kliniczny (CSS, ang. <i>clinical summary score</i> )
KCCQ-OSS	Kwestionariusz oceny kardiomiopatii Kansas City (ang. <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ</i> ) - ogólny wynik podsumowujący (OSS, ang. <i>overall summary score</i> )

KCCQ-TSS	Kwestionariusz oceny kardiomiopatii Kansas City (ang. <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> , KCCQ) - całkowity wynik objawów (TSS, ang. <i>total symptom score</i> )
MedDRA	Międzynarodowy słownik terminologii medycznej (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	Nie dotyczy
n.r.	Nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA (ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> )
NEP	Neprylizyna (ang. <i>Nepriylisin</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (ang. <i>National Institute for health and Care Excellence</i> )
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNTB	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> )
NNTH	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> )
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
NT-proBNP	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i> )
NYHA	New York Heart Association
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	Odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i> )
OS	Przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p	istotność statystyczna
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i> )
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
RAAS	Układ renina-angiotensyna-aldosteron
RAASi	Inhibitory układu renina-angiotensyna (ang. <i>renin-angiotensin inhibitors</i> )
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk management plan</i> )
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Event</i> )
SBP	Ciśnienie skurczowe (ang. <i>systolic blood pressure</i> )
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SGLT2i	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. <i>inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2</i> )
SMC	Szkocka agencja HTA (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
SR	Przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i> )

TGA

Therapeutic Goods Administration



# Streszczenie

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem (Entresto®) w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych i skali Newcastle-Ottawa dla badań bez randomizacji. O ile było to możliwe dane poddano syntezie ilościowej. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

## Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem 4 prace pełnotekstowe (opisujące 2 kontrolowane badania kliniczne, tj. DAPA-HF i EMPEROR-Reduced oraz 2 analizy post-hoc do niniejszych prób klinicznych, tj. publikacje Solomon 2020 oraz Packer 2021), w których zidentyfikowano dane pozwalające na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji w warunkach stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego (OMT) u pacjentów z HFrEF. Do analizy włączono jedno opracowanie wtórne (Huang 2023). Nie zidentyfikowano prac pełnotekstowych opisujących badania efektywności praktycznej. Do analizy włączono również badanie rejestracyjne porównujące sakubitryl/walsartan z enalaprylem, tj badanie PARADIGM-HF. Badanie to włączono ze względu na brak dostępnych badań dotyczących stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem (ARNI) porównanego z optymalnym leczeniem farmakologicznym z ACEi (bez ARNI). Włączone dodatkowo do analizy badanie PARADIGM-HF dotyczy stosowania leczenia farmakologicznego, które nie jest zgodne z aktualnie obowiązującą definicją optymalnego leczenia zgodną z wytycznymi ESC 2021 oraz PTK 2021 (brak SGLT2i w OMT). Brak uwzględnienia SGLT2i w OMT w badaniu PARADIGM-HF wynika z faktu, że badanie pochodzi z 2014 roku i odnosi się do obowiązującego na tamten czas leczenia optymalnego (nieuwzględniającego wówczas SGLT2i). W analizie oprócz porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI względem optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI przeprowadzono zatem dodatkowo porównanie leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem względem leczenia farmakologicznego z ACEi. Przeprowadzone porównania miały na celu wykazanie niezależnego efektu związanego z zastosowaniem SGLT2i oraz ARNI, a co za tym tezy, że korzyści kliniczne z zastosowania ARNI, udowodnione w badaniu PARADIGM-HF, będą również widoczne przy zastosowaniu optymalnego leczenia z zastosowaniem SGLT2i.

### Badanie PARADIGM-HF

W ramach analizy wyników skuteczności leczenia z badania PARADIGM-HF, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej enalapril dla następujących punktów końcowych:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca HR=0,80 (95%CI: 0,73-0,87);
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych HR=0,80 (95%CI: 0,71-0,89);
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny HR=0,84 (95%CI: 0,76-0,93);

- pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca HR=0,79 (95%CI: 0,71-0,89);
- średnia zmiana wyniku KCCQ-CSS w 8. miesiącu (MD = 1,64 (0,642; 2,637), p = 0,001).

Jednocześnie, w przypadku złożonego wyniku nerkowego odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Analiza bezpieczeństwa wykazwała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej enalapril w ramach następujących poważnych zdarzeń niepożądanych:

- co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane [OR = 0,83 (0,76; 0,91), p < 0,001; RD = -0,05 (-0,07; -0,02), p < 0,001];
- zgon sercowy [OR = 0,75 (0,56; 0,99), p = 0,042; RD = -0,01 (-0,01; 0,00), p = 0,042];
- ostra niewydolność serca [OR = 0,72 (0,52; 0,99), p = 0,043; RD = -0,01 (-0,01; 0,00), p = 0,042];
- omdlenia [OR = 0,63 (0,43; 0,93), p = 0,019; RD = -0,01 (-0,01; 0,00), p = 0,018];
- zatrzymanie akcji serca [OR = 0,54 (0,34; 0,84), p = 0,006; RD = -0,01 (-0,01; 0,00), p = 0,005].

W zakresie pozostałych porównań dla poważnych zdarzeń niepożądanych odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W zakresie zdarzeń niepożądanych niezależnie od ich stopnia nasilenia odnotowano przewagę na korzyść grupy stosującej sakubitryl/walsartan w przypadku 12 spośród 55 analizowanych punktów końcowych, zaś przewagę na korzyść grupy stosującej enalapril odnotowano w przypadku 5 punktów końcowych. W zakresie pozostałych porównań dla zdarzeń niepożądanych odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

#### **Optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI**

W ramach metaanalizy wyników skuteczności leczenia ze zidentyfikowanych analiz post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI w porównaniu do grupy stosującej optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI dla następujących punktów końcowych:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych [OR = 0,61 (0,43; 0,86), p = 0,005; RD = -0,04 (-0,06; -0,02), p = 0,001];
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny [OR = 0,69 (0,52; 0,93), p = 0,014; RD = -0,04 (-0,06; -0,01), p = 0,006].

W przypadku pozostałych metaanalizowanych punktów w ramach skuteczności leczenia odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W przypadku punktów końcowych dostępnych tylko dla jednej z analiz post-hoc odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących empagliflozynę + sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej empagliflozynę bez sakubitrylu/walsartanu dla następujących punktów końcowych:

- pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca dożylnych leków inotropowych lub wazopresyjnych lub mechanicznego wspomaganie krążenia lub interwencji chirurgicznej [OR = 0,59 (0,34; 1,00), p = 0,052; RD = -0,03 (-0,06; 0,00), p = 0,023];
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub nagłej lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca [OR = 0,67 (0,48; 0,92), p = 0,014; RD = -0,06 (-0,10; -0,02), p = 0,007].

W zakresie zmiany parametrów życiowych i biomarkerów w przypadku części parametrów odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami. Należy jednakże podkreślić, że odnotowane średnie różnice są na poziomie błędów laboratoryjnych i nie cechuje ich znaczenie kliniczne. W przypadku

pozostałych analizowanych punktów w ramach skuteczności leczenia odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W ramach metaanalizy wyników z zakresu bezpieczeństwa odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI w porównaniu do grupy stosującej optymalne leczenie bez ARNI dla hipowolemii [OR = 1,63 (1,25; 2,13), p <0,001; RD = 0,05 (0,02; 0,08), p = 0,002]. W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z nerkami odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W przypadku punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa dostępnych tylko dla jednej z analiz post-hoc odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących floszyny bez sakubitrylu/walsartanu w porównaniu do grupy stosującej floszyny + sakubitryl/walsartan dla następujących punktów końcowych:

- poważne zdarzenia niepożądane [OR = 6,68 (5,08; 8,80), p <0,001; RD = 0,32 (0,26; 0,37), p <0,001];
- niedociśnienie [OR = 1,66 (1,18; 2,35), p = 0,004; RD = 0,05 (0,01; 0,09), p = 0,009];
- objawowe niedociśnienie [OR = 1,84 (1,19; 2,86), p = 0,007; RD = 0,04 (0,01; 0,07), p = 0,019];

W zakresie pozostałych porównań dla zdarzeń niepożądanych odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

## Wnioski

Wyniki porównania sakubitrylu/walsartanu z enalaprem na podstawie danych z badania PARADIGM-HF wykazały wyższość wnioskowanej terapii w przypadku wszystkich analizowanych klinicznie istotnych punktów końcowych z zakresu skuteczności leczenia. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa wykazały przewagę w zakresie występowania zarówno poważnych zdarzeń niepożądanych jak i zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia.

Ze względu na fakt, iż zidentyfikowane badanie PARADIGM-HF dotyczy stosowania leczenia farmakologicznego, które nie jest zgodne z aktualnie obowiązującą definicją optymalnego leczenia (brak stosowania SGLT2i, w analizie przedstawiono dodatkowo wyniki porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI. Wyniki dla uwzględnionego w niniejszej analizie porównania optymalnego leczenia farmakologicznego (tj. uwzględniającego SGLT2i) z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI, pochodzą z analiz post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced) i wskazują na niezależność efektu związanego z zastosowaniem ARNI od faktu stosowania SGLT2i. W zakresie analizy skuteczności wykazano przewagę na korzyść grupy pacjentów stosujących optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI w porównaniu do grupy stosującej optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI w zakresie kluczowych dla analizy, istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

W kontekście powyższych wyników zastosowanie optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Przeprowadzone porównanie wykazało, że korzystny efekt kliniczny związany z zastosowaniem ARNI jest niezależny od korzystnego efektu związanego ze stosowaniem SGLT2i.

# 1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem (Entresto®) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Entresto].

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
Interwencja (I)	Optymalne leczenie farmakologiczne z sakubitrylem/walsartanem (Entresto®)
Komparator (C)	Optymalne leczenie farmakologiczne z ACEi
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca;</li><li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li><li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li><li>• złożony wyniki nerkowy;</li><li>• pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca.</li></ul> <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane.</li></ul> <p>W zakresie jakości życia:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Wynik w KCCQ-TSS.</li></ul>
Typ badań (S)	<p>Opracowania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku – badania obserwacyjne.</li></ul> <p>Opracowania wtórne:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.</li></ul> <p>Badania efektywności praktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li></ul>

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 22.02.2023 r.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

**Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Optymalne leczenie farmakologiczne z sakubitrylem/ walsartanem	Leczenie inne niż optymalne leczenie farmakologiczne z sakubitrylem/ walsartanem
Komparatory	Optymalne leczenie farmakologiczne z ACEi	Leczenie inne niż optymalne leczenie farmakologiczne z ACEi
Punkty końcowe	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca;</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• złożony wyniki nerkowy;</li> <li>• pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca.</li> </ul> <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul> <p>W zakresie jakości życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik w KCCQ.</li> </ul>	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	<p>Badania randomizowane z grupą kontrolną.</p> <p>Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych).</p> <p>Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.</p>	<p>Opisy przypadków.</p> <p>Odpowiedzi/komentarze na badania.</p> <p>Badania pogładowe.</p> <p>Badania retrospektywne.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>

**Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne;</li> <li>• retrospektywne;</li> <li>• obserwacyjne;</li> <li>• bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).</li> </ul>	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

## 2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (A.W.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano

w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych<sup>\*</sup>. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

## 2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,<sup>†</sup>
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

---

<sup>\*</sup> <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

<sup>†</sup> Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.



## 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągle przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 365.

## 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH (w przypadku wyższej częstości zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji w porównaniu z komparatorem) lub NNTB (w przypadku niższej częstości zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji w porównaniu z komparatorem). Liczbę NNTH/NNTB obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*). Dane ciągle przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 365.

## 3 Wyniki przeglądu systematycznego

### 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

#### 3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 536 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 26 pełnych tekstów zostało poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 4 prace, które opisywały 2 analizy post-hoc (Solomon 2020 oraz Packer 2021) 2 badań RCT, 1 główną publikację RCT (DAPA-HF) oraz 1 pracę dołączoną po referancjach, która jest główną publikacją do badania EMPEROR-Reduced.

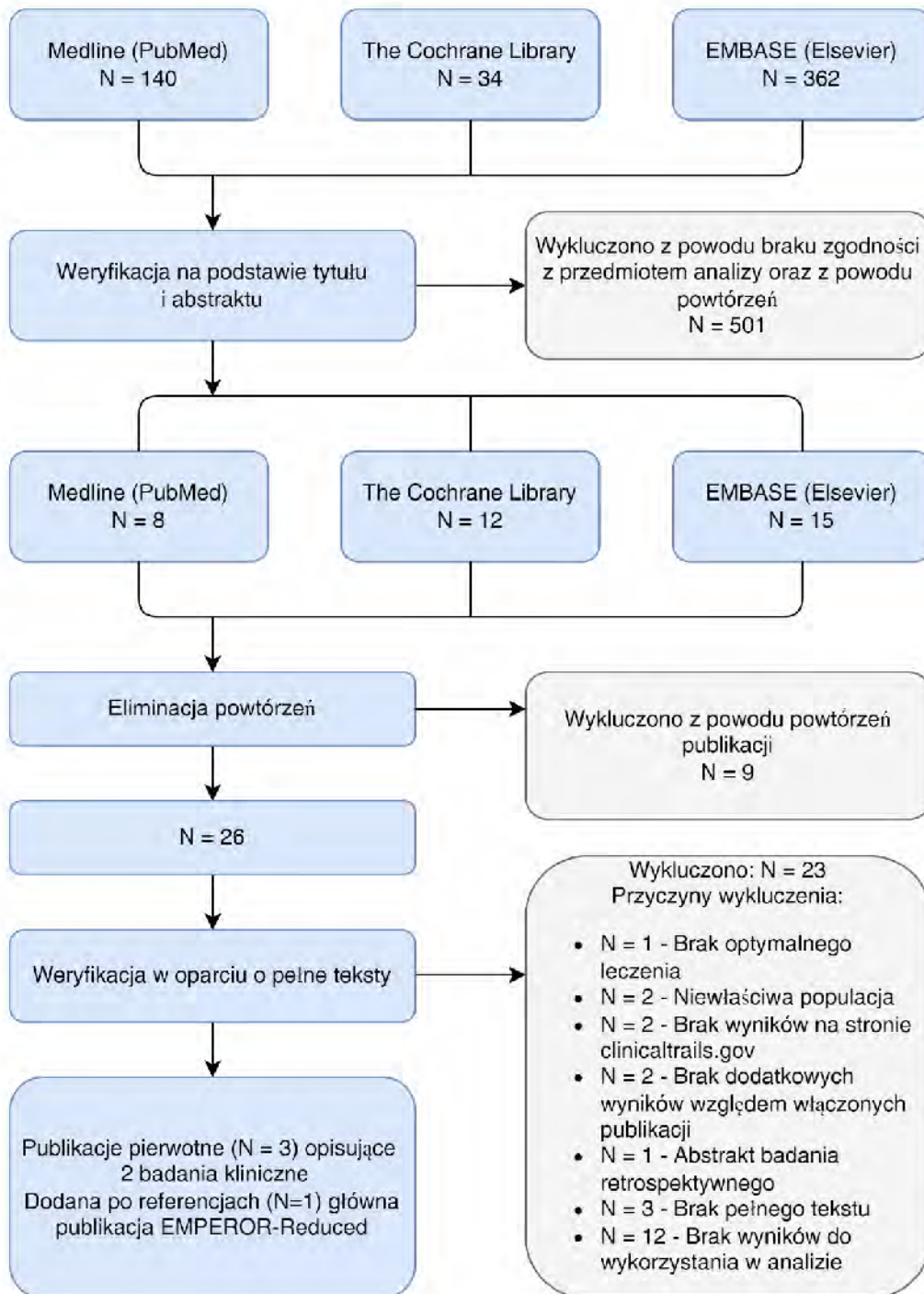
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem włączono następujące publikacje:

- Solomon 2020 (analiza post-hoc badania DAPA-HF);
- McMurray 2019 (główna publikacja badania DAPA-HF);
- Packer 2021 (analiza post-hoc badania EMPEROR-Reduced);
- Packer 2020 (główna publikacja badania EMPEROR-Reduced).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) dla porównania SGLT2i+ ARNI vs SGLT2i bez ARNI –diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.1.2 Badania efektywności praktycznej

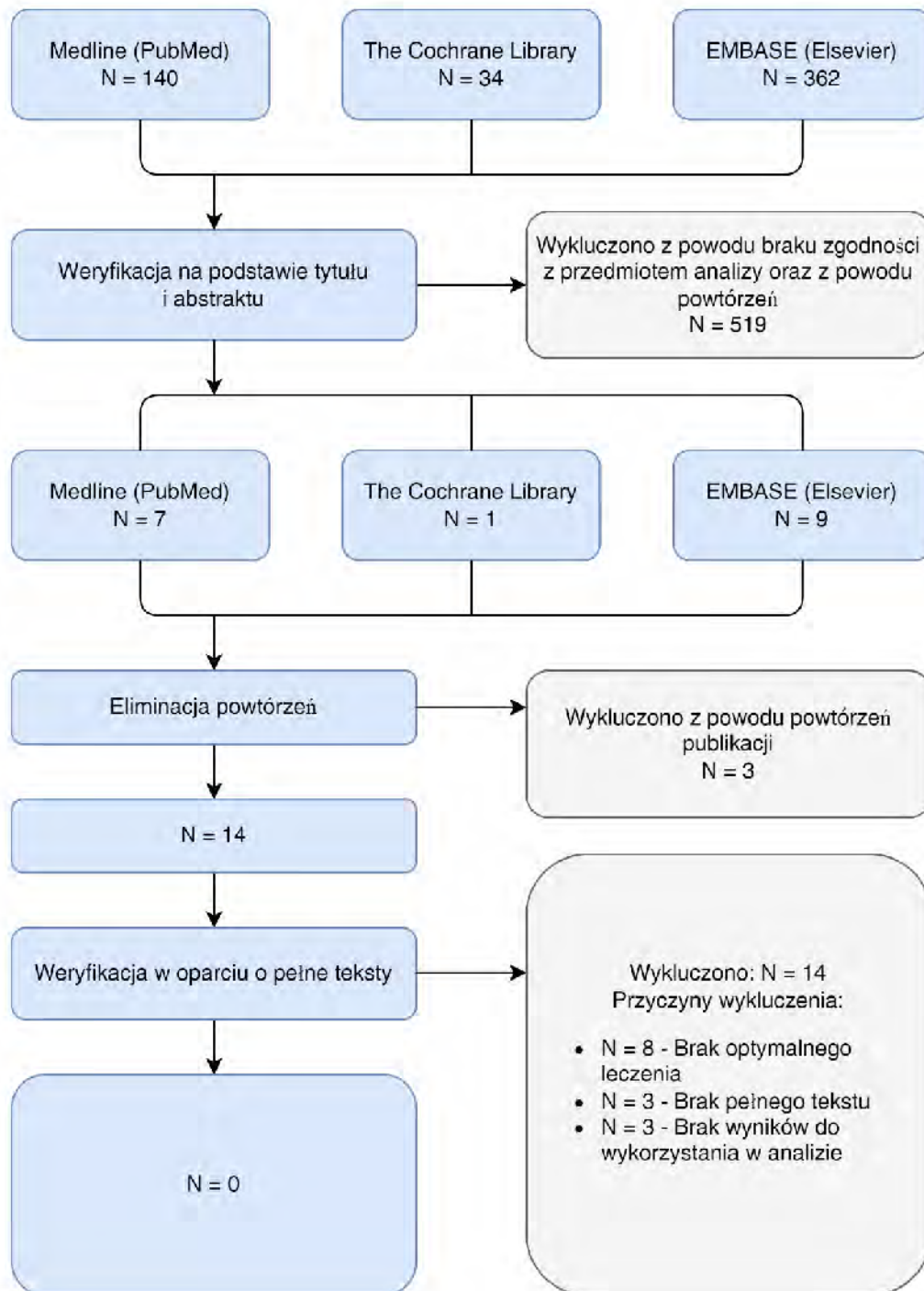
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 536 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 14 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) dla porównania SGLT2i+ ARNI vs SGLT2i bez ARNI – diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria przedstawione w rozdziale 2.2, w toku przeszukiwań baz danych 536 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 36 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 1 pracę, które opisywała 2 randomizowane badania kontrolne i 2 badania kohortowe, dotyczące zastosowania optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem w analizowanej populacji.

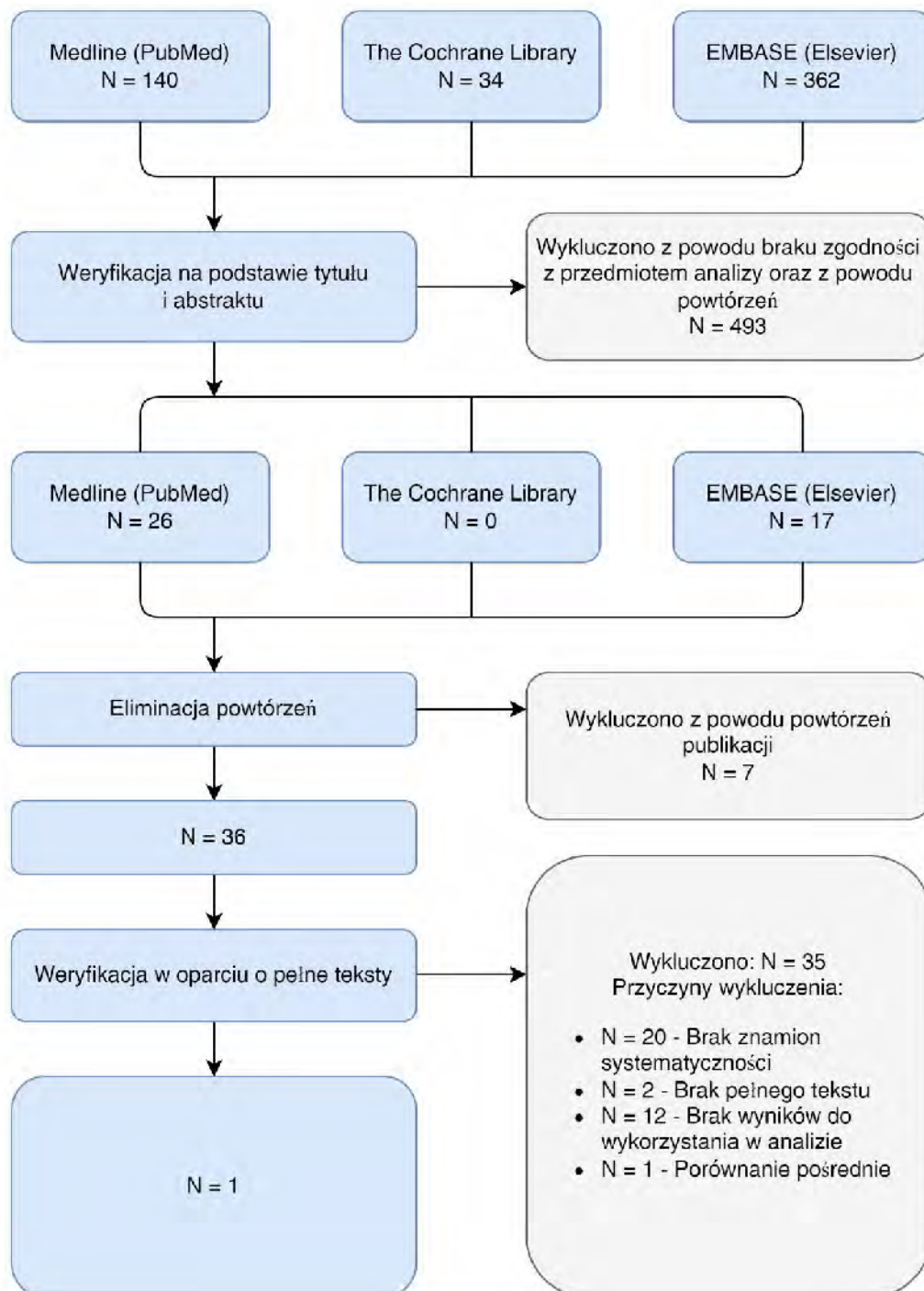
Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Huang 2023.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) dla porównania SGLT2i+ ARNI vs SGLT2i bez ARNI – diagram PRISMA [Moher 2009].



## 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne, w którym analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo sakubitryl/walsartan w leczeniu niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 5.

**Tab. 5. Opracowania wtórne (optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI).**

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Huang 2023	Bieżące prace były wspierane przez 2021 Zhejiang Pharmaceutical Association Hospital Pharmacy Special Science Funding Project (nr 2021ZY41), NINGBO Medical & Health Leading Academic Discipline Project (nr 2022-F06, H.Z.), projekt funduszu badań naukowych tradycyjnej medycyny chińskiej prowincji Zhejiang (nr 2021ZB263). Nie ma konfliktów interesów.	<b>Cel</b> Zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitora receptora angiotensyny-neprylizyny (ARNI) w skojarzeniu z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT2) w porównaniu z monoterapią ARNI lub monoterapią inhibitorami SGLT2 u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF). <b>Przeszukane bazy</b> Medline, Embase, and Cochrane Library <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> Od początku do 25 listopada 2021.	<b>Populacja</b> Pacjenci z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową <b>Interwencja</b> ARNI w połączeniu z inhibitorami SGLT2 <b>Komparator</b> Samo ARNI lub <u>same inhibitor SGLT2</u> <b>Metodyka</b> Do przeglądu włączano dwa RCT, do których włączono łącznie 1235 pacjentów, oraz dwa badania kohortowe, które obejmowały łącznie 751 pacjentów.	<b>Włączone badania</b> Solomon 2020 DAPA-HF; Packer 2021 EMPEROR-Reduced; Hsiao 2021 (pacjenci z cukrzycą typu 2; badanie kohortowe); Karabulut 2021 (badanie kohortowe) <b>Wyniki i wnioski<sup>‡</sup></b> Analizowano ryzyko dla złożonego punktu końcowego obejmującego pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy dla monoterapii inhibitorami SGLT2 oraz ARNI w skojarzeniu z inhibitorami SGLT2. Analiza wykazała, że w porównaniu z monoterapią inhibitorami SGLT2, terapia skojarzona wiązała się ze zbliżonym ryzykiem złożonego wyniku pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [RR = 0,86, 95% CI (0,63-1,17), Z = 0,98, P = 0,33]. Terapia skojarzona istotnie zmniejszyła ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [RR = 0,64, 95% CI (0,46-0,87), Z = 2,79, P = 0,005]. Ponadto ryzyko zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny było znacznie niższe w przypadku stosowania terapii skojarzonej [RR = 0,72, 95% CI (0,55-0,94), Z = 2,44, P = 0,01]. Ryzyko hipowolemii było istotnie wyższe w przypadku stosowania terapii skojarzonej [RR = 1,55, 95% CI (1,22-1,96), Z = 3,63, p < 0,001] (wyżej przedstawione wyniki pochodzą z metaanaliz dla badań RCT, tj. DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced).

<sup>‡</sup> Ze względu na fakt, że porównanie ARNI + SGLT2i z samym ARNI nie jest tematem niniejszej analizy, w tabeli pominięto wyniki dla tego porównania. Odstąpiono również od przedstawiania wyników metaanaliz uwzględniających badania kohortowe.



## 3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

### 3.3.1 Badanie PARADIGM-HF

Do analizy włączono badanie rejestracyjne dla sakubitrylu/walsartanu tj. badanie PARADIGM-HF [McMurray 2014], które szczegółowo opisano aneksach 5-9. W poniższej tabeli (patrz Tab. 6) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badania PARADIGM-HF.

**Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy (optymalne leczenie z ARNI vs optymalne leczenie z ACEi).**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
PARADIGM-HF	<p><b>Badanie III fazy:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane</p> <p><b>Interwencja</b> Sakubitryl/walsartan (w dawce 100 mg dwa razy na dobę, zwiększonej do 200 mg dwa razy na dobę);</p> <p><b>Komparator</b> Enalapril (w dawce 10 mg dwa razy na dobę);</p> <p><b>Czas obserwacji</b> Mediana czasu obserwacji wyniosła 27 miesięcy.</p> <p><b>Hipoteza</b> Superiority</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li> <li>pacjenci muszą wyrazić pisemną świadomą zgodę przed wykonaniem jakiegokolwiek oceny;</li> <li>objawy klasy II, III lub IV według New York Heart Association (NYHA);</li> <li>frakcja wyrzutowa wynoszącą 40% lub mniej (która została zmieniona na 35% lub mniej przez zmianę protokołu z dnia 15 grudnia 2010 r.);</li> <li>poziom peptydu natriuretycznego typu B (BNP) w osoczu co najmniej 150 pg na mililitr (lub poziom N-końcowego pro-BNP [NT-proBNP] <math>\geq</math> 600 pg na mililitr)</li> <li>jeśli pacjent był hospitalizowany z powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy, BNP co najmniej 100 pg na mililitr (lub NT-proBNP <math>\geq</math> 400 pg na mililitr);</li> <li>pacjenci przyjmujący jakąkolwiek dawkę inhibitora ACE lub ARB;</li> <li>przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym pacjenci musieli przyjmować stałą dawkę beta-blokera i inhibitora ACE (lub ARB) odpowiadającą co najmniej 10 mg enalaprilu dziennie.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie innych leków eksperymentalnych w momencie rejestracji lub w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania od rejestracji, w zależności od tego, który okres jest dłuższy;</li> <li>objawowe niedociśnienie;</li> <li>skurczowe ciśnienie krwi poniżej 100 mm Hg podczas badania przesiewowego lub 95 mm Hg podczas randomizacji;</li> <li>szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 30 ml na minutę na 1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała podczas badania przesiewowego lub randomizacji lub spadek eGFR o ponad 25 % (który został zmieniony na 35%) między badaniem przesiewowym a randomizacją;</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca;</li> </ul> <p><b>Pozostałe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca;</li> <li>migotanie przedsionków</li> <li>jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza KCCQ (<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>);</li> <li>złożony wynik nerkowy;</li> <li>zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie potasu w surowicy powyżej 5,2 mmol na litr podczas badania przesiewowego (lub powyżej 5,4 mmol na litr podczas randomizacji);</li> <li>• obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie;</li> <li>• niedopuszczalne działania niepożądane podczas przyjmowania inhibitorów ACE lub ARB;</li> <li>• historia nadwrażliwości lub alergii na którykolwiek z badanych leków, leków o podobnej klasie chemicznej, ACEI, ARB lub inhibitorów NEP, a także znane lub podejrzewane przeciwwskazania do badanych leków;</li> <li>• konieczność leczenia zarówno ACEI, jak i ARB;</li> <li>• obecna ostra zdekompensowana HF (zaostrenie przewlekłej HF objawiające się objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, które mogą wymagać leczenia dożylnego).</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b>  N=8 399  Intwencja: n= 4187  Komparator: n= 4212</p>	

### 3.3.2 Optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań dotyczących porównania skuteczności optymalnego leczenia farmakologicznego obejmującego SGLT2i (dapagliflozyna lub empagliflozyna) z ARNI (sakubitryl/walsartan) i optymalnego leczenia farmakologicznego obejmującego SGLT2i bez ARNI.

Do analizy włączono 2 badania (2 analizy post-hoc 2 kontrolowanych badań klinicznych), które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

**Tab. 7. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy (SGLT2i z ARNI vs SGLT2i bez ARNI).**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Akronim badania</b>  Analiza post-hoc badania DAPA-HF  <b>Źródło finansowania</b>  Badanie sponsorowane przez firmę AstraZeneca</p>	<p><b>Analiza post-hoc badania 3 fazy:</b>  randomizowanego, wielośrodkowego badania  <b>Interwencja</b>  Dapagliflozyna (w dawce 10 mg raz na dobę) + zalecana terapia (w tym sakubitryl/walsartan);  <b>Komparator</b>  Dapagliflozyna (w dawce 10 mg raz na dobę) + zalecana terapia (brak sakubitrylu/walsartanu)  <b>Czas obserwacji</b></p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li> <li>• frakcja wyrzutowa <math>\leq</math> 40% oraz objawy klasy II-IV NYHA (New York Heart Association);</li> <li>• poziom N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B w osoczu <math>\geq</math> 600 pg/ml (lub <math>\geq</math> 400 pg/ml, jeśli byli hospitalizowani z powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy);</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nasilenie niewydolności serca (definiowane jako hospitalizacja z powodu niewydolności serca);</li> </ul> <p><b>Pozostałe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>• hospitalizacja/wizyta w trybie pilnym z powodu niewydolności serca;</li> <li>• nawracająca hospitalizacja z powodu niewydolności serca/zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Mediana czasu obserwacji wyniosła 18,2 miesięcy.</p> <p><b>Hipoteza</b></p> <p>Brak (badanie post-hoc)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków na wyjściowej elektrokardiografii poziom N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B <math>\geq 900</math> pg/ml niezależnie od historii hospitalizacji z powodu niewydolności serca;</li> <li>• otrzymywanie standardowej terapii za pomocą urządzenia do niewydolności serca (wszczepialny kardiowerter-defibrylator, terapia resynchronizująca serce lub oba) i standardowej terapii lekowej, w tym inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę, blokera receptora angiotensyny lub sakubitrylu-walsartanu plus beta-blokera, chyba że takie stosowanie było przeciwwskazane lub skutkowało nieakceptowalnymi skutkami ubocznymi;</li> <li>• stosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego jako terapii do której zachęcano pacjentów;</li> <li>• dawki leków dobierane indywidualnie, zgodnie z zaleceniami wytycznych;</li> <li>• w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 kontynuacja przyjmowania terapii obniżającej poziom glukozy (z dostosowaniem dawki w razie potrzeby).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedawne leczenie lub niedopuszczalne działania niepożądane związane z inhibitorem SGLT2;</li> <li>• cukrzyca typu 1;</li> <li>• objawy niedociśnienia lub skurczowego ciśnienia krwi poniżej 95 mm Hg;</li> <li>• szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 30 ml/minutę na 1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała (lub szybko pogarszająca się czynność nerek).</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b></p> <p>N=2 373</p> <p>Interwencja: n= 250</p> <p>Komparator: n= 2 123</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza KCCQ (<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>);</li> <li>• złożony wynik nerkowy (skorygowany względem wyjściowego eGFR i stratyfikowany według statusu cukrzycy);</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<p><b>Akronim badania</b></p> <p>Analiza post-hoc badania EMPEROR-Reduced</p>	<p><b>Analiza post-hoc badania 3 fazy:</b></p> <p>randomizowanego, wielośrodkowego badania</p> <p><b>Interwencja</b></p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku <math>\geq 18</math> lat w momencie badania przesiewowego (dla Japonii: wiek <math>\geq 20</math> lat w momencie badania przesiewowego);</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca analizowany jako czas do pierwszego zdarzenia;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez firmy Boehringer Ingelheim i Eli Lilly</p>	<p>Empagliflozyna (w dawce 10 mg raz na dobę) + zalecana terapia (w tym sakubitryl/walsartan); <b>Komparator</b> Empagliflozyna (w dawce 10 mg raz na dobę) + zalecana terapia (brak sakubitrylu/walsartanu) <b>Czas obserwacji</b> Mediana czasu obserwacji wyniosła 16 miesięcy. <b>Hipoteza</b> Brak (badanie post-hoc)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca NYHA (klasyfikacja New York Heart Association) II-IV klasy i zmniejszoną frakcją wyrzutową (frakcja wyrzutowa lewej komory <math>\leq 40\%</math>) i podwyższonym NT-proBNP; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jeśli frakcja wyrzutowa wynosi <math>\geq 36\%</math> do <math>\leq 40\%</math>: NT-proBNP <math>\geq 2500</math> pg/ml dla pacjentów bez migotania przedsionków lub NT-proBNP <math>\geq 5000</math> pg/ml u pacjentów z migotaniem przedsionków,</li> <li>○ jeśli frakcja wyrzutowa wynosi <math>\geq 31\%</math> do <math>\leq 35\%</math>: NT-proBNP <math>\geq 1000</math> pg/ml dla pacjentów bez migotania przedsionków lub NT-proBNP <math>\geq 2000</math> pg/ml dla pacjentów z migotaniem przedsionków,</li> <li>○ jeśli frakcja wyrzutowa wynosi <math>\leq 30\%</math>: NT-proBNP <math>\geq 600</math> pg/ml dla pacjentów bez migotania przedsionków lub NT-proBNP <math>\geq 1200</math> pg/ml dla pacjentów z migotaniem przedsionków,</li> <li>○ frakcja wyrzutowa <math>\leq 40\%</math> i hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy: NTproBNP <math>\geq 600</math> pg/ml u chorych bez migotania przedsionków i NT-proBNP <math>\geq 1200</math> pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków;</li> </ul> </li> <li>• odpowiednie leczenie farmakologiczne w niewydolności serca zgodne z obowiązującymi lokalnymi i międzynarodowymi wytycznymi sercowo-naczyniowymi, stabilne przez co najmniej 1 tydzień przed 1 wizytą;</li> <li>• właściwe korzystanie z urządzeń medycznych, takich jak kardiowerter-defibrylator lub terapii resynchronizującej serce, zgodnie z obowiązującymi lokalnymi lub międzynarodowymi wytycznymi sercowo-naczyniowymi;</li> <li>• podpisany i datowany pisemny formularz świadomej zgody;</li> <li>• obowiązują dalsze kryteria włączenia.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zawał mięśnia sercowego, operacja pomostowania aortalno-wieńcowego lub inna poważna operacja sercowo-naczyniowa, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 90 dni przed 1 wizytą;</li> </ul>	<p><b>Drugorzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie wszystkich hospitalizacji z powodu niewydolności serca (w tym zdarzeń pierwszych i nawracających);</li> <li>• analiza dynamiki zmiany wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) metodą podwójnie ślepej próby, co poparto analizą złożonego wyniku poważnych działań niepożądanych dotyczących nerek;</li> </ul> <p><b>Pozostałe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• złożony punkt końcowy obejmujący poważne działania niepożądane dotyczące nerek</li> <li>• czas do pierwszej hospitalizacji dla niewydolności serca; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca wymagającej dożylnych leków inotropowych lub wazopresyjnych lub mechanicznego wspomaganie krążenia lub interwencji chirurgicznej;</li> <li>○ czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca wymagającej przyjęcia na oddział kardiologiczny lub oddział intensywnej terapii;</li> </ul> </li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub nagła lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca;</li> <li>• klasa funkcjonalna NYHA w 52. tygodniu;</li> <li>• jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza KCCQ (<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>) w 52. tygodniu;</li> <li>• zmiany parametrów życiowych i biomarkerów po 52. tygodniach;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• biorca przeszczepu serca lub zgłoszony do przeszczepu serca;</li> <li>• ostra zdekompensowana niewydolność serca;</li> <li>• skurczowe ciśnienie krwi <math>\geq</math> 180 mmHg podczas 2. wizyty;</li> <li>• objawowe niedociśnienie i/lub skurczowe ciśnienie krwi <math>&lt;</math> 100 mmHg;</li> <li>• wskazanie obejmujące choroby wątroby;</li> <li>• zaburzona czynność nerek, zdefiniowana jako eGFR <math>&lt;</math> 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (przewlekła choroba nerek - równanie współpracy epidemiologicznej) lub wymagająca dializy;</li> <li>• historia kwasicy ketonowej;</li> <li>• obecne lub wcześniejsze stosowanie inhibitora SGLT-2 lub złożonego inhibitora SGLT-1 i 2;</li> <li>• obecne zapisanie do innego eksperymentalnego urządzenia lub badania leku;</li> <li>• znana alergia lub nadwrażliwość na empagliflozynę lub inne inhibitory SGLT-2;</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajść w ciążę w trakcie trwania badania;</li> <li>• obowiązują dalsze kryteria wykluczenia.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów N=1 863 Interwencja: n= 340 Komparator: n= 1 523</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

## 3.4 Ocena jakości informacji

### 3.4.1 Badanie PARADIGM-HF

Ocenę jakości badania PARADIGM-HF tj. randomizowanego badania klinicznego przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny ryzyka błędu systematycznego zidentyfikowanych RCT uwzględniono pięć, najistotniejszych z punktu widzenia jednostki chorobowej punktów końcowych:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca,
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny,
- złożony wynik nerkowy,
- pierwsza hospitalizacja.

Szczegółową ocenę badania PARADIGM-HF przedstawiono w formie obrazowej w Aneksie 10.

Badanie PARADIGM-HF oceniono jako:

- niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca,
- niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w zakresie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,
- niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w zakresie złożonego wyniku nerkowego,
- niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w zakresie pierwszej hospitalizacji.

### **3.4.2 Optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI**

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w przypadku analiz post-hoc włączonych do niniejszej analizy, tj. badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced została przeprowadzona wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań bez randomizacji. Wybór skali został podyktowany przez fakt, że publikacje, są analizami post-hoc badań, w których oceniane punkty końcowe raportowano dla ramion nie poddanych uprzedniej randomizacji pod względem przydziału do grup leczonych względem stosowania ARN.

Skala NOS jest narzędziem rekomendowanym do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych przez Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group oraz zalecanym przez wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych z 2016 roku. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1) skala NOS podawana jest jako alternatywne narzędzie oceny ryzyka błędu systematycznego dla skali ROBINS-I, w przypadku oceny badań nierandomizowanych.

W ramach skali NOS opracowano osobną wersję dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania oraz 1 pytanie o czynniki zakłócające. Wersja dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania o ocenę efektów terapeutycznych. Wysoka jakość badania oznaczana jest gwiazdką dla każdego z pytań z części dotyczącej doboru pacjentów oraz oceny efektów zdrowotnych. Pytanie o czynniki zakłócające można punktować maksymalnie przyznając 2 gwiazdki.

Analizy post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced oceniono jako charakteryzujące się wysoką wiarygodnością według kryteriów dla badań nierandomizowanych. Obie analizy post-hoc charakteryzuje ocena wynosząca 9 punktów, tj. maksymalna ocena w skali NOS. Szczegółową ocenę analiz post-hoc przedstawiono w formie tabelarycznej w Aneksie 10.

### 3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego wskazania refundacyjnego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (zgodnie z wytycznymi klinicznymi [APD Entresto]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę jest:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca,

Drugorzędowe punkty końcowe stanowią:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca,
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny,
- złożony wynik nerkowy.

Zidentyfikowano dwie analizy post-hoc dwóch badań pierwotnych (DAPA-HF oraz EMPEROR-REduced) spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Dodatkowo jedno badanie pierwotne (PARADIGM-HF) zostało włączone do niniejszej analizy mimo faktu, że w myśl obecnych standardów leczenia HFrEF pacjenci nie otrzymywali w nim opimalnego leczenia farmakologicznego (pacjenci nie otrzymywali SGLT2i, które w czasie realizacji badania PARADIGM-HF nie stanowiły jeszcze standardu leczenia pacjentów z HFrEF). Tym samym populacja w badaniu PARADIGM-HF nie do końca odpowiada populacji wnioskowanej ponieważ dotyczy stosowania leczenia farmakologicznego, które nie jest zgodne z aktualnie obowiązującą definicją optymalnego leczenia farmakologicznego zgodną z wytycznymi ESC 2021 oraz PTK 2021. W związku z tym w analizie przedstawiono wyniki porównania dla

optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI opratego na badaniach post-hoc dla badań rejestracyjnych dla SGLT2i (DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced). Uwzględnienie w niniejszej analizie porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego (tj. uwzględniającego SGLT2i, MRA i beta-bloker) z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI (z ACEi lub ARB) miało na celu sprawdzenie, czy efekt związany z zastosowaniem ARNI jest niezależny od faktu stosowania SGLT2i. Potwierdzenie tej tezy uzasadnia przyjęcie wyników badania PARADIGM-HF jako wiążących dla obecnego standardu leczenia farmakologicznego HFrEF.

Badanie PARADIGM-HF analizowano oddzielnie, z tego względu problem heterogeniczności nie jest w tym przypadku obecny. Natomiast analizy post-hoc do badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced były metaanalizowane dla wybranych, istotnych klinicznie punktów końcowych, tożsamych z punktami końcowymi ocenianymi w badaniu PARADIGM-HF, co wpłynęło na większą spójność wewnętrzną analizy.

Badania włączone do niniejszej analizy oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego w skali RoB-2 wg Cochrane dla badania PARADIGM-HF oraz charakteryzujące się wysoką jakością w skali Newcastle Ottawa dla badań bez randomizacji. Brak randomizacji pod względem przydziału do grup leczonych względem stosowania ARNI dla których wyniki uwzględniono w niniejszej analizie, należy jednakże uznać jako czynnik obniżający jakość dowodów w kontekście niniejszej analizy.



## 4 Analiza wyników badania PARADIGM-HF

Poniżej przedstawiono wyniki badania PARADIGM-HF. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

### 4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- hospitalizacja/wizyta z powodu niewydolności serca;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
- złożony wyniki nerkowy;
- pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca;

#### 4.1.1 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca

Wskaźnik hazardu wskazuje na istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie stosującej sakubitryl/walsartan w porównaniu z grupą leczoną ACEi. W zakresie odsetka pacjentów osiągających zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nasilenie niewydolności serca zdefiniowane jako hospitalizacja z powodu niewydolności serca, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej enalapril, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

**Tab. 8. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - PARADIGM-HF.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		HR		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Sakubitryl/walsartan vs enalapril									
PARADIGM-HF	914/4187 (21,8%)	1117/421 2 (26,5%)	0,77 (0,70; 0,86)	<0,001	-0,05 (- 0,07; - 0,03)	<0,001	0,80 (0,73- 0,87)	<0,001	21,32 (15,34; 34,95)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

## 4.1.2 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Wskaźnik hazardu wskazuje na istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie stosującej sakubitryl/walsartan w porównaniu z grupą leczoną ACEi. W zakresie odsetka pacjentów osiągających zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej enalapril, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - PARADIGM-HF.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD	HR			NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Sakubitryl/walsartan vs enalapril									
PARADIGM-HF	558/4187 (13,3%)	693/4212 (16,5%)	0,78 (0,69; 0,88)	<0,001	-0,03 (-0,05; -0,02)	<0,001	0,80 (0,71- 0,89)	<0,001	31,99 (21,52; 62,31)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

## 4.1.3 Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

Wskaźnik hazardu wskazuje na istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie stosującej sakubitryl/walsartan w porównaniu z grupą leczoną ACEi. W zakresie odsetka pacjentów osiągających zgon z jakiegokolwiek przyczyny, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej enalapril, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny - PARADIGM-HF.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD	HR			NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Sakubitryl/walsartan vs enalapril									
PARADIGM-HF	711/4187 (17,0%)	835/4212 (19,8%)	0,83 (0,74; 0,92)	<0,001	-0,03 (- 0,04; - 0,01)	0,001	0,84 (0,76- 0,93)	<0,001	35,17(22,23; 84,25)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

## 4.1.4 Złożony wyniki nerkowy

Wskaźnik hazardu wskazuje na niższe ryzyko wystąpienia złożonego wyniku nerkowego w grupie stosującej sakubitryl/walsartan w w porównaniu z grupą leczoną ACEi, ale wynik nie jest istotny statystycznie. W zakresie odsetka pacjentów osiągających złożony wynik

nerkowy<sup>5</sup>, odnotowano niższy odsetek u pacjentów stosujących sakubitryl/walsartan, ale brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnicę ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

**Tab. 11. Złożony wyniki nerkowy - PARADIGM-HF.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		HR		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Sakubitryl/walsartan vs enalapril									
PARADIGM-HF	94/4187 (2,2%)	108/4212 (2,6%)	0,87 (0,66; 1,15)	0,340	0,00 (- 0,01; 0,00)	0,340	0,86 (0,65- 1,13)	0,28	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

#### 4.1.5 Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca

Wskaźnik hazardu wskazuje na istotnie statystycznie niższe ryzyko pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie stosującej sakubitryl/walsartan w porównaniu z grupą leczoną ACEi. W zakresie odsetka pacjentów osiągających pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej enalapril, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

**Tab. 12. Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca - PARADIGM-HF.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD	HR			NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Sakubitryl/walsartan vs enalapril									
PARADIGM-HF	537/4187 (12,8%)	658/4212 (15,6%)	0,79 (0,70; 0,90)	0,0002	-0,03 (-0,04; -0,01)	0,000	0,79 (0,71- 0,89)	<0,001	35,76 (23,31; 76,69)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

<sup>5</sup>Złożony wynik nerkowy został zdefiniowany w badaniu PARADIGM-HF jako pogorszenie czynności nerek czyli schyłkową niewydolność nerek lub  $\geq 50\%$  redukcję szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) od wartości przy randomizacji lub spadek wartości eGFR o ponad 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do mniej niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

## 4.2 Jakość życia

Jakość życia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- średnia zmiana wyniku KCCQ-CSS w 8. Miesiącu.

### 4.2.1 Średnia zmiana wyniku KCCQ-CSS w 8. miesiącu

W zakresie średniej zmiany wyniku KCCQ-CSS w 8. miesiącu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej enalapril w przypadku efektów wyrażonych jako średnia różnica (MD). Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Średnia zmiana wyniku KCCQ-CSS w 8. Miesiącu - PARADIGM-HF.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Sakubitryl/walsartan vs enalapril								
PARADIGM-HF	4187	-2,99	23,29	4212	-4,63	23,36	1,64 (0,642; 2,637)	0,0013

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

## 4.3 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa sakubitrylu/walsartanu i enalaprilu. W ramach punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa analizowane zdarzenia niepożądane oraz poważne zdarzenia niepożądane. Szczegółowo wymienione zostały w Tab. 14 – Tab. 19.

### 4.3.1 Zdarzenia niepożądane

#### Poważne zdarzenia niepożądane

W zakresie odsetka pacjentów doświadczających następujących poważnych zdarzeń niepożądanych odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej enalapril, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD):

- co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane,
- zgon sercowy,
- ostra niewydolność serca,
- omdlenia,
- zatrzymanie akcji serca.

W zakresie pozostałych porównań dla poważnych zdarzeń niepożądanych odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 14 i Tab. 15.

### **Zdarzenia niepożądane niezależne od stopnia nasilenia**

W zakresie odsetka pacjentów doświadczających następujących zdarzeń niepożądanych odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej enalapril, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD):

- podwyższona kreatynina w surowicy  $\geq 2,5$  mg/dl,
- podwyższone stężenie potasu w surowicy  $>6,0$  mmol/litr,
- kaszel,
- niewydolność serca,
- hiperkaliemia,
- zaburzenia czynności nerek,
- duszności,
- zapalenie oskrzeli,
- nadciśnienie,
- niewydolność nerek,
- hiperurykemia,
- zaparcia oraz ostra niewydolność serca.

W przypadku odsetka pacjentów, u których odnotowano zgon sercowy wynik był na granicy istotności statystycznej. Wyniki przedstawiono w

Tab. 16, Tab. 17, Tab. 18 i Tab. 19.

W zakresie odsetka pacjentów doświadczających następujących zdarzeń niepożądanych odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących enalapril w porównaniu do grupy stosującej sakubitryl/walsartan, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD):

- objawowe niedociśnienie,
- objawowe niedociśnienie ze skurczowym ciśnieniem krwi <90 mm Hg,
- hipotensja,
- zawroty głowy
- hipokaliemia.

W zakresie pozostałych porównań dla zdarzeń niepożądanych odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 18, Tab. 19, Tab. 20 i Tab. 21.

Tab. 14. Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) - PARADIGM-HF.

Nazwa zdarzenia	Sakubitryl/walsartan n/N (%)	Enalapril n/N (%)	OR		RD		NNTH/NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane	1937/4203 (46,1%)	2142/4229 (50,7%)	0,83 (0,76; 0,91)	0,0000	-0,05 (-0,07; -0,02)	0,000	21,91 NNTH (14,94; 41,10) NNTB
Niewydolność serca	588/4203 (14,0%)	649/4229 (15,3%)	0,90 (0,80; 1,01)	0,0785	-0,01 (-0,03; 0,00)	0,078	-
Zapalenie płuc	155/4203 (3,7%)	181/4229 (4,3%)	0,86 (0,69; 1,07)	0,1649	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,164	-
Przewlekła niewydolność serca	112/4203 (2,7%)	135/4229 (3,2%)	0,83 (0,64; 1,07)	0,1515	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,151	-
Zastoinowa niewydolność serca	112/4203 (2,7%)	140/4229 (3,3%)	0,80 (0,62; 1,03)	0,0822	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,082	-
Migotanie przedsionków	108/4203 (2,6%)	113/4229 (2,7%)	0,96 (0,74; 1,26)	0,7685	0,00 (-0,01; 0,01)	0,768	-
Zgon sercowy	85/4203 (2,0%)	114/4229 (2,7%)	0,75 (0,56; 0,99)	0,0424	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,042	148,52 NNTH (75,71; 3889,33) NNTB
Ostra niewydolność nerek	74/4203 (1,8%)	79/4229 (1,9%)	0,94 (0,68; 1,30)	0,7118	0,00 (-0,01; 0,00)	0,712	-
Incydent mózgowo-naczyniowy	71/4203 (1,7%)	72/4229 (1,7%)	0,99 (0,71; 1,38)	0,9624	0,00 (-0,01; 0,01)	0,962	-
Ostry zawał mięśnia sercowego	69/4203 (1,6%)	68/4229 (1,6%)	1,02 (0,73; 1,43)	0,9025	0,00 (-0,01; 0,01)	0,902	-
Ostra niewydolność serca	67/4203 (1,6%)	93/4229 (2,2%)	0,72 (0,52; 0,99)	0,0426	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,042	165,29 NNTH (84,24; 4352,06) NNTB
Nagły zgon sercowy	67/4203 (1,6%)	69/4229 (1,6%)	0,98 (0,70; 1,37)	0,8913	0,00 (-0,01; 0,01)	0,891	-
Nagły zgon	66/4203 (1,6%)	78/4229 (1,8%)	0,85 (0,61; 1,18)	0,3319	0,00 (-0,01; 0,00)	0,331	-
Tachykardia komorowa	66/4203 (1,6%)	85/4229 (2,0%)	0,78 (0,56; 1,08)	0,1290	0,00 (-0,01; 0,00)	0,128	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome)

Tab. 15. Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) – c.d. - PARADIGM-HF.

Nazwa zdarzenia	Sakubitryl/walsartan n/N (%)	Enalapril n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zawał mięśnia sercowego	65/4203 (1,5%)	72/4229 (1,7%)	0,91 (0,65; 1,27)	0,5711	0,00 (-0,01; 0,00)	0,571	-
Niedociśnienie	59/4203 (1,4%)	68/4229 (1,6%)	0,87 (0,61; 1,24)	0,4418	0,00 (-0,01; 0,00)	0,441	-
Śmierć	56/4203 (1,3%)	78/4229 (1,8%)	0,72 (0,51; 1,02)	0,0612	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,060	-
Dławica piersiowa	55/4203 (1,3%)	62/4229 (1,5%)	0,89 (0,62; 1,28)	0,5367	0,00 (-0,01; 0,00)	0,536	-
Dławica piersiowa niestabilna	53/4203 (1,3%)	51/4229 (1,2%)	1,05 (0,71; 1,54)	0,8189	0,00 (0,00; 0,01)	0,819	-
Duszność	51/4203 (1,2%)	57/4229 (1,3%)	0,90 (0,61; 1,31)	0,5833	0,00 (-0,01; 0,00)	0,583	-
Upośledzenie funkcji nerek	46/4203 (1,1%)	57/4229 (1,3%)	0,81 (0,55; 1,20)	0,2904	0,00 (-0,01; 0,00)	0,289	-
Niewydolność nerek	43/4203 (1,0%)	54/4229 (1,3%)	0,80 (0,53; 1,20)	0,2754	0,00 (-0,01; 0,00)	0,274	-
Omdlenia	43/4203 (1,0%)	68/4229 (1,6%)	0,63 (0,43; 0,93)	0,0195	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,018	170,98 NNTB (93,38; 1012,25) NNTB
Przewłoka obturacyjna choroba płuc	40/4203 (1,0%)	46/4229 (1,1%)	0,87 (0,57; 1,34)	0,5345	0,00 (-0,01; 0,00)	0,534	-
Niedokrwistość	31/4203 (0,7%)	47/4229 (1,1%)	0,66 (0,42; 1,04)	0,0750	0,00 (-0,01; 0,00)	0,073	-
Zatrzymanie akcji serca	30/4203 (0,7%)	56/4229 (1,3%)	0,54 (0,34; 0,84)	0,0060	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,005	163,82 NNTB (96,27; 549,21) NNTB

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome)



Tab. 16. Zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z głównej publikacji) - PARADIGM-HF.

Nazwa zdarzenia	Sakubitryl/walsartan n/N (%)	Enalapril n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Podwyższona kreatynina w surowicy $\geq 2,5$ mg/dl	139/4187 (3,3%)	188/4212 (4,5%)	0,73 (0,59; 0,92)	0,0069	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,007	87,44 NNTH (50,75; 315,50) NNTH
Objawowe niedociśnienie	588/4187 (14,0%)	388/4212 (9,2%)	1,61 (1,41; 1,84)	0,0000	0,05 (0,03; 0,06)	0,000	20,70 NNTH (16,13; 28,87) NNTH
Objawowe niedociśnienie ze skurczowym ciśnieniem krwi <90 mm Hg	112/4187 (2,7%)	59/4212 (1,4%)	1,93 (1,41; 2,66)	0,0000	0,01 (0,01; 0,02)	0,000	78,48 NNTH (53,24; 149,21) NNTH
Podwyższona kreatynina w surowicy $\geq 3,0$ mg/dl	63/4187 (1,5%)	83/4212 (2,0%)	0,76 (0,55; 1,06)	0,1034	0,00 (-0,01; 0,00)	0,102	-
Podwyższone stężenie potasu w surowicy >5,5 mmol/litr	674/4187 (16,1%)	727/4212 (17,3%)	0,92 (0,82; 1,03)	0,1530	-0,01 (-0,03; 0,00)	0,153	-
Podwyższone stężenie potasu w surowicy >6,0 mmol/litr	181/4187 (4,3%)	236/4212 (5,6%)	0,76 (0,62; 0,93)	0,0071	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,007	78,12 NNTH (45,28; 284,29) NNTH
Kaszel	474/4187 (11,3%)	601/4212 (14,3%)	0,77 (0,67; 0,87)	0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02)	0,000	33,92 NNTH (22,86; 65,75) NNTH
Obrzęk naczynioruchowy - brak leczenia lub stosowanie wyłącznie leków przeciwhistaminowych	10/4187 (0,2%)	5/4212 (0,1%)	2,01 (0,69; 5,90)	0,2014	0,00 (0,00; 0,00)	0,193	-
Obrzęk naczynioruchowy - stosowanie amin katecholowych lub glikokortykosteroidów bez hospitalizacji	6/4187 (0,1%)	4/4212 (0,1%)	1,51 (0,43; 5,35)	0,5236	0,00 (0,00; 0,00)	0,521	-
Obrzęk naczynioruchowy - hospitalizacja bez upośledzenia drożności dróg oddechowych	3/4187 (0,1%)	1/4212 (0,0%)	3,02 (0,31; 29,04)	0,3387	0,00 (0,00; 0,00)	0,315	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome)

Tab. 17. Zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) - PARADIGM-HF.

Nazwa zdarzenia	Sakubityl/walsartan n/N (%)	Enalapril n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Co najmniej jedno AE	3419/4203 (81,3%)	3503/4229 (82,8%)	0,90 (0,81; 1,01)	0,0752	-0,01 (-0,03; 0,00)	0,075	-
Hipotensja	740/4203 (17,6%)	506/4229 (12,0%)	1,57 (1,39; 1,78)	0,0000	0,06 (0,04; 0,07)	0,000	17,73 NNTH (13,98; 24,21) NNTH
Niewydolność serca	730/4203 (17,4%)	832/4229 (19,7%)	0,86 (0,77; 0,96)	0,0065	-0,02 (-0,04; -0,01)	0,006	43,38 NNTB (25,24; 154,41) NNTB
Hiperkaliemia	488/4203 (11,6%)	592/4229 (14,0%)	0,81 (0,71; 0,92)	0,0011	-0,02 (-0,04; -0,01)	0,001	41,88 NNTB (26,22; 103,90) NNTB
Zaburzenia czynności nerek	426/4203 (10,1%)	487/4229 (11,5%)	0,87 (0,76; 0,99)	0,0416	-0,01 (-0,03; 0,00)	0,041	72,46 NNTB (36,95; 1846,30) NNTB
Kaszel	369/4203 (8,8%)	533/4229 (12,6%)	0,67 (0,58; 0,77)	0,0000	-0,04 (-0,05; -0,03)	0,000	26,15 NNTB (19,45; 39,88) NNTB
Zawroty głowy	266/4203 (6,3%)	206/4229 (4,9%)	1,32 (1,09; 1,59)	0,0037	0,01 (0,00; 0,02)	0,004	68,60 NNTH (41,00; 209,88) NNTH
Migotanie przedsionków	251/4203 (6,0%)	236/4229 (5,6%)	1,07 (0,89; 1,29)	0,4412	0,00 (-0,01; 0,01)	0,441	-
Zapalenie płuc	227/4203 (5,4%)	237/4229 (5,6%)	0,96 (0,80; 1,16)	0,6824	0,00 (-0,01; 0,01)	0,682	-
Obrzęk obwodowy	215/4203 (5,1%)	213/4229 (5,0%)	1,02 (0,84; 1,23)	0,8692	0,00 (-0,01; 0,01)	0,869	-
Duszność	213/4203 (5,1%)	306/4229 (7,2%)	0,68 (0,57; 0,82)	0,0000	-0,02 (-0,03; -0,01)	0,000	46,13 NNTB (31,32; 87,45) NNTB

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome)

Tab. 18. Zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) – c.d (1/2) - PARADIGM-HF.

Nazwa zdarzenia	Sakubitryl/walsartan n/N (%)	Enalapril n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zapalenie nosogardzieli	204/4203 (4,9%)	175/4229 (4,1%)	1,18 (0,96; 1,45)	0,1132	0,01 (0,00; 0,02)	0,113	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	203/4203 (4,8%)	201/4229 (4,8%)	1,02 (0,83; 1,24)	0,8686	0,00 (-0,01; 0,01)	0,869	-
Infekcja dróg moczowych	199/4203 (4,7%)	195/4229 (4,6%)	1,03 (0,84; 1,26)	0,7879	0,00 (-0,01; 0,01)	0,788	-
Biegunka	194/4203 (4,6%)	189/4229 (4,5%)	1,03 (0,84; 1,27)	0,7465	0,00 (-0,01; 0,01)	0,747	-
Zapalenie oskrzeli	183/4203 (4,4%)	224/4229 (5,3%)	0,81 (0,67; 0,99)	0,0438	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,043	106,08 NNTH (53,84; 3542,35) NNTH
Dławica piersiowa	172/4203 (4,1%)	170/4229 (4,0%)	1,02 (0,82; 1,26)	0,8661	0,00 (-0,01; 0,01)	0,866	-
Anemia	168/4203 (4,0%)	201/4229 (4,8%)	0,83 (0,68; 1,03)	0,0902	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,090	-
Ból pleców	164/4203 (3,9%)	138/4229 (3,3%)	1,20 (0,96; 1,52)	0,1150	0,01 (0,00; 0,01)	0,115	-
Grypa	159/4203 (3,8%)	132/4229 (3,1%)	1,22 (0,96; 1,54)	0,0965	0,01 (0,00; 0,01)	0,096	-
Hipokaliemia	139/4203 (3,3%)	107/4229 (2,5%)	1,32 (1,02; 1,70)	0,0345	0,01 (0,00; 0,01)	0,034	128,70 NNTH (66,86; 1710,30) NNTH
Przewlekła niewydolność serca	135/4203 (3,2%)	155/4229 (3,7%)	0,87 (0,69; 1,10)	0,2539	0,00 (-0,01; 0,00)	0,253	-
Zastoinowa niewydolność serca	133/4203 (3,2%)	167/4229 (3,9%)	0,79 (0,63; 1,00)	0,0523	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,052	-
Ból stawów	126/4203 (3,0%)	119/4229 (2,8%)	1,07 (0,83; 1,38)	0,6151	0,00 (-0,01; 0,01)	0,615	-
Nadciśnienie	126/4203 (3,0%)	193/4229 (4,6%)	0,65 (0,51; 0,81)	0,0002	-0,02 (-0,02; -0,01)	0,000	63,86 NNTH (42,03; 132,88) NNTH
Zmęczenie	125/4203 (3,0%)	129/4229 (3,1%)	0,97 (0,76; 1,25)	0,8376	0,00 (-0,01; 0,01)	0,838	-
Cukrzyca	123/4203 (2,9%)	134/4229 (3,2%)	0,92 (0,72; 1,18)	0,5180	0,00 (-0,01; 0,00)	0,518	-
Dna moczanowa	121/4203 (2,9%)	120/4229 (2,8%)	1,02 (0,79; 1,31)	0,9093	0,00 (-0,01; 0,01)	0,909	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome)

Tab. 19. Zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) – c.d (2/2) - PARADIGM-HF.

Nazwa zdarzenia	Sakubitryl/walsartan n/N (%)	Enalapril n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	OR (95% CI)	
Niewydolność nerek	112/4203 (2,7%)	144/4229 (3,4%)	0,78 (0,60; 1,00)	0,0481	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,047	135,08 NNTB (67,92; 12082,46) NNTB
Hiperurykemia	108/4203 (2,6%)	151/4229 (3,6%)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0080	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,008	99,90 NNTB (57,57; 377,28) NNTB
Tachykardia komorowa	108/4203 (2,6%)	137/4229 (3,2%)	0,79 (0,61; 1,02)	0,0677	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,067	-
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	106/4203 (2,5%)	122/4229 (2,9%)	0,87 (0,67; 1,13)	0,3048	0,00 (-0,01; 0,00)	0,304	-
Ból głowy	103/4203 (2,5%)	106/4229 (2,5%)	0,98 (0,74; 1,29)	0,8690	0,00 (-0,01; 0,01)	0,869	-
Ostra niewydolność nerek	95/4203 (2,3%)	93/4229 (2,2%)	1,03 (0,77; 1,37)	0,8491	0,00 (-0,01; 0,01)	0,849	-
Omdlenia	94/4203 (2,2%)	114/4229 (2,7%)	0,83 (0,63; 1,09)	0,1747	0,00 (-0,01; 0,00)	0,174	-
Przewłękła obturacyjna choroba płuc	93/4203 (2,2%)	106/4229 (2,5%)	0,88 (0,66; 1,17)	0,3745	0,00 (-0,01; 0,00)	0,374	-
Bezsenność	92/4203 (2,2%)	92/4229 (2,2%)	1,01 (0,75; 1,35)	0,9663	0,00 (-0,01; 0,01)	0,966	-
Ból kończyny	92/4203 (2,2%)	100/4229 (2,4%)	0,92 (0,69; 1,23)	0,5887	0,00 (-0,01; 0,00)	0,589	-
Astenia	88/4203 (2,1%)	78/4229 (1,8%)	1,14 (0,84; 1,55)	0,4102	0,00 (0,00; 0,01)	0,410	-
Nudności	88/4203 (2,1%)	100/4229 (2,4%)	0,88 (0,66; 1,18)	0,3999	0,00 (-0,01; 0,00)	0,399	-
Zgon sercowy	86/4203 (2,0%)	114/4229 (2,7%)	0,75 (0,57; 1,00)	0,0507	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,050	153,96 NNTB (77,00; 322463,97) NNTB
Zaparcia	86/4203 (2,0%)	124/4229 (2,9%)	0,69 (0,52; 0,91)	0,0094	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,009	112,87 NNTB (64,49; 451,79) NNTB
Gorączka	78/4203 (1,9%)	85/4229 (2,0%)	0,92 (0,68; 1,26)	0,6074	0,00 (-0,01; 0,00)	0,607	-
Ostra niewydolność serca	72/4203 (1,7%)	100/4229 (2,4%)	0,72 (0,53; 0,98)	0,0351	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,034	153,48 NNTB (79,71; 2059,42) NNTB

Nazwa zdarzenia	Sakubitryl/walsartan n/N (%)	Enalapril n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	OR (95% CI)	
Wymioty	71/4203 (1,7%)	85/4229 (2,0%)	0,84 (0,61; 1,15)	0,2752	0,00 (-0,01; 0,00)	0,274	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome)

## 5 Analiza wyników badań pierwotnych (optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI)

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności optymalnego leczenia farmakologicznego (OMT, ang. optimal medical therapy) obejmującego SGLT2i (dapagliflozyna lub empagliflozyna), MRA i beta-bloker z ARNI (sakubitryl/walsartan) i optymalnego leczenia farmakologicznego obejmującego SGLT2i, MRA i beta-bloker bez ARNI (z ACEi lub ARB). Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

### 5.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- hospitalizacja/wizyta z powodu niewydolności serca;
- nawracająca hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
- złożony wyniki nerkowy;
- pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
- pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca dożylnych leków inotropowych lub wazopresyjnych lub mechanicznego wspomaganie krążenia lub interwencji chirurgicznej;
- pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca przyjęcia na oddział kardiologiczny lub oddział intensywnej terapii;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub nagła lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca;
- dynamika zmiany wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR);
- zmiany parametrów życiowych i biomarkerów.

## 5.1.1 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca

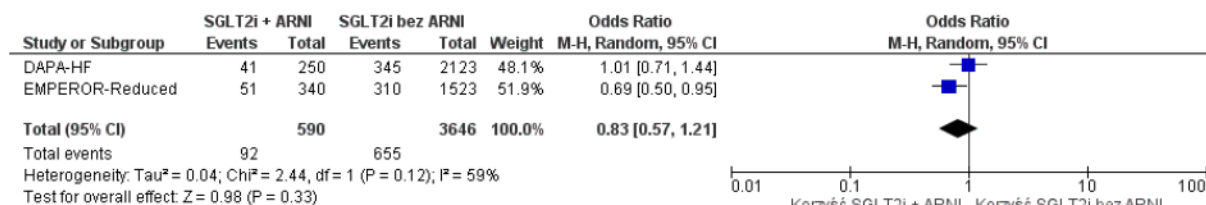
W zakresie odsetka pacjentów osiągających zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nasilenie niewydolności serca zdefiniowane jako hospitalizacja z powodu niewydolności serca, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących OMT z empagliflozyną + sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej OMT z empagliflozyną bez sakubitrylu/walsartanu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). W przypadku grupy pacjentów stosujących OMT z dapagliflozyną + sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej OMT z dapagliflozyną bez sakubitrylu/walsartanu nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Metaanaliza powyższych danych wykazała niższe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie otrzymującej sakubitryl/walsartan, ale nie różnica nie była istotna statycznie. Wyniki przedstawiono w Tab. 20, na Rys. 4 i Rys. 5.

**Tab. 20. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca.**

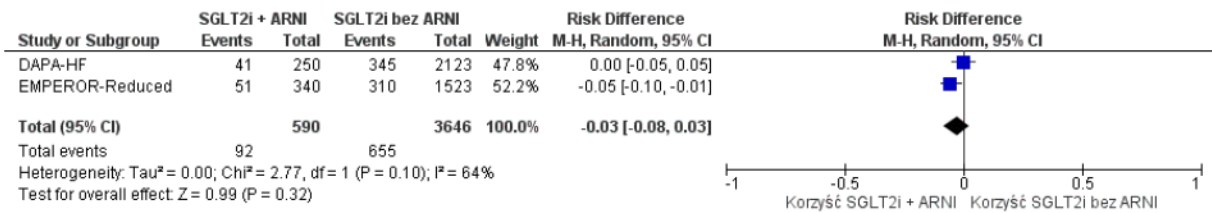
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna</b>							
DAPA-HF	41/250 (16,4%)	345/2123 (16,3%)	1,01 (0,71; 1,44)	0,952	0,00 (- 0,05; 0,05)	0,952	-
<b>Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna</b>							
EMPEROR-Reduced	51/340 (15,0%)	310/1523 (20,4%)	0,69 (0,50; 0,95)	0,025	-0,05 (- 0,10; 0,01)	0,015	18,68 (10,36; 94,88)
Metaanaliza			0,83 (0,57; 1,21)	0,327	-0,03 (- 0,08; 0,03)	0,322	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

**Rys. 4. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wyniki metaanalizy dla OR.**



**Rys. 5. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wyniki metaanalizy dla RD.**



### 5.1.2 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

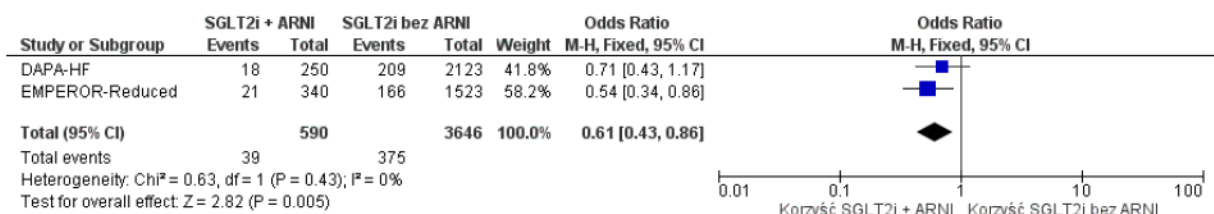
W zakresie odsetka pacjentów osiągających zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących OMT z empagliflozyną + sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej OMT z empagliflozyną bez sakubitrylu/walsartanu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). W przypadku grupy pacjentów stosujących OMT z dapagliflozyną + sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej OMT z dapagliflozyną bez sakubitrylu/walsartanu również odnotowano różnicę na korzyść grupy pacjentów sakubitryl/walsartan, ale różnica pomiędzy porównywanymi grupami nie była istotna statycznie. Metaanaliza powyższych danych wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących optymalne OMT z ARNI w porównaniu do grupy stosującej optymalne l OMT bez ARNI, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 21, na Rys. 6 i Rys. 7.

**Tab. 21. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna</b>							
DAPA-HF	18/250 (7,2%)	209/2123 (9,8%)	0,71 (0,43; 1,17)	0,181	-0,03 (-0,06; 0,01)	0,133	-
<b>Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna</b>							
EMPEROR-Reduced	21/340 (6,2%)	166/1523 (10,9%)	0,54 (0,34; 0,86)	0,010	-0,05 (-0,08; -0,02)	0,002	21,17 (12,95; 58,02)
Metaanaliza			0,61 (0,43; 0,86)	0,005	-0,04 (-0,06; -0,02)	0,001	26,13 (16,42; 63,91)

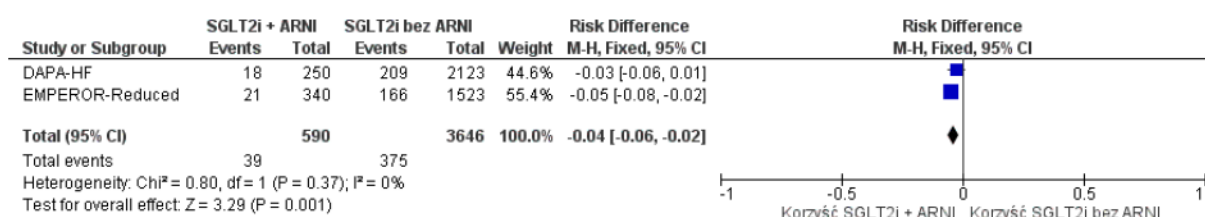
OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

**Rys. 6. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - wyniki metaanalizy dla OR.**





Rys. 7. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - wyniki metaanalizy dla RD.



### 5.1.3 Hospitalizacja/wizyta z powodu niewydolności serca

W zakresie odsetka pacjentów osiągających hospitalizację/wizytę z powodu niewydolności serca, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnicę ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Hospitalizacja/wizyta z powodu niewydolności serca.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	70/340 (20,6%)	318/1523 (20,9%)	0,98 (0,73; 1,31)	0,905	0,00 (-0,05; 0,04)	0,904	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

### 5.1.4 Nawracająca hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

W zakresie odsetka pacjentów osiągających nawracającą hospitalizację z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych<sup>\*\*\*</sup>, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnicę ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Nawracająca hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	64/250 (25,6%)	503/2123 (23,7%)	1,11 (0,82; 1,50)	0,504	1,91 (-3,80; 7,61)	0,512	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

<sup>\*\*\*</sup> Nawracająca hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, które wystąpiły do 27,8 miesiąca.

### 5.1.5 Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

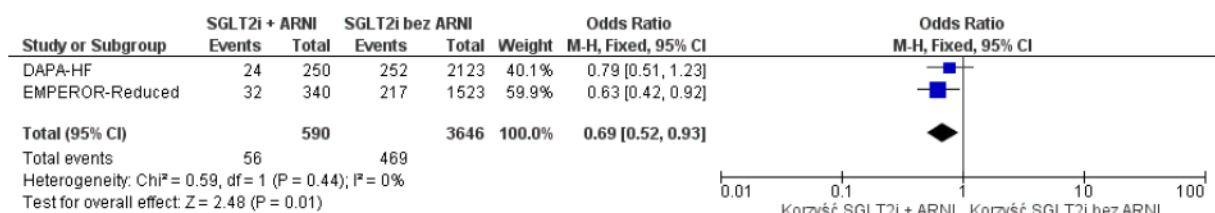
W zakresie odsetka pacjentów osiągających zgon z jakiegokolwiek przyczyny, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących OMT z empagliflozyną + sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej OMT z empagliflozyną bez sakubitrylu/walsartanu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). W przypadku grupy pacjentów stosujących OMT z dapagliflozyną + sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej OMT z dapagliflozyną bez sakubitrylu/walsartanu również odnotowano różnicę na korzyść grupy pacjentów sakubitryl/walsartan, ale różnica pomiędzy porównywanymi grupami nie była istotna statycznie. Metaanaliza powyższych danych wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących OMT z ARNI w porównaniu do grupy stosującej OMT bez ARNI, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 24, na Rys. 8 i Rys. 9.

Tab. 24. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

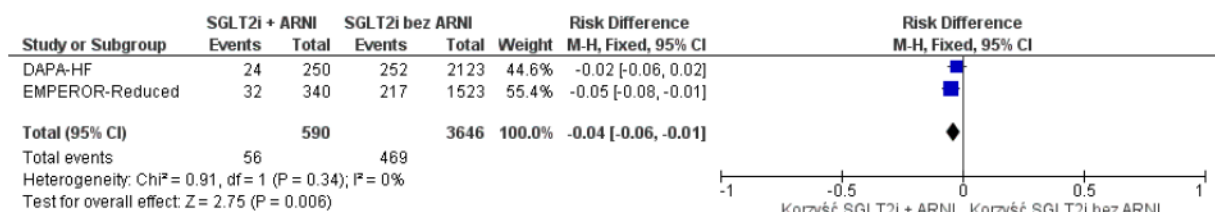
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	24/250 (9,6%)	252/2123 (11,9%)	0,79 (0,51; 1,23)	0,291	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,254	-
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	32/340 (9,4%)	217/1523 (14,2%)	0,63 (0,42; 0,92)	0,019	-0,05 (-0,08; -0,01)	0,008	20,68 (11,90; 78,70)
Metaanaliza			0,69 (0,52; 0,93)	0,014	-0,04 (-0,06; -0,01)	0,006	27,26 (15,87; 96,50)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Rys. 8. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny - wyniki metaanalizy dla OR.



Rys. 9. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny - wyniki metaanalizy dla RD.



## 5.1.6 Złożony wyniki nerkowy

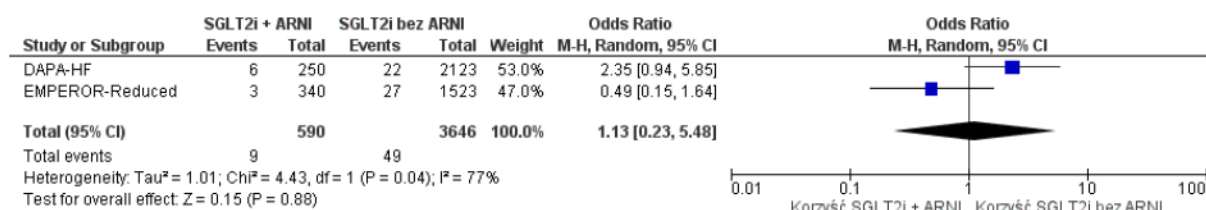
W zakresie odsetka pacjentów osiągających złożony wynik nerkowy<sup>††</sup>, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą stosującą OMT z ARNI a grupą stosującą OMT bez ARNI, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnicę ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 25 oraz na Rys. 10 i Rys. 11.

Tab. 25. Złożony wyniki nerkowy.

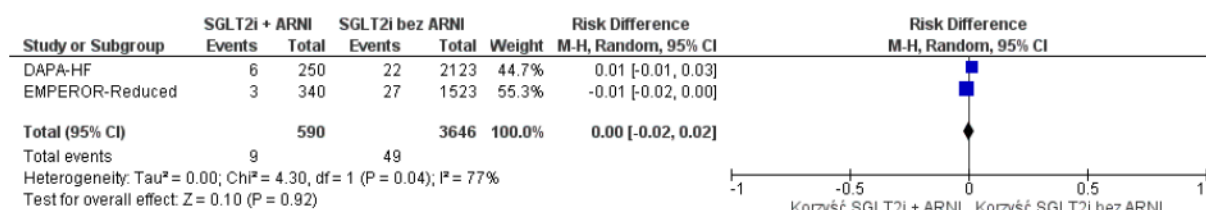
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna</b>							
DAPA-HF	6/250 (2,4%)	22/2123 (1,0%)	2,35 (0,94; 5,85)	0,067	0,01 (-0,01; 0,03)	0,169	-
<b>Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna</b>							
EMPEROR-Reduced	3/340 (0,9%)	27/1523 (1,8%)	0,49 (0,15; 1,64)	0,248	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,144	-
Metaanaliza			1,13 (0,23; 5,48)	0,881	0,00 (-0,02; 0,02)	0,9217	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Rys. 10. Złożony wyniki nerkowy - wyniki metaanalizy dla OR.



Rys. 11. Złożony wyniki nerkowy - wyniki metaanalizy dla RD.



<sup>††</sup>Złożony wynik nerkowy posiada różne definicje w obu badaniach:

EMPEROR-Reduced – przewlekła dializa lub przeszczep nerki lub utrzymująca się redukcja wartości eGFR wynoszącą  $\geq 40\%$  lub utrzymujące się wartości eGFR  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  u pacjentów z wyjściową wartością eGFR wynoszącą  $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  lub utrzymująca się wartość eGFR  $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  u osób z wyjściową wartością eGFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ;

DAPA-HF – utrzymująca się redukcja wartości eGFR  $\geq 50\%$ , schyłkowa niewydolność nerek (zdefiniowana jako utrzymujący się  $\geq 28$  dni poziom eGFR  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , przedłużona dializa lub przeszczep nerki) lub śmierć z powodu niewydolności nerek.

## 5.1.7 Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca

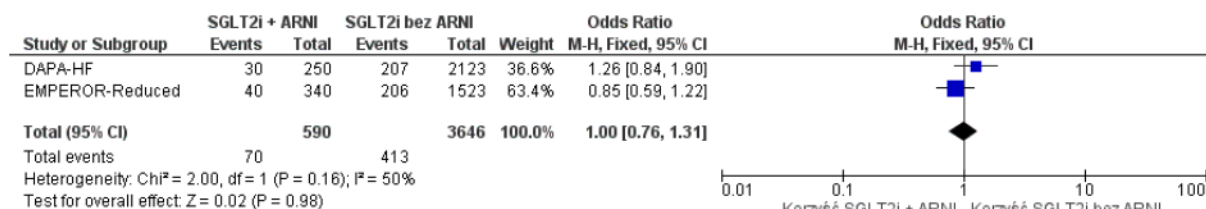
W zakresie odsetka pacjentów osiągających pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą stosującą OMT z ARNI a grupą stosującą OMT bez ARNI, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnicę ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 26, na Rys. 12 i Rys. 13.

Tab. 26. Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

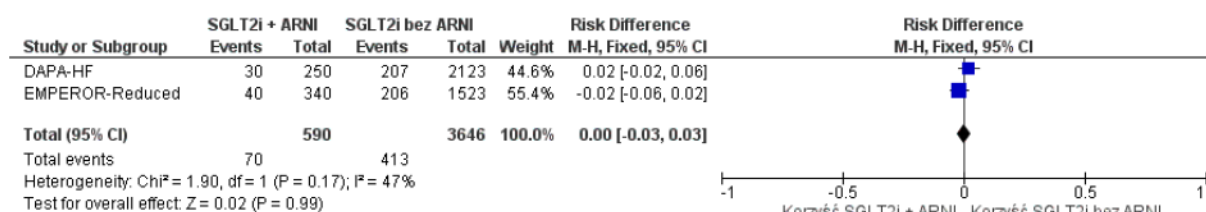
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	30/250 (12,0%)	207/2123 (9,8%)	1,26 (0,84; 1,90)	0,263	0,02 (-0,02; 0,06)	0,296	-
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	40/340 (11,8%)	206/1523 (13,5%)	0,85 (0,59; 1,22)	0,386	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,368	-
Metaanaliza			1,00 (0,76; 1,31)	0,899	0,00 (-0,03; 0,03)	0,943	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Rys. 12. Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wynik metaanalizy dla OR.



Rys. 13. Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wynik metaanalizy dla RD.



### 5.1.8 Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca dożylnych leków inotropowych lub wazopresyjnych lub mechanicznego wspomagania krążenia lub interwencji chirurgicznej

W zakresie odsetka pacjentów osiągających pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca wymagającą dożylnych leków inotropowych lub wazopresyjnych lub mechanicznego wspomagania krążenia lub interwencji chirurgicznej, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących OMT z empagliflozyną + sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej OMT z empagliflozyną bez sakubitrylu/walsartanu, w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD), zaś w przypadku wyników wyrażonych jako iloraz szans (OR) wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej. Wyniki przedstawiono w Tab. 27.

**Tab. 27. Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca dożylnych leków inotropowych lub wazopresyjnych lub mechanicznego wspomagania krążenia lub interwencji chirurgicznej.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	16/340 (4,7%)	118/1523 (7,7%)	0,59 (0,34; 1,00)	0,052	-0,03 (-0,06; 0,00)	0,023	32,87 (17,66; 237,55)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

### 5.1.9 Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca przyjęcia na oddział kardiologiczny lub oddział intensywnej terapii

W zakresie odsetka pacjentów osiągających pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca wymagającą przyjęcia na oddział kardiologiczny lub oddział intensywnej terapii, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnicę ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 28.

**Tab. 28. Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca przyjęcia na oddział kardiologiczny lub oddział intensywnej terapii.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	17/340 (5,0%)	72/1523 (4,7%)	1,06 (0,62; 1,82)	0,831	0,00 (-0,02; 0,03)	0,834	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

## 5.1.10 Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub nagłej lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca

W zakresie odsetka pacjentów osiągających zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizację z powodu niewydolności serca lub nagłej lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących OMT z empagliflozyną + sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej OMT z empagliflozyną bez sakubitrylu/walsartanu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 29.

**Tab. 29. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub nagłej lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	51/340 (15,0%)	318/1523 (20,9%)	0,67 (0,48; 0,92)	0,014	-0,06 (-0,10; -0,02)	0,007	17,01 (9,81; 63,69)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

## 5.1.11 Dynamika zmiany wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR)

W zakresie dynamiki zmiany wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR), odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 30.

**Tab. 30. Dynamika zmiany eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>/rok).**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	340	-0,20	11,06	1523	-0,60	7,81	0,40 (-0,84; 1,64)	0,527

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

## 5.1.12 Zmiany parametrów życiowych i biomarkerów

W zakresie zmiany parametrów życiowych i biomarkerów w przypadku części parametrów odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami. Należy jednakże podkreślić, że odnotowane średnie różnice są na poziomie błędów laboratoryjnych i należy je traktować jako nieistotne klinicznie.

W zakresie zmiany stężenia kwasu moczowego, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących OMT z empagliflozyną + sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej OMT z empagliflozyną bez sakubitrylu/walsartanu w przypadku efektów wyrażonych jako średnia różnica (MD). Wyniki przedstawiono w Tab. 34.

W zakresie zmiany poziomu potasu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących OMT z dapagliflozyną + sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej OMT z dapagliflozyną bez sakubitrylu/walsartanu w przypadku efektów wyrażonych jako średnia różnica (MD). Wyniki przedstawiono w Tab. 38.

W zakresie zmiany poziomu kreatyniny odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących OMT z dapagliflozyną bez sakubitrylu/walsartanu w porównaniu do grupy stosującej OMT z dapagliflozyną + sakubitryl/walsartan w przypadku efektów wyrażonych jako średnia różnica (MD). Wyniki przedstawiono w Tab. 37.

W zakresie pozostałych parametrów życiowych i biomarkerów odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w przypadku efektów wyrażonych jako średnia różnica (MD). Wyniki przedstawiono w Tab. 31, Tab. 32, Tab. 33, Tab. 35 oraz Tab. 36.

**Tab. 31. Zmiana ciśnienia skurczowego (mm Hg) w 4. tygodniu, 34. tygodniu oraz 52. tygodniu.**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
<b>Zmiana ciśnienia skurczowego (mm Hg) w 4. tygodniu</b>								
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	340	-3,30	12,91	1523	-3,00	11,71	-0,30 (-1,79; 1,19)	0,694
<b>Zmiana ciśnienia skurczowego (mm Hg) w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu)</b>								
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna								
DAPA-HF	250	-2,87	13,90	2123	-1,81	15,00	-1,06 (-2,90; 0,78)	0,258
<b>Zmiana ciśnienia skurczowego (mm Hg) w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu)</b>								
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	340	-2,10	18,44	1523	-2,40	15,61	0,30 (-1,81; 2,41)	0,781

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

**Tab. 32. Zmiana masy ciała (kg) w 52. tygodniu.**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	340	-0,81	5,72	1523	-0,71	5,46	-0,10 (-0,77; 0,57)	0,769

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

**Tab. 33. Zmiana hemoglobiny glikowanej (%) w 52. tygodniu.**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Empagliflozyna + sakubityryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	162	-0,21	1,27	765	-0,30	1,38	0,09 (-0,13; 0,31)	0,421

Zmiany stężenia hemoglobiny glikowanej mierzono u pacjentów z cukrzycą, tj. u 765 pacjentów leczonych empagliflozyną spośród tych, którzy nie otrzymywali inhibitora neprylizyny na początku badania oraz u 162 pacjentów leczonych empagliflozyną wśród pacjentów otrzymujących inhibitor neprylizyny na początku badania.

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

**Tab. 34. Zmiana stężenia kwasu moczowego (mg/ml) w 52. tygodniu.**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Empagliflozyna + sakubityryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	340	-1,17	1,84	1523	-0,92	1,95	-0,25 (-0,47; -0,03)	0,026

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

**Tab. 35. Zmiana NT-proBNP (współczynnik średnich geometrycznych) w 52. tygodniu.**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Empagliflozyna + sakubityryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	340	0,77	0,75	1523	0,74	0,70	0,03 (-0,06; 0,12)	0,501

Ze względu na nienormalny rozkład zmiany NT-proBNP wyniki w zakresie tego punktu końcowego przedstawiono jako stosunek średnich geometrycznych i 95% przedział ufności.

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

**Tab. 36. Zmiana hematokrytu (%) w 52. tygodniu.**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Empagliflozyna + sakubityryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	340	1,69	4,43	1523	2,04	4,29	-0,35 (-0,87; 0,17)	0,185

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

**Tab. 37. Zmiana poziomu kreatyniny (mmol/l) w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu).**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Dapagliflozyna + sakubityryl/walsartan vs dapagliflozyna								



Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
DAPA-HF	250	0,09	0,20	2123	0,06	0,20	0,03 (0,00; 0,06)	0,025

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - wazona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

Tab. 38. Zmiana poziomu potasu (mmol/l) w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu).

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna								
DAPA-HF	250	0,00	0,50	2123	0,08	0,50	-0,08 (-0,14; -0,01)	0,021

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - wazona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

## 5.2 Jakość życia

Jakość życia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- wzrost wyniku w KCCQ-TSS  $\geq 5$  w 8. miesiącu;
- spadek wyniku w KCCQ-TSS  $\geq 5$  w 8. miesiącu;
- średnia zmiana wyniku KCCQ-TSS w 8. miesiącu.

### 5.2.1 Wzrost wyniku w KCCQ-TSS $\geq 5$ w 8. miesiącu

W zakresie odsetka pacjentów osiągających wzrost w wyniku w KCCQ-TSS  $\geq 5$  w 8. miesiącu, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnicę ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 39.

Tab. 39. Wzrost wyniku w KCCQ-TSS  $\geq 5$  w 8. miesiącu.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	151,5/250 (60,6%)	1231/2123 (58,0%)	1,11 (0,85; 1,46)	0,428	0,03 (-0,04; 0,09)	0,424	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

### 5.2.2 Redukcja wyniku w KCCQ-TSS $\geq 5$ w 8. miesiącu

W zakresie odsetka pacjentów osiągających redukcję w wyniku w KCCQ-TSS  $\geq 5$  w 8. miesiącu, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnicę ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Spadek wyniku w KCCQ-TSS  $\geq 5$  w 8. miesiącu.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	66/250 (26,4%)	535/2123 (25,2%)	1,06 (0,79; 1,43)	0,680	0,01 (-0,05; 0,07)	0,683	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

### 5.2.3 Średnia zmiana wyniku KCCQ-TSS w 8. miesiącu

W zakresie średniej zmiany wyniku KCCQ-TSS w 8. miesiącu odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w przypadku efektów wyrażonych jako średnia różnica (MD). Wyniki przedstawiono w Tab. 41.

Tab. 41. Średnia zmiana wyniku KCCQ-TSS w 8. miesiącu.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna								
DAPA-HF	250	4,20	295,67	2123	6,30	857,01	-2,10 (-53,79; 49,59)	0,936

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

## 5.3 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia SGLT2i + ARNI i SGLT2i bez ARNI. W ramach punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa analizowane zdarzenia niepożądane, w tym:

- poważne zdarzenia niepożądane;
- hipowolemię;
- niedociśnienie;
- objawowe niedociśnienie;
- hiperkaliemię;
- zdarzenia niepożądane związane z nerkami;
- ostre uszkodzenie nerek;
- złamanie.

Nie analizowano punktów końcowych charakterystycznych dla SGLT2i, tj. hipokaliemii, hipoglikemii oraz amputacji.

W opisie charakterystyki pacjentów badania DAPA-HF znajduje się informacja sugerująca, że w ramieniu SGLT2i + ARNI część pacjentów otrzymywała równocześnie ACEi (0,8% pacjentów) lub ARB (3% pacjentów). Z punktu widzenia medycznego jest to przeciwwskazane połączenie, które wpływać na częstsze występowanie zdarzeń niepożądane w tym ramieniu.

### 5.3.1 Zdarzenia niepożądane

W zakresie odsetka pacjentów doświadczających poważnych zdarzeń niepożądanych, niedociśnienia oraz objawowego niedociśnienia odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących empagliflozynę bez sakubitrylu/walsartanu w porównaniu do grupy stosującej empagliflozynę + sakubitryl/walsartan, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 42, Tab. 44 i Tab. 45.

W zakresie odsetka pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych związanych z nerkami odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dapagliflozynę bez sakubitrylu/walsartanu w porównaniu do grupy stosującej dapagliflozynę + sakubitryl/walsartan, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 47, na Rys. 16 i Rys. 17.

W przypadku odsetka pacjentów doświadczających hipowolemii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących empagliflozynę bez sakubitrylu/walsartanu w porównaniu do grupy stosującej empagliflozynę + sakubitryl/walsartan, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Odnotowano również istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących dapagliflozynę bez sakubitrylu/walsartanu w porównaniu do grupy stosującej dapagliflozynę + sakubitryl/walsartan, w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR). W przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD) wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej. Metaanaliza powyższych danych w zakresie hipowolemii wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI w porównaniu do grupy stosującej optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 43, na Rys. 14 i Rys. 15.

W zakresie pozostałych porównań dla zdarzeń niepożądanych odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 46, Tab. 48 i Tab. 49.

**Tab. 42. Poważne zdarzenia niepożądane.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR- Reduced	141 /340 (41,5%)	146 /1523 (9,6%)	6,68 (5,08; 8,80)	<0,001	0,32 (0,26; 0,37)	<0,001	3,14 NNTH (2,68; 3,78) NNTH

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

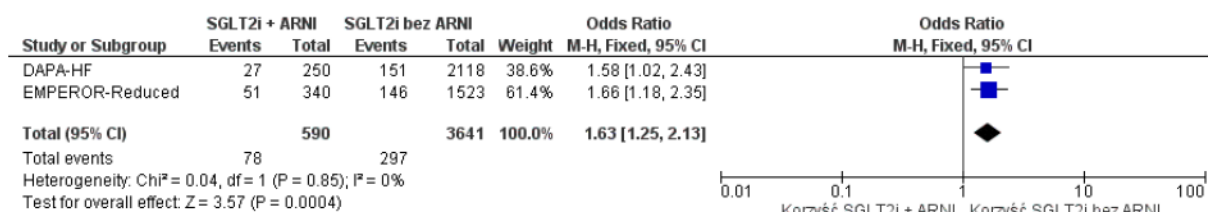
**Tab. 43. Hipowolemia.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							

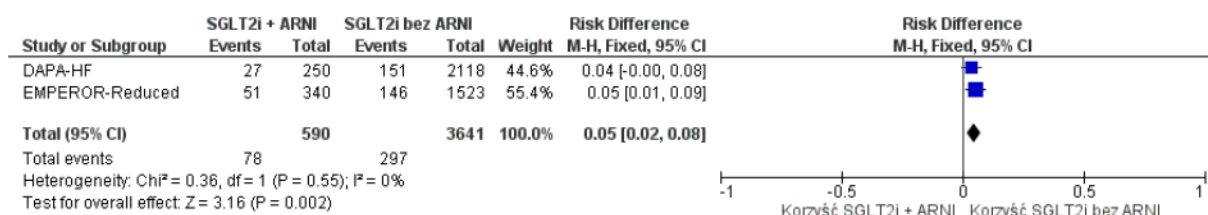
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
DAPA-HF	27/250 (10,8%)	151/2118 (7,1%)	1,58 (1,02; 2,43)	0,039	0,04 (0,00; 0,08)	0,072	27,24 NNTH (303,12 NNTB; 13,04 NNTH)
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	51/340 (15,0%)	146/1523 (9,6%)	1,66 (1,18; 2,35)	0,004	0,05 (0,01; 0,09)	0,009	18,47 NNTH (10,54; 74,61) NNTH
Metaanaliza			1,63 (1,25; 2,13)	<0,001	0,05 (0,02; 0,08)	0,002	22,09 NNTH (13,55; 59,80) NNTH

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Rys. 14. Hipowolemia - wynik metaanalizy dla OR.



Rys. 15. Hipowolemia - wynik metaanalizy dla RD.



Tab. 44. Niedociśnienie.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	51/340 (15,0%)	146/1523 (9,6%)	1,66 (1,18; 2,35)	0,004	0,05 (0,01; 0,09)	0,009	18,47 NNTH (10,54; 74,61) NNTH

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 45. Objawowe niedociśnienie.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	30/340 (8,8%)	76/1523 (5,0%)	1,84 (1,19; 2,86)	0,007	0,04 (0,01; 0,07)	0,019	26,09 NNTH (14,20; 159,69) NNTH

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 46. Hiperkaliemia.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	20/340 (5,9%)	89/1523 (5,8%)	1,01 (0,61; 1,66)	0,978	0,00 (-0,03; 0,03)	0,978	-

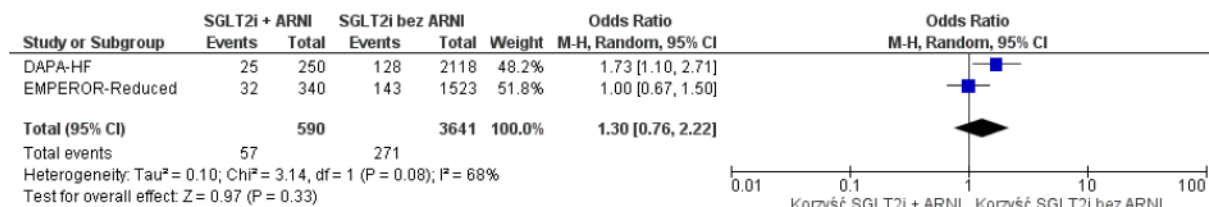
OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 47. Zdarzenia niepożądane związane z nerkami.

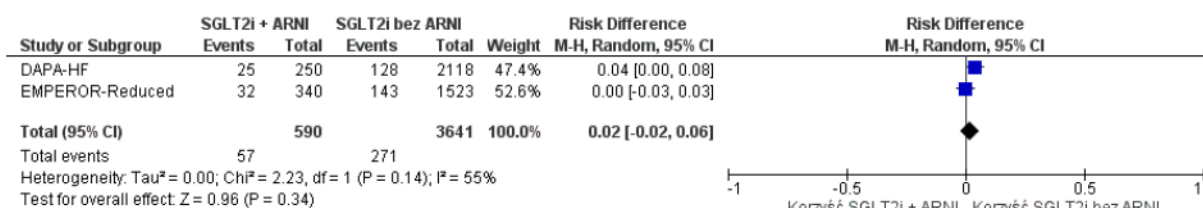
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	25/250 (10,0%)	128/2118 (6,0%)	1,73 (1,10; 2,71)	0,017	0,04 (0,00; 0,08)	0,044	25,27 NNTH (12,80; 982,91) NNTH
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	32/340 (9,4%)	143/1523 (9,4%)	1,00 (0,67; 1,50)	0,990	0,00 (-0,03; 0,03)	0,990	-
Metaanaliza			1,30 (0,76; 2,22)	0,331	0,02 (-0,02; 0,06)	0,337	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Rys. 16. Zdarzenia niepożądane związane z nerkami - wyniki metaanalizy dla OR.



Rys. 17. Zdarzenia niepożądane związane z nerkami - wyniki metaanalizy dla RD.



Tab. 48. Ostre uszkodzenie nerek.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	10/340 (2,9%)	25/1523 (1,6%)	1,82 (0,86; 3,82)	0,116	0,01 (-0,01; 0,03)	0,181	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 49. Złamanie.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	6/250 (2,4%)	43/2118 (2,0%)	1,19 (0,50; 2,82)	0,698	0,00 (-0,02; 0,02)	0,716	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

## 6 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa

Zidentyfikowano poszerzone dane z zakresu bezpieczeństwa terapii lekiem Entresto®, pochodzące z międzynarodowej oraz europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 6.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 50.) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Entresto® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

**Tab. 50. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 09.03.2023) [*adrreports.eu*].**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	291
Choroby serca	3 193
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	28
Choroby ucha i błędnika	131
Choroby endokrynologiczne	52
Choroby oka	315
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 078
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3 916
Choroby wątroby i dróg żółciowych	250
Choroby układu odpornościowego	160
Infekcje i choroby pasożytnicze	758
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 135
Odchylenia w parametrach badań	3 916
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 775
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	551
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	217
Choroby układu nerwowego	2 408
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	5

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Kwestie związane z produktem	86
Choroby psychiczne	652
Choroby nerek i układu moczowego	3 048
Choroby układu rozrodczego i piersi	130
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 951
Choroby skóry i tkanki podskórnej	2 195
Zaburzenia społeczne	17
Procedury chirurgiczne i medyczne	15
Choroby naczyniowe	3 005
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>17 096</b>

### 6.1.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Entresto®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 51.).

**Tab. 51. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 09.03.2023) [vigiaccess.org].**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie WHO Uppsala Monitoring Centre
Choroby krwi i układu limfatycznego	615
Choroby serca	12 720
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	121
Choroby ucha i błędnika	2 530
Choroby endokrynologiczne	247
Choroby oka	2 379
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7 814
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	31 623
Choroby wątroby i dróg żółciowych	493
Choroby układu odpornościowego	1 489
Infekcje i choroby pasożytnicze	6 531
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	24 077
Odchylenia w parametrach badań	18 832
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7 021



Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie WHO Uppsala Monitoring Centre
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 933
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 302
Choroby układu nerwowego	16 838
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	24
Kwestie związane z produktem	648
Choroby psychiczne	5 767
Choroby nerek i układu moczowego	5 902
Choroby układu rozrodczego i piersi	485
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	16 066
Choroby skóry i tkanki podskórnej	5 842
Zaburzenia społeczne	89
Procedury chirurgiczne i medyczne	72
Choroby naczyniowe	13 828

## **7 Analiza wyników efektywności praktycznej**

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia, dotyczącego terapii optymalnym leczeniem farmakologicznym z sakubitrylem/walsartanem.

## 8 Dyskusja i ograniczenia

### 8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania sakubitrylu/walsartanu (Entresto®) stosowanego w ramach optymalnego leczenia farmakologicznego w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową w porównaniu do ACEi.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NOS dla badań bez randomizacji. O ile było to możliwe dane metaanalizowano. Porównanie przeprowadzono poprzez porównanie bezpośrednie. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Do dnia 22.02.2023, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem 4 prace pełnotekstowe (opisujące 2 kontrolowane próby kliniczne oraz 2 analizy post-hoc do niniejszych prób klinicznych) oraz jedno opracowanie wtórne. Nie zidentyfikowano prac pełnotekstowych opisujących badania efektywności praktycznej. Ponadto, do analizy dodatkowo włączono badanie rejestracyjne porównujące sakubitryl/walsartan z enalaprylem, tj badanie PARADIGM-HF.

Badania włączone do niniejszej analizy oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego w skali RoB-2 wg Cochrane dla badania PARADIGM-HF oraz charakteryzujące się wysoką jakością w skali Newcastle Ottawa dla badań bez randomizacji. Brak randomizacji pod względem przydziału do grup leczonych względem stosowania ARNI dla których wyniki uwzględniono w niniejszej analizie, należy jednakże uznać jako czynnik obniżający jakość dowodów w kontekście niniejszej analizy.

Ze względu na brak dostępnych badań dotyczących stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem porównanego z optymalnym leczeniem farmakologicznym z ACEi w niniejszej analizie przeprowadzono porównanie dla optymalnego leczenia farmakologicznego (tj. uwzględniającego SGLT2i) z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI. Włączone dodatkowo do analizy badanie PARADIGM-HF dotyczy stosowania leczenia farmakologicznego, które nie jest zgodne z aktualnie obowiązującą definicją optymalnego leczenia zgodną z wytycznymi ESC 2021 oraz PTK 2021. Brak uwzględnienia optymalnego leczenia farmakologicznego w badaniu PARADIGM-HF wynika z faktu, że badanie pochodzi z 2014 roku i odnosiło się do obowiązującego na tamten czas leczenia optymalnego (nieuwzględniającego wówczas SGLT2i). W analizie oprócz porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI względem optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI przeprowadzono zatem dodatkowo porównanie leczenia

farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem względem leczenia farmakologicznego z ACEi. Przeprowadzone porównania miały na celu wykazanie niezależnego efektu związanego z zastosowaniem SGLT2i oraz ARNI, a co za tym teży, że korzyści kliniczne z zastosowania ARNI, udowodnione w badaniu PARADIGM-HF, będą również widoczne przy zastosowaniu optymalnego leczenia z zastosowaniem SGLT2i.

### **Badanie PARADIGM-HF**

W ramach analizy wyników skuteczności leczenia z badania PARADIGM-HF, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej enalapril dla następujących punktów końcowych:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca HR=0,80 (95%CI: 0,73-0,87);
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych HR=0,80 (95%CI: 0,71-0,89);
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny HR=0,84 (95%CI: 0,76-0,93);
- pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca HR=0,79 (95%CI: 0,71-0,89);
- średnia zmiana wyniku KCCQ-CSS w 8. miesiącu (MD = 1,64 (0,642; 2,637), p =0,001).

W przypadku złożonego wyniku nerkowego odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej enalapril w ramach następujących poważnych zdarzeń niepożądanych:

- co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane [OR = 0,83 (0,76; 0,91), p<0,001; RD = -0,05 (-0,07; -0,02), p <0,001];
- zgon sercowy [OR = 0,75 (0,56; 0,99), p = 0,042; RD = -0,01 (-0,01; 0,00), p = 0,042];
- ostra niewydolność serca [OR = 0,72 (0,52; 0,99), p = 0,043; RD = -0,01 (-0,01; 0,00), p = 0,042];
- omdlenia [OR = 0,63 (0,43; 0,93), p = 0,019; RD = -0,01 (-0,01; 0,00), p = 0,018];
- zatrzymanie akcji serca [OR = 0,54 (0,34; 0,84), p = 0,006; RD = -0,01 (-0,01; 0,00), p = 0,005].

W zakresie pozostałych porównań dla poważnych zdarzeń niepożądanych odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W zakresie zdarzeń niepożądanych niezależnie od ich stopnia nasilenia odnotowano przewagę na korzyść grupy stosującej sakubitryl/walsartan w przypadku 12 spośród 55 analizowanych punktów końcowych, zaś przewagę na korzyść grupy stosującej enalapril odnotowano w przypadku 5 punktów końcowych. W zakresie pozostałych porównań dla zdarzeń niepożądanych odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

### **Optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI**

W ramach metaanalizy wyników skuteczności leczenia ze zidentyfikowanych analiz post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI w porównaniu do grupy stosującej optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI dla następujących punktów końcowych:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych [OR = 0,61 (0,43; 0,86), p = 0,005; RD = -0,04 (-0,06; -0,02), p = 0,001];
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny [OR = 0,69 (0,52; 0,93), p = 0,014; RD = -0,04 (-0,06; -0,01), p = 0,006].

W przypadku pozostałych metaanalizowanych punktów w ramach skuteczności leczenia odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W przypadku punktów końcowych dostępnych tylko dla jednej z analiz post-hoc odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących empagliflozynę + sakubitryl/walsartan w porównaniu do grupy stosującej emagliflozynę bez sakubitrylu/walsartanu dla następujących punktów końcowych:

- pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca dożylnych leków inotropowych lub wazopresyjnych lub mechanicznego wspomaganie krążenia lub interwencji chirurgicznej [OR = 0,59 (0,34; 1,00), p = 0,052; RD = -0,03 (-0,06; 0,00), p = 0,023];
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub nagłej lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca [OR = 0,67 (0,48; 0,92), p = 0,014; RD = -0,06 (-0,10; -0,02), p = 0,007].

W zakresie zmiany parametrów życiowych i biomarkerów w przypadku części parametrów odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami. Należy jednakże podkreślić, że odnotowane średnie różnice są na poziomie błędów laboratoryjnych i nie cechuje ich znaczenie kliniczne. W przypadku pozostałych analizowanych punktów w ramach skuteczności leczenia odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W ramach metaanalizy wyników z zakresu bezpieczeństwa odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI w porównaniu do grupy stosującej optymalne leczenie bez ARNI w ramach hipowolemii [OR = 1,63 (1,25; 2,13), p <0,001; RD = 0,05 (0,02; 0,08), p = 0,002]. W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z nerkami odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W przypadku punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa dostępnych tylko dla jednej z analiz post-hoc odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących flozyny bez sakubitrylu/walsartan w porównaniu do grupy stosującej flozyny + sakubitryl/walsartan dla następujących punktów końcowych:

- poważne zdarzenia niepożądane [OR = 6,68 (5,08; 8,80), p <0,001; RD = 0,32 (0,26; 0,37), p <0,001];
- niedociśnienie [OR = 1,66 (1,18; 2,35), p = 0,004; RD = 0,05 (0,01; 0,09), p = 0,009];

- objawowe niedociśnienie [OR = 1,84 (1,19; 2,86), p = 0,007; RD = 0,04 (0,01; 0,07), p = 0,019)];

W zakresie pozostałych porównań dla zdarzeń niepożądanych odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

## 8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

### 8.2.1 Ograniczenia analizy

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak zidentyfikowanych badań dotyczących stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem porównanego z optymalnym leczeniem farmakologicznym z ACEi. Ze względu na fakt, iż zidentyfikowane badanie PARADIGM-HF dotyczy stosowania leczenia farmakologicznego, które nie jest zgodne z aktualnie obowiązującą definicją optymalnego leczenia zgodną z wytycznymi ESC 2021 oraz PTK 2021, w analizie przedstawiono dodatkowo wyniki porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI. Brak uwzględnienia optymalnego leczenia farmakologicznego w badaniu PARADIGM-HF wynika z faktu, że badanie pochodzi z 2014 roku i odnosiło się do obowiązującego na tamten czas leczenia optymalnego (nieuwzględniającego wówczas SGLT2i). Uwzględnienie w niniejszej analizie dodatkowo porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego (tj. uwzględniającego SGLT2i) z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI ma na celu wykazanie niezależnego efektu związanego z zastosowaniem SGLT2i oraz ARNI.
- Nie zidentyfikowano ani jednej publikacji dotyczącej efektywności praktycznej ocenianej interwencji, przez co brak jest odniesienia do rzeczywistej praktyki klinicznej dla wyników z badań.

### 8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- W ramach uwzględnionego w analizie porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI nie zidentyfikowano randomizowanych badań kontrolowanych skonstruowanych pod kątem oceny dla opisanych ramion badania. W związku z tym do analizy włączono dwa badania dotyczące stosowania empagliflozyny oraz dapagliflozyny, tj. odpowiednio badania EMPEROR-Reduced i DAPA-HF, do których zidentyfikowano analizy post-hoc, w których raportowano wyniki dla ramion SGLT2i z ARNI oraz SGLT2i bez ARNI.
- W ramach porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI włączono 4 publikacje, z czego 2 publikacje stanowią badania główne (EMPEROR-Reduced i DAPA-HF), zaś 2 publikacje stanowią analizy post-hoc (publikacje Packer 2021 oraz Solomon 2020). W niniejszej analizie skuteczność, jakość życia oraz bezpieczeństwa leczenia analizowano na podstawie jedynie analiz post-hoc, zatem w zakresie oceny ryzyka błędu systematycznego oceniono punkty końcowe pochodzące z publikacji

Packer 2021 oraz Solomon 2020. Ze względu na fakt, że oceniane punkty końcowe raportowano dla ramion nie poddanych uprzedniej randomizacji pod względem przydziału do grup leczonych względem stosowania ARNI, ocenę przeprowadzono z wykorzystaniem skali służącej do oceny badań nierandomizowanych (skala NOS).

- Publikacje Solomon 2020 oraz Packer 2021 oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Należy podkreślić, że fakt ten wynikał z tego, że ocena przeprowadzona została za pomocą skali dotyczącej badań nierandomizowanych. Brak randomizacji pod względem przydziału do grup leczonych względem stosowania ARNI dla których wyniki uwzględniono w niniejszej należy uznać jako czynnik obniżający jakość dowodów w kontekście niniejszej analizy.
- Ocena siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE wykazała, że oceniane punkty końcowe uwzględnione w niniejszej analizie w ramach porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI, tj. pochodzące z analiz post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced, charakteryzuje bardzo niska jakość dowodów. Ocena uwzględniała brak randomizacji pod względem przydziału do grup leczonych względem stosowania ARNI jako główny czynnik obniżający jakość dowodów w kontekście niniejszej analizy. Należy podkreślić, że do analizy włączono również badanie PARADIGM-HF stanowiące badanie rejestracyjne porównujące sakubitryl/walsartan z enalapilem, którego siłę dowodów w skali GRADE oceniono jako wysoką.
- W zakresie zmiany parametrów życiowych i biomarkerów w przypadku części parametrów odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami. Należy jednakże podkreślić, że odnotowane średnie różnice są na poziomie błędów laboratoryjnych i nie cechuje ich znaczenie kliniczne. Wyniki dla opisanego punktu końcowego należy zatem traktować jako nieistotne klinicznie.
- W opisie charakterystyki pacjentów badania DAPA-HF znajduje się informacja sugerująca, że w ramieniu SGLT2i + ARNI część pacjentów otrzymywała równocześnie ACEi (0,8% pacjentów) lub ARB (3% pacjentów). Z punktu widzenia medycznego jest to przeciwwskazane połączenie, które wpływać na częstsze występowanie zdarzeń niepożądane w tym ramieniu.
- Włączone do niniejszej analizy opracowanie wtórne Huang 2023 charakteryzuje krytycznie niska jakość według skali AMSTAR 2.

### 8.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych Medline, Embase i The Cochrane Library zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy – Huang 2023. Niewielka dostępność opracowań wtórnych, w których uwzględniono wyniki dla ramion optymalnego leczenia z ARNI względem optymalnego leczenia bez ARNI we wnioskowanym wskazaniu wynikać może z faktu, iż jedyne zidentyfikowane w niniejszej analizie dane dla wymienionych ramion (wyniki analiz post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced) opublikowano stosunkowo niedawno, tj. w 2020 oraz w 2021 roku.

W opracowaniu wtórnym Huang 2023 analizowano ryzyko dla złożonego punktu końcowego obejmującego pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy dla monoterapii inhibitorami SGLT2 oraz ARNI w skojarzeniu z inhibitorami SGLT2. W przeglądzie Huang uwzględniono wyniki badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced włączonych do niniejszej analizy. Analiza wykazała, że w porównaniu z monoterapią inhibitorami SGLT2, terapia skojarzona wiązała się ze zbliżonym ryzykiem złożonego wyniku pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [RR = 0,86, 95% CI (0,63-1,17), Z = 0,98, P = 0,33]. Terapia skojarzona istotnie zmniejszyła ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [RR = 0,64, 95% CI (0,46-0,87), Z = 2,79, P = 0,005]. Ponadto ryzyko zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny było znacznie niższe w przypadku stosowania terapii skojarzonej [RR = 0,72, 95% CI (0,55-0,94), Z = 2,44, P = 0,01]. Ryzyko hipowolemii było istotnie wyższe w przypadku stosowania terapii skojarzonej [RR = 1,55, 95% CI (1,22-1,96), Z = 3,63, p < 0,001].

Zidentyfikowano również rekomendacje NICE 2016, GMMMG 2021, Scottishmedicines 2016, AWMSG 2015, NCPE 2016, HAS, 2017, Zorginstituutnederland 2022, G-ba 2016, IQWiG 2016, Pharmac 2018, oraz CADTH 2021. Większość ze zidentyfikowanych rekomendacji jest pozytywna (wyjątek stanowią rekomendacje AWMSG 2015 oraz HAS 2017). Pozostałe rekomendacje opisują stosowanie sakubitrylu/walsartanu jako zalecanej opcji leczenia objawowej przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Wśród uzasadnień rekomendacji pojawiała się argumentacja, iż stosowanie sakubitrylu/walsartanu, w porównaniu z inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę, istotnie zmniejszają częstość punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca, częstość składowych tego punktu końcowego, jak i częstość śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny [APD Entresto].



## 8.4 Siła dowodów

Podczas analizy zidentyfikowano dwie analizy post-hoc dwóch badań randomizowanych dotyczące porównania optymalnego leczenia z ARNI z optymalnym leczeniem bez ARNI. Przeprowadzono metaanalizy wyżej wymienionych analiz post-hoc dla najistotniejszych punktów końcowych. Zidentyfikowano ponadto 1 opracowanie wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych. Dodatkowo, do analizy włączono jedno badanie RCT stanowiące badanie rejestracyjne porównujące sakubitryl/walsartan z enalapilem, z którego przedstawiono wyniki dla najistotniejszych punktów końcowych.

W analizie zastosowano liczne punkty końcowe z zakresu efektywności klinicznej, bezpieczeństwa i tolerancji terapii oraz jakości życia pacjentów. Wszystkie z tych punktów końcowych są ściśle związane z analizowaną jednostką chorobową i stanowią preferowane miary oceny skuteczności terapii w tym wskazaniu.

W ramach porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI włączono 4 publikacje, z czego 2 publikacje stanowią badania główne (EMPEROR-Reduced i DAPA-HF), zaś 2 publikacje stanowią analizy post-hoc (publikacje Packer 2021 oraz Solomon 2020). W niniejszej analizie skuteczność, jakość życia oraz bezpieczeństwa leczenia analizowano na podstawie jedynie analiz post-hoc, zatem w zakresie oceny ryzyka błędu systematycznego oceniono punkty końcowe pochodzące z publikacji Packer 2021 oraz Solomon 2020. Ze względu na fakt, że oceniane punkty końcowe raportowano dla ramion nie poddanych uprzedniej randomizacji pod względem przydziału do grup leczonych względem stosowania ARNI, ocenę przeprowadzono z wykorzystaniem skali służącej do oceny badań nierandomizowanych (skala NOS). Publikacje oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Należy podkreślić, że fakt ten wynikał z tego, że ocena przeprowadzona została za pomocą skali dotyczącej badań nierandomizowanych. Brak randomizacji pod względem przydziału do grup leczonych względem stosowania ARNI należy uznać jako czynnik obniżający jakość dowodów w kontekście niniejszej analizy. Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, wskazuje zatem na dość niską siłę dowodów w kontekście niniejszej analizy.

Do niniejszej analizy włączono również badanie PARADIGM-HF tj. podstawowe badanie rejestracyjne, będące międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem z udziałem 8 442 pacjentów, porównującym sakubitryl/walsartan z enalapilem. Ocenę jakości badania PARADIGM-HF przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration z wykorzystaniem wersji 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2). W ramach wszystkich ocenianych punktów końcowych badanie PARADIGM-HF oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Podsumowując, ze względu na powyższą ocenę oraz wspomniane ograniczenia wynikające z włączenia do analizy dwóch analiz post-hoc oraz jednego badania RCT (patrz rozdział 8.2) siłę dowodów oceniono na umiarkowaną.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 52).

Tab. 52. Ocena siły dowodów w skali GRADE (optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI).

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki [(95% CI)]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca									
2 (Post-hoc)	Bardzo istotne	Istotna	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	OR (95% CI) 0,83 (0,57; 1,21) p = 0,327 RD (95% CI) -0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,322	Krytyczna (9)	⊕○○○
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych									
2 (Post-hoc)	Bardzo istotne	Brak	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	OR (95% CI) 0,61 (0,43; 0,86) p = 0,005 RD (95% CI) -0,04 (-0,06; -0,02) p = 0,001	Krytyczna (9)	⊕○○○
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny									
2 (Post-hoc)	Bardzo istotne	Brak	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	OR (95% CI) 0,69 (0,52; 0,93) p = 0,014 RD (95% CI) -0,04 (-0,06; -0,01) p = 0,006	Krytyczna (8)	⊕○○○
Złożony wyniki nerkowy									
2 (Post-hoc)	Bardzo istotne	Bardzo istotna	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	OR (95% CI) 1,13 (0,23; 5,48) p = 0,881 RD (95% CI) 0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9217 NNTB (95% CI) 846,42 (44,71; 40,44)	Istotna (6)	⊕○○○
Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca									
2 (Post-hoc)	Bardzo istotne	Brak	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	OR (95% CI) 1,00 (0,76; 1,31) p = 0,899 RD (95% CI) 0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,943	Krytyczna (7)	⊕○○○

Tab. 53. Ocena siły dowodów w skali GRADE (Badanie PARADIGM-HF)

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki [(95% CI)]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR (95% CI) 0,77 (0,70; 0,86) p = 0,0000 RD (95% CI) -0,05 (-0,07; -0,03) p = 0,0000 NNTB (95% CI) 21,32 (15,34; 34,95)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR (95% CI) 0,78 (0,69; 0,88) p = 0,0001 RD (95% CI) -0,03 (-0,05; -0,02) p = 0,0000 NNTB (95% CI) 31,99 (21,52; 62,31)	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR (95% CI) 0,83 (0,74; 0,92) p = 0,0008 RD (95% CI) -0,03 (-0,04; -0,01) p = 0,001 NNTB (95% CI) 35,17(22,23; 84,25)	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
Złożony wyniki nerkowy									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR (95% CI) 0,87 (0,66; 1,15) p = 0,3403 RD (95% CI) 0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,340	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕
Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR (95% CI) 0,79 (0,70; 0,90) p = 0,0002 RD (95% CI) -0,03 (-0,04; -0,01) p = 0,000 NNTB (95% CI) 35,76 (23,31; 76,69)	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕

## 9 Wnioski

Wyniki porównania sakubitrylu/walsartanu z enalaprilem na podstawie danych z badania PARADIGM HF wykazały wyższość wnioskowanej terapii w przypadku wszystkich analizowanych klinicznie istotnych punktów końcowych z zakresu skuteczności leczenia. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa wykazały przewagę w zakresie występowania zarówno poważnych zdarzeń niepożądanych jak i zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia.

Ze względu na fakt, iż zidentyfikowane badanie PARADIGM-HF dotyczy stosowania leczenia farmakologicznego, które nie jest zgodne z aktualnie obowiązującą definicją optymalnego leczenia, w analizie przedstawiono dodatkowo wyniki porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI. Wyniki dla uwzględniono w niniejszej analizie porównania optymalnego leczenia farmakologicznego (tj. uwzględniającego SGLT2i) z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI (na podstawie analiz post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced) wskazują na niezależność efektu związanego z zastosowaniem ARNI od faktu stosowania SGLT2i. W zakresie analizy skuteczności wykazano przewagę na korzyść grupy pacjentów stosujących optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI w porównaniu do grupy stosującej optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI w zakresie kluczowych dla analizy, istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

W kontekście powyższych wyników zastosowanie optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Przeprowadzone porównanie wykazało korzystny efekt kliniczny związany z zastosowaniem ARNI jest niezależny od korzystnego efektu związanego ze stosowaniem SGLT2i.

# Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

## Identyfikacja opracowań pierwotnych, wtórnych i badań efektywności praktycznej

Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline (PubMed), 22.02.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Heart Failure [MeSH Terms]	144 107
#2	Heart Failure [Text Word]	247 709
#3	Cardiac Failure [Text Word]	12 857
#4	Heart Decompensation [Text Word]	134
#5	Myocardial Failure [Text Word]	779
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	256 928
#7	reduced ejection fraction [Text Word]	7 082
#8	#6 AND #7	6 434
#9	HFrEF [Text Word]	3 905
#10	#8 OR #9	7 237
#11	sacubitril [Supplementary Concept]	297
#12	sacubitril [Text Word]	1 783
#13	AHU 377 [Text Word]	2
#14	AHU377 [Text Word]	12
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	1 784
#16	Valsartan [MeSH Terms]	3 538
#17	Valsartan [Text Word]	5 368
#18	CGP 48933 [Text Word]	14
#19	#16 OR #17 OR #18	5 372
#20	#15 AND #19	1 753
#21	sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination [Supplementary Concept]	939
#22	sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination [Text Word]	940
#23	sacubitril/valsartan [Text Word]xx	1 462
#24	LCZ696 [Text Word]	318
#25	LCZ 696 [Text Word]	16
#26	Entresto [Text Word]	113
#27	sacubitril valsartan [Text Word]	1 462
#28	sacubitril valsartan sodium hydrate [Text Word]	940
#29	ARNI [Text Word]	619
#30	angiotensin receptor-nephrylysin inhibitor [Text Word]	27 694

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#31	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	28 984
#32	Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors [MeSH Terms]	5 252
#33	Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor* [Text Word]	5 403
#34	SGLT-2 Inhibitor* [Text Word]	1 273
#35	SGLT-2 [Text Word]	1 442
#36	SGLT2 [Text Word]	6 258
#37	SGLT2 Inhibitor* [Text Word]	4 494
#38	dapagliflozin [Supplementary Concept]	1 336
#39	dapagliflozin [Text Word]	2 447
#40	empagliflozin [Supplementary Concept]	1 352
#41	empagliflozin [Text Word]	2 567
#42	SGLT2i [Text Word]	1 612
#43	SGLT 2i [Text Word]	283
#44	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	10 018
#45	#10 AND #31 AND #44	140

**Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library), 22.02.2023 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	12 328
#2	Heart Failure	44 909
#3	Cardiac Failure	20 353
#4	Heart Decompensation	569
#5	Myocardial Failure	11 835
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	48 491
#7	reduced ejection fraction	4 848
#8	#6 AND #7	3 752
#9	HFrEF	1 125
#10	#8 OR #9	3 809
#11	sacubitril	597
#12	AHU 377	2
#13	AHU377	8
#14	#11 OR #12 OR #13	604
#15	MeSH descriptor: [Valsartan] explode all trees	1 162
#16	Valsartan	2 642
#17	CGP 48933	3
#18	#15 OR #16 OR #17	2 642

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#19	#14 AND #18	598
#20	sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination	13
#21	LCZ696	247
#22	LCZ 696	85
#23	Entresto	55
#24	sacubitril valsartan	592
#25	sacubitril valsartan sodium hydrate	14
#26	ARNI	249
#27	angiotensin receptor-nephtrilysin inhibitor	0
#28	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	808
#29	MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors] explode all trees	695
#30	Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor*	1 273
#31	SGLT-2 Inhibitor*	352
#32	SGLT-2	375
#33	SGLT2	1 458
#34	SGLT2 Inhibitor*	1 377
#35	dapagliflozin	1 667
#36	empagliflozin	1 572
#37	SGLT2i	393
#38	SGLT 2i	70
#39	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	4 314
#40	#10 AND #28 AND #39	34

**Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 22.02.2023 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	('heart'/exp OR heart) AND ('failure'/exp OR failure)	698 326
#2	reduced AND ejection AND fraction	47 376
#3	#1 AND #2	33 097
#4	HFrEF	10 722
#5	#3 OR #4	34 931
#6	'sacubitril plus valsartan'/exp OR 'sacubitril plus valsartan'	4 397
#7	'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor'/exp OR 'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor'	21 935
#8	#5 AND #6 AND #7	362



## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

### Badania pierwotne

**Tab. 57. Prace włączone do przeglądu – badania pierwotne dla porównania optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI.**

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
DAPA-HF	McMurray 2019	McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bóhmlávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Díez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.	Publikacja główna do badania DAPA-HF
DAPA-HF	Solomon 2020	Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, Dewan P, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Inzucchi SE, Desai AS, Bengtsson O, Lindholm D, Sjöstrand M, Langkilde AM, McMurray JJV. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. <i>JACC Heart Fail.</i> 2020 Oct;8(10):811-818.	Publikacja do analizy post-hoc dotycząca wyników u pacjentów leczonych SGLT2i + ARNI vs SGLT2i bez ARNI (analiza wykorzystywana jako główne źródło danych dla niniejszej analizy)
EMPEROR-Reduced	Packer 2020	Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.	Publikacja główna do badania EMPEROR-Reduced (publikacja włączona po referencji)
EMPEROR-Reduced	Packer 2021	Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Rocca HB, Janssens S, Tsutsui H, Zhang J, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Schnee J, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. <i>Eur Heart J.</i> 2021 Feb 11;42(6):671-680.	Publikacja do analizy post-hoc dotycząca wyników u pacjentów leczonych SGLT2i + ARNI vs SGLT2i bez ARNI (analiza wykorzystywana jako główne źródło danych dla niniejszej analizy)

**Tab. 58. Praca dodatkowo włączona do przeglądu – badanie PARADIGM-HF.**

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
PARADIGM-HF	McMurray 2014	McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Sep 11;371(11):993-1004.	Publikacja główna do badania PARADIGM-HF

## Opracowania wtórne

Tab. 59. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne dla porównania optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI.

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Huang 2023	Huang Y, Fang C, Zhang Y, Ma L, Zhou H, Ye H. Effectiveness and safety of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2023 Feb 1;24(2):123-131.	Opracowanie wtórne uwzględniające 2 badania randomizowane i 2 badania kohortowe (w niniejszej analizie ograniczono się do przedstawienia wyników z badań randomizowanych)

# Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

## Badania pierwotne

Tab. 60. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne dla porównania optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
EMPEROR-Reduced	Butler 2022	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 SD. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. <i>Circulation</i> . 2022 Jan 18;145(3):184-193.	W publikacji brak jest opublikowanych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (brak wyszczególnionych wyników dla ramion z ARNI oraz bez ARNI).
DAPA-HF	Docherty 2022	Docherty KF, Anand IS, Chiang CE, Chopra VK, Desai AS, Kitakaze M, Verma S, Vinh PN, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD, Langkilde AM, Jhund PS, McMurray JJV. Effects of Dapagliflozin in Asian Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. <i>JACC Asia</i> . 2022 Mar 29;2(2):139-153.	W publikacji brak jest opublikowanych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (brak wyszczególnionych wyników dla ramion z ARNI oraz bez ARNI). Publikacja dotyczy wyników dla pacjentów z Azji oraz pacjentów spoza Azji.
DAPA-HF	Dewan 2020	Dewan P, Solomon SD, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, DeMets DL, Sabatine MS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM, Anand IS, Bélohávek J, Chopra VK, Dukát A, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Schou M, Vinh PN, McMurray JJV; DAPA-HF Investigators and Committees. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF. <i>Eur J Heart Fail</i> . 2020 Jul;22(7):1247-1258.	W publikacji brak jest opublikowanych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (brak wyszczególnionych wyników dla ramion z ARNI oraz bez ARNI).
DAPA-HF	Docherty 2020	Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, DeMets DL, Sabatine MS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM, Desai AS, Diez M, Howlett JG, Katova T, Ljungman CEA, O'Meara E, Petrie MC, Schou M, Verma S, Vinh PN, Solomon SD, McMurray JJV. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. <i>Eur Heart J</i> . 2020 Jul 1;41(25):2379-2392.	Brak dodatkowych wyników względem publikacji Solomon 2020 włączonej do niniejszej analizy.
EMPEROR-Reduced	Galinier 2022	Galinier M, Ittah D. Efficacy of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial According to Dose and Combination of Baseline Heart Failure Therapies. <i>Archives of Cardiovascular Diseases Supplements</i> , Volume 14, Issue 1, 2022, Page 30, ISSN 1878-6480.	W abstrakcie brak jest opublikowanych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (brak wyszczególnionych wprost wyników dla ramion z ARNI oraz bez ARNI).
DAPA-HF; DELIVER	Jhund 2022	Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, Vaduganathan M, Gasparyan SB, Bengtsson O, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Køber L, Lam CSP, Martinez FA, Sabatine MS, Shah SJ, Solomon SD, McMurray JJV. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. <i>Nat Med</i> . 2022 Sep;28(9):1956-1964.	Publikacja przedstawia wyniki z badania PARADIGM-HF łączone z wynikami z DELIVER (badania, które dotyczyło pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową co stanowi brak zgodności z populacją zdefiniowaną w niniejszej analizie).

DAPA-HF	McDowell 2022	McDowell K, Welsh P, Docherty KF, Morrow DA, Jhund PS, de Boer RA, O'Meara E, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Hammarstedt A, Langkilde AM, Sjöstrand M, Lindholm D, Solomon SD, Sattar N, Sabatine MS, McMurray JJV. Dapagliflozin reduces uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in DAPA-HF. Eur J Heart Fail. 2022 Jun;24(6):1066-1076.	W publikacji brak jest opublikowanych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
DAPA-HF	McMurray 2019b	McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD; DAPA-HF Committees and Investigators. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. Eur J Heart Fail. 2019 Nov;21(11):1402-1411.	W publikacji brak jest opublikowanych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
DAPA-HF	McMurray 2021	McMurray JJV, Solomon SD, Docherty KF, Jhund PS. The Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF) in context. Eur Heart J. 2021 Mar 31;42(13):1199-1202.	W publikacji brak jest opublikowanych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (brak wyszczególnionych wyników dla ramion z ARNI oraz bez ARNI).
B.d.	NCT04575675	Dapagliflozin on Hypotensive Heart Failure Patients After Sacubitril/Valsartan Therapy	Brak wyników na stronie clinicaltrials.gov.
B.d.	NCT05580510	Evaluation of Safety and Efficacy of Empagliflozin and Sacubitril/Valsartan for CHF With Reduced Ejection Fraction in ACHD.	Brak wyników na stronie clinicaltrials.gov.
EMPIRE HF	Omar 2021	M Omar, J Hempel Larsen, J Jensen, C Kistorp, L Videbaek, M Kjaer Poulsen, F Gustafsson, L Koeber, M Schou, J Eifer Moeller, Empire HF, Effect of empagliflozin in hfref patients treated with angiotensin receptor neprilysin inhibitor an analysis of EMPIRE HF, European Heart Journal, Volume 42, Issue Supplement_1, October 2021, ehab724.0800.	Abstrakt do badania EMPIRE HF, w którym brak wyników dla punktów końcowych uwzględnionych w niniejszej analizie.
EMPEROR-Reduced	Packer 2021 b	Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. Circulation. 2021 Jan 26;143(4):326-336.	W publikacji brak jest opublikowanych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
DAPA-VO2	Palau 2022	Palau P, Amiguet M, Domínguez E, Sastre C, Mollar A, Sella J, Garcia Pinilla JM, Larumbe A, Valle A, Gómez Doblás JJ, de la Espriella R, Miñana G, Mezcua AR, Santas E, Bodí V, Sanchis J, Pascual-Figal D, Górriz JL, Bayés-Genís A, Núñez J; DAPA-VO2 Investigators (see Appendix). Short-term effects of dapagliflozin on maximal functional capacity in heart failure with reduced ejection fraction (DAPA-VO2): a randomized clinical trial. Eur J Heart Fail. 2022 Oct;24(10):1816-1826.	W publikacji brak jest opublikowanych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (brak wyszczególnionych wyników dla ramion z ARNI oraz bez ARNI).
PARALLEL-HF	Tsutsui 2021	Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, Ito H, Yamamoto K, Sakata Y, Desai AS, Ohishi T, Iimori T, Kitamura T, Guo W; PARALLEL-HF Investigators. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction - Results From the PARALLEL-HF Study. Circ J. 2021 Apr 23;85(5):584-594.	Pacjenci nie stosowali optymalnego leczenia (brak stosowania SGLT-2). Badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej.

B.d.	Petrie 2020	Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett J, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD, Johanson P, Greasley PJ, Boulton D, Bengtsson O, Jhund PS, McMurray JJV. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. <i>JAMA</i> . 2020 Apr 14;323(14):1353-1368.	W publikacji brak jest opublikowanych wyników do wykorzystania w niniejszej analizie (brak wyszczególnionych wyników dla ramion z ARNI oraz bez ARNI). Publikacja dotyczy wyników dla pacjentów z cukrzycą oraz bez cukrzycy.
B.d.	Raschi 2022	Raschi E, Diemberger I, Sabatino M, Poluzzi E, De Ponti F, Potena L. Evaluating sacubitril/valsartan as a treatment option for heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2022 Feb;23(3):303-320.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
DAPA-HF	Richardson 2021	Richardson S, Colman J, Turley A145 Investigating the direct implications of the dapa HF trial and the introduction of sodium-glucose like co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on middlesbrough's heart failure population <i>Heart</i> 2021;107:A111-A112.	Praca stanowi abstrakt analizy retrospektywnej.
EMPEROR-Reduced	Seronde 2021	Seronde MF. Effect of empagliflozin on major heart failure outcomes and renal function in patients with heart failure with a reduced ejection fraction, with and without sacubitril/valsartan. <i>Archives of Cardiovascular Diseases Supplements</i> (2021), 13(3), 256.	Brak dodatkowych wyników względem publikacji Packer 2021 włączonej do niniejszej analizy.
EMPEROR-Reduced	Špinar 2021	Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. EMPEROR reduced - empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. <i>Vnitř Lek</i> . 2021 Winter;67(1):43-47.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji w języku angielskim.
EMPHASIS-HF; PARADIGM-HF; DAPA-HF	Vaduganathan 2020	Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, Packer M, Fonarow GC, McMurray JJV, Solomon SD. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. <i>Lancet</i> . 2020 Jul 11;396(10244):121-128.	Analiza do trzech badań (EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF, DAPA-HF). Brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
EMPEROR-Reduced	Verma 2022	Verma S, Dhingra NK, Butler J, Anker SD, Ferreira JP, Filippatos G, Januzzi JL, Lam CSP, Sattar N, Peil B, Nordaby M, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Reduced trial committees and investigators. Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2022 Jan;10(1):35-45.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
PARAGON-HF; PARADIGM-HF	Wijkman 2022	Wijkman MO, Claggett B, Vaduganathan M, Cunningham JW, Rorth R, Jackson A, Packer M, Zile M, Rouleau J, Swedberg K, Lefkowitz M, Shah SJ, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Effects of sacubitril/valsartan on glycemia in patients with diabetes and heart failure: the PARAGON-HF and PARADIGM-HF trials. <i>Cardiovasc Diabetol</i> . 2022 Jun 18;21(1):110.	Publikacja przedstawia wyniki z badania PARADIGM-HF łączone z wynikami z PARAGON-HF (badania, które dotyczyło pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową co stanowi brak zgodności z populacją zdefiniowaną w niniejszej analizie).

## Badania efektywności praktycznej

Tab. 61. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej dla porównania optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
ADD DAPA	Jariwala 2021	Jariwala P, Jadhav K, Punjani A, Boorugu H, Mari AR. ADDition of DAPAgliflozin, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor to Angiotensin Receptor Blocker-Nephrilysin Inhibitors Non-Responders in Patient with Refractory Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (ADD DAPA trial). Indian Heart Journal. 2021 Sep-Oct;73(5):605-611.	W publikacji brak jest punktów końcowych do wykorzystania w niniejszej analizie.
B.d.	Coons 2023	Coons JC, Kliner J, Mathier MA, Mulukutla S, Thoma F, Sezer A, Beisel C, Glassbrenner T, Keebler M. Impact of a Medication Optimization Clinic on Heart Failure Hospitalizations. Am J Cardiol. 2023 Feb 1;188:102-109.	Pacjenci przyjmujący ARNI stanowili niewielką grupę populacji badanej.
EVOLUTION HF	Savarese 2023	Savarese G, Kishi T, Vardeny O, Adamsson Eryd S, Bodegård J, Lund LH, Thuresson M, Bozkurt B. Heart Failure Drug Treatment-Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). JACC Heart Fail. 2023 Jan;11(1):1-14.	W publikacji brak jest punktów końcowych do wykorzystania w niniejszej analizie.
B.d.	Capovilla 2022	Capovilla TM, Mapelli M, Mattavelli I, Salvioni E, Marongiu A, Maranzano G, Vignati C, Palermo P, Sinagra G, Agostoni P. DAPAGLIFLOZIN USE IN HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION PATIENTS: A SINGLE CENTRE COMPARISON BETWEEN REAL-LIFE AND DAPA-HF DATA, European Heart Journal Supplements, Volume 24, Issue Supplement_K, December 2022, suac121.466.	W publikacji brak jest punktów końcowych do wykorzystania w niniejszej analizie.
B.d.	Kim 2022	Kim BJ, Huang CW, Chung J, Neyer JR, Liang B, Yu AS, Kwong EK, Park JS, Hung P, Sim JJ. Real-world use patterns of angiotensin receptor-nephrilysin inhibitor (sacubitril/valsartan) among patients with heart failure within a large integrated health system. J Manag Care Spec Pharm. 2022 Oct;28(10):1173-1179.	Spośród populacji badania tylko jedna osoba ma przyjmowała fozyny w grupie przyjmującej jednocześnie ARNI.
B.d.	Abumayyaleh 2022	Abumayyaleh M, Demmer J, Krack C, Pilsinger C, El-Batrawy I, Behnes M, Aweimer A, Mügge A, Lang S, Akin I. Hemodynamic Effects of Sacubitril/Valsartan in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Over 24 Months: A Retrospective Study. Am J Cardiovasc Drugs. 2022 Sep;22(5):535-544.	Spośród populacji badania tylko 10 osób przyjmowało fozyny.
B.d.	Escobar 2022	Escobar C, Palacios B, Varela L, Gutiérrez M, Duong M, Chen H, Justo N, Cid-Ruzafa J, Hernández I, Hunt PR, Delgado JF. Prevalence, Characteristics, Management and Outcomes of Patients with Heart Failure with Preserved, Mildly Reduced, and Reduced Ejection Fraction in Spain. J Clin Med. 2022 Sep 2;11(17):5199.	W populacji badanej ARNI w przyjmowało 0% oraz 12,5%, zaś fozyny 6,8% oraz 6,7% pacjentów odpowiednio w 2016 i 2019 roku.
PHARM-HF	Patil 2022	Patil T, Ali S, Kaur A, Akridge M, Eppes D, Paarlberg J, Parashar A, Jarmukli N. Impact of Pharmacist-Led Heart Failure Clinic on Optimization of Guideline-Directed Medical Therapy (PHARM-HF). J Cardiovasc Transl Res. 2022 Dec;15(6):1424-1435.	Definicja leczenia w badaniu nie uwzględnia rozróżnienia pomiędzy ACEi/ARNI/ARB.
B.d.	Karabulut 2022	Karabulut U, Keskin K, Karabulut D, Yiğit E, Yiğit Z. Effect of Sacubitril/Valsartan Combined with Dapagliflozin on Long-Term Cardiac Mortality in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Angiology. 2022 Apr;73(4):350-356.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
B.d.	Vaduganathan 2022	Vaduganathan M, Greene SJ, Zhang S, Solomon N, Chiswell K, Devore AD, Butler J, Heidenreich PA, Huang JC, Kittleson MM, Joynt Maddox KE, McDermott JJ, Owens AT, Peterson PN, Solomon SD, Vardeny O, Yancy CW, Fonarow GC. Projected Clinical Benefits of Implementation of SGLT-2 Inhibitors Among Medicare Beneficiaries Hospitalized for Heart Failure. J Card Fail. 2022 Apr;28(4):554-563.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.

B.d.	Niemiec 2022	Niemiec R, Morawska I, Stec M, Kuczmik W, Swinarew AS, Stanula A, Mizia-Stec K. ARNI in HFrEF-One-Centre Experience in the Era before the 2021 ESC HF Recommendations. <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2022 Feb 13;19(4):2089.	Spośród populacji badania tylko 6 osób przyjmowało fozyny.
SECSI Registry	Jiménez-Blanco 2021	Jiménez-Blanco Bravo M, Valle A, Gayán Ordás J, Del Prado Díaz S, Cordero Pereda D, Morillas Climent H, Bascompte Claret R, Seller Moya J, Zamorano Gómez JL, Alonso Salinas GL. Safety and Efficacy of the Combination of Sacubitril/Valsartan and SGLT2i in HFrEF Patients (SECSI Registry). <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> . 2021 Nov 1;78(5):e662-e668.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
B.d.	Armentaro 2021	Armentaro G, D'Arrigo G, Magumo M, Toscani AF, Condoleo V, Miceli S, Cassano V, Maio R, Arturi F, Tripepi G, Sesti G, Sciacqua A. Impact of Sacubitril/Valsartan on Clinical and Echocardiographic Parameters in Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction: Data From a Real Life 2-year Follow-Up Study. <i>Front Pharmacol</i> . 2021 Aug 16;12:733475.	Spośród populacji badania tylko 4 pacjentów z cukrzycą leczono SGLT2i.
B.d.	Morillas-Climent 2019	Morillas-Climent H, Seller-Moya J, Vicedo-López Á, Galcerá-Jornet E, Alania-Torres E, Rodríguez-Pichardo Y, Larumbe-Rodríguez A, Valle-Muñoz A. Evolution of functional class, biochemical and echocardiographic parameters and clinical outcomes after sacubitril/valsartan initiation in daily practice. <i>J Comp Eff Res</i> . 2019 Jul;8(9):685-697.	Spośród populacji badania tylko 23,5% przyjmowało fozyny.

## Opracowania wtórne

**Tab. 62. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne dla porównania optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI.**

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Abdin 2022	Abdin A, Schulz M, Riemer U, Hadëri B, Wachter R, Laufs U, Bauersachs J, Kindermann I, Vukadinović D, Böhm M. Sacubitril/valsartan in heart failure: efficacy and safety in and outside clinical trials. <i>ESC Heart Fail</i> . 2022 Dec;9(6):3737-3750.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Aimo 2021	Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, Bayes-Genis A, Lombardi CM, Passino C, Emdin M, Georgiopoulos G. Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Cardiovasc Drugs Ther</i> . 2021 Oct;35(5):1067-1076.	Brak wyników dla optymalnego leczenia z ami i bez ami
Cavallari 2022	Cavallari I, Maddaloni E, Nusca A, Tuccinardi D, Buzzetti R, Pozzilli P, Grigioni F. SGLT-2 Inhibitors on Top of Current Pharmacological Treatments for Heart Failure: A Comparative Review on Outcomes and Cost Effectiveness. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> . 2022 May;22(3):263-270.	Praca nie zawiera wyników dla porównań oraz punktów końcowych uwzględnionych w niniejszej analizie.
Chaudhary 2021	Chaudhary AG, Alreefi FM, Aziz MA. Emerging Pharmacologic Therapies for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. <i>CJC Open</i> . 2021 Feb 1;3(5):646-657.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
De Marzo 2022	De Marzo V, Savarese G, Tricarico L, Hassan S, Iacoviello M, Porto I, Ameri P. Network meta-analysis of medical therapy efficacy in more than 90,000 patients with heart failure and reduced ejection fraction. <i>J Intern Med</i> . 2022 Aug;292(2):333-349.	Przeгляд wyróżnia porównanie dla badań w populacji ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, jednakże brak jest wyników dla porównań uwzględnionych w niniejszej analizie (brak porównania dla optymalnego leczenia z ARNI vs optymalnego leczenia bez ARNI).
Dębska-Kozłowska 2022	Dębska-Kozłowska A, Książczyk M, Lelonek M. Where are we in 2021 with heart failure with reduced ejection fraction?-current outlook and expectations from new promising clinical trials. <i>Heart Fail Rev</i> . 2022 Mar;27(2):419-430.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Docherty 2022	Docherty KF, Bayes-Genis A, Butler J, Coats AJS, Drazner MH, Joyce E, Lam CSP. The four pillars of HFrEF therapy: is it time to treat heart failure regardless of ejection fraction? <i>Eur Heart J Suppl</i> . 2022 Dec 19;24(Suppl L):L10-L19.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.

Docherty 2022b	Docherty KF, McMurray JJV. Foundational drugs for HFrEF: the growing evidence for a rapid sequencing strategy. <i>Br J Cardiol.</i> 2022 Jan 12;29(1):2.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Docherty 2022c	Docherty KF, Simpson J, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Lindholm D, Langkilde AM, Solomon SD, McMurray JJV; DAPA-HF Investigators and Committees. Effect of Dapagliflozin, Compared With Placebo, According to Baseline Risk in DAPA-HF. <i>JACC Heart Fail.</i> 2022 Feb;10(2):104-118.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Escobar 2022	Escobar C, Luis-Bonilla J, Crespo-Leiro MG, Esteban-Fernández A, Farré N, Garcia A, Nuñez J. Individualizing the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a journey from hospitalization to long-term outpatient care. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2022 Oct;23(14):1589-1599.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
Espinoza 2021	Espinoza C, Alkhateeb H, Siddiqui T. Updates in pharmacotherapy of heart failure with reduced ejection fraction. <i>Ann Transl Med.</i> 2021 Mar;9(6):516.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Giannopoulos 2023	Giannopoulos G, Kousta M, Anagnostopoulos I, Karageorgiou S, Myrovali E, Deftereos G, Fragakis N, Siasos G, Vassilikos VP. Advances in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Management - The role of Sacubitril-Valsartan, Pirlfenidone, Spironolactone and Empagliflozin: Is Success a Series of Small Victories? <i>Curr Pharm Des.</i> 2023 Feb 2.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
Ji 2023	Ji PJ, Zhang ZY, Yan Q, Cao HL, Zhao YJ, Yang B, Li J. The cardiovascular effects of SGLT2 inhibitors, RAS inhibitors, and ARN inhibitors in heart failure. <i>ESC Heart Fail.</i> 2023 Feb 1.	Przegląd wyróżnia porównanie dla badań w populacji ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, jednakże brak jest wyników dla porównań uwzględnionych w niniejszej analizie (brak porównania dla optymalnego leczenia z ARNI vs optymalnego leczenia bez ARNI).
Kim 2017	Kim DH, Chien FJ, Eisen HJ. Pharmacologic Management for Heart Failure and Emerging Therapies. <i>Curr Cardiol Rep.</i> 2017 Aug 24;19(10):94	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Lin 2022	Lin Y, Zhang H, Zhao S, Chen L, Li J, Wang X, Tian W. The Efficacy and Safety of the Combined Therapy of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors and Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibitor in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Meta-Analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF Sub-Analysis. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2022 May 18;9:882089.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Mann 2021	Mann DL, Felker GM. Mechanisms and Models in Heart Failure: A Translational Approach. <i>Circ Res.</i> 2021 May 14;128(10):1435-1450.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Mascolo 2022	Mascolo A, di Mauro G, Cappetta D, De Angelis A, Torella D, Urbanek K, Berrino L, Nicoletti GF, Capuano A, Rossi F. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure. <i>Pharmacol Res.</i> 2022 Jan;175:106035.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
McMurray 2022	McMurray JJV, Docherty KF. Insights into foundational therapies for heart failure with reduced ejection fraction. <i>Clin Cardiol.</i> 2022 Jun;45 Suppl 1(Suppl 1):S26-S30.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Mohananey 2021	Mohananey D, Mewhort H, Shekhar S, Mohananey A, Chaudhary R, Gaglianella N, Ramakrishna H. Heart Failure Trial Update-Analysis of Recent Data. <i>J Cardiothorac Vasc Anesth.</i> 2021 Sep;35(9):2792-2800.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Murphy 2020	Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. <i>JAMA.</i> 2020 Aug 4;324(5):488-504.	Brak wyników dla optymalnego leczenia z ARNI i bez ARNI.
Rahamim 2021	Rahamim E, Nachman D, Yagel O, Yarkoni M, Elbaz-Greener G, Amir O, Aseh R. Contemporary Pillars of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Medical Therapy. <i>J Clin Med.</i> 2021 Sep 26;10(19):4409.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Riccardi 2022	Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, Adamo M, Pagnesi M, Rosano G, Metra M, von Haehling S, Tomasoni D. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. <i>ESC Heart Fail.</i> 2022 Dec;9(6):3667-3693.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.



Savage 2022	Savage P, Cox B, Linden K, Coburn J, Shahmohammadi M, Menown I. <i>Advances in Clinical Cardiology</i> 2021: A Summary of Key Clinical Trials. <i>Adv Ther.</i> 2022 Jun;39(6):2398-2437.	Praca nie zawiera wyników dla porównań oraz punktów końcowych uwzględnionych w niniejszej analizie.
Seferovic 2021	Seferovic PM, Polovina M, Milinkovic I, Anker S, Rosano G, Coats A. Expect the Unexpected in the Medical Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: between Scientific Evidence and Clinical Wisdom. <i>Int J Heart Fail.</i> 2021 May 26;3(4):205-218.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Sharma 2022	Sharma A, Verma S, Bhatt DL, Connelly KA, Swiggum E, Vaduganathan M, Zieroth S, Butler J. Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF: How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? <i>JACC Basic Transl Sci.</i> 2022 Mar 2;7(5):504-517.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Statescu 2021	Stătescu C, Sasău R, Clement A, Anghel L. New Perspectives in the Treatment of Acute and Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. <i>Journal of Cardiovascular Emergencies.</i> 2021;7(4): 88-99.	Brak wyników dla optymalnego leczenia z ARNI i bez ARNI
Stretti 2021	Stretti L, Zippo D, Coats AJS, Anker MS, von Haehling S, Metra M, Tomasoni D. A year in heart failure: an update of recent findings. <i>ESC Heart Fail.</i> 2021 Dec;8(6):4370-4393.	Praca nie zawiera wyników dla porównań oraz punktów końcowych uwzględnionych w niniejszej analizie.
Teo 2022	Teo YN, Teo YH, Syn NL, Yoong CSY, Cheong AJY, Wee CF, Lim YC, Lee CH, Yeo TC, Chai P, Wong RCC, Lin W, Sia CH. Comparing Sacubitril/Valsartan Against Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Clin Drug Investig.</i> 2022 Jan;42(1):1-16.	Praca stanowi porównanie pośrednie w którym brak jest wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Tomasoni 2020	Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, von Haehling S, Coats AJS, Metra M. Heart failure in the last year: progress and perspective. <i>ESC Heart Fail.</i> 2020 Dec;7(6):3505-3530.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Tromp 2022	Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P, Anand IS, Lam CSP, Voors AA. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. <i>JACC Heart Fail.</i> 2022 Feb;10(2):73-84.	Brak wyników dla optymalnego leczenia z ARNI i bez ARNI.
Wijnen 2022	Wijnen M, Duschek EJJ, Boom H, van Vliet M. The effects of antidiabetic agents on heart failure. <i>Neth Heart J.</i> 2022 Feb;30(2):65-75.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
Xiang 2022	Xiang B, Yu Z, Zhou X. Comparative Efficacy of Medical Treatments for Chronic Heart Failure: A Network Meta-Analysis. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2022 Jan 13;8:787810.	Praca nie zawiera wyników dla porównań oraz punktów końcowych uwzględnionych w niniejszej analizie.
Yamani 2021	Yamani N, Shaikh FN, Sarfraz S, Khan HK, Wasim MF, Paracha AA, Almas T, Mookadam F, Unzek S. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors in heart failure patients treated with dual angiotensin receptor blocker-nephrilysin inhibitor: An updated meta-analysis. <i>Ann Med Surg (Lond).</i> 2021 Sep 8;70:102796.	Praca nie zawiera wyników dla porównań oraz punktów końcowych uwzględnionych w niniejszej analizie.
Yan 2021	Yan Y, Liu B, Du J, Wang J, Jing X, Liu Y, Deng S, Du J, She Q. SGLT2i versus ARNI in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. <i>ESC Heart Fail.</i> 2021 Jun;8(3):2210-2219.	Brak wyników dla optymalnego leczenia z ARNI i bez ARNI.
Zannad 2020	Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. <i>Lancet.</i> 2020 Sep 19;396(10254):819-829.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.

## Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

### clinicaltrials.gov

Tab. 63. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje*	Status badania
NCT03057977	EMPEROR-Reduced	Empagliflozyna	Placebo	Tak	Packer 2021; Packer 2020.	Zakończony
NCT03036124	DAPA-HF	Dapagliflozyna	Placebo	Tak	Solomon 2020; McMurray 2019.	Zakończony
NCT01035255	PARADIGM-HF	Sakubitryl/walsartan 200 mg dwa razy dziennie	Enalapril 10 mg dwa razy dziennie	Tak	McMurray 2014.	Zakończony

\* wymieniono tylko publikacje dla porównań uwzględnionych w niniejszej analizie

### clinicaltrialsregister.eu

Tab. 64. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
1245.121	EMPEROR-Reduced	Empagliflozyna	Placebo	Tak	Brak	Zakończony
D1699C00001	DAPA-HF	Dapagliflozyna	Placebo	Tak	Brak	Zakończony
CLCZ696B2317	PARADIGM-HF	Sakubitryl/walsartan 200 mg dwa razy dziennie	Enalapril 10 mg dwa razy dziennie	Tak	Brak	Zakończony

## Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 65. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DAPA-HF	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li> <li>frakcja wyrzutowa <math>\leq</math> 40% oraz objawy klasy II-IV NYHA (New York Heart Association);</li> <li>poziom N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B w osoczu <math>\geq</math> 600 pg/ml (lub <math>\geq</math> 400 pg/ml, jeśli byli hospitalizowani z powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy);</li> <li>w przypadku pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków na wyjściowej elektrokardiografii poziomy N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B <math>\geq</math> 900 pg/ml niezależnie od historii hospitalizacji z powodu niewydolności serca;</li> <li>otrzymywanie standardowej terapii za pomocą urządzenia do niewydolności serca (wszczepialny kardiowerter-defibrylator, terapia resynchronizująca serce lub oba) i standardowej terapii lekowej, w tym inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę, blokera receptora angiotensyny lub sakubitrilu/walsartanu plus beta -blokera, chyba że takie stosowanie było przeciwwskazane lub skutkowało nieakceptowalnymi skutkami ubocznymi;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niedawne leczenie lub niedopuszczalne działania niepożądane związane z inhibitorem SGLT2;</li> <li>cukrzyca typu 1;</li> <li>objawy niedociśnienia lub skurczowego ciśnienia krwi poniżej 95 mm Hg;</li> <li>szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 30 ml/minutę na 1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała (lub szybko pogarszająca się czynność nerek).</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego jako terapii do której zachęcano pacjentów;</li> <li>• dawki leków dobierane indywidualnie, zgodnie z zaleceniami wytycznych;</li> <li>• w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 kontynuacja przyjmowania terapii obniżającej poziom glukozy (z dostosowaniem dawki w razie potrzeby).</li> </ul>	
EMPEROR-Reduced	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku <math>\geq 18</math> lat w momencie badania przesiewowego (dla Japonii: wiek <math>\geq 20</math> lat w momencie badania przesiewowego);</li> <li>• pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca NYHA (klasyfikacja New York Heart Association) II-IV klasy i zmniejszoną frakcją wyrzutową (frakcja wyrzutowa lewej komory <math>\leq 40\%</math>) i podwyższonym NT-proBNP; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jeśli frakcja wyrzutowa wynosi <math>\geq 36\%</math> do <math>\leq 40\%</math>: NT-proBNP <math>\geq 2500</math> pg/ml dla pacjentów bez migotania przedsionków lub NT-proBNP <math>\geq 5000</math> pg/ml u pacjentów z migotaniem przedsionków,</li> <li>○ jeśli frakcja wyrzutowa wynosi <math>\geq 31\%</math> do <math>\leq 35\%</math>: NT-proBNP <math>\geq 1000</math> pg/ml dla pacjentów bez migotania przedsionków lub NT-proBNP <math>\geq 2000</math> pg/ml dla pacjentów z migotaniem przedsionków,</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zawał mięśnia sercowego, operacja pomostowania aortalno-wieńcowego lub inna poważna operacja sercowo-naczyniowa, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 90 dni przed 1 wizytą;</li> <li>• biorca przeszczepu serca lub zgłoszony do przeszczepu serca;</li> <li>• ostra zdekompensowana niewydolność serca;</li> <li>• skurczowe ciśnienie krwi <math>\geq 180</math> mmHg podczas 2. wizyty;</li> <li>• objawowe niedociśnienie i/lub skurczowe ciśnienie krwi <math>&lt; 100</math> mmHg;</li> <li>• wskazanie obejmujące choroby wątroby;</li> <li>• zaburzona czynność nerek, zdefiniowana jako eGFR <math>&lt; 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (przewlekła choroba nerek - równanie współpracy epidemiologicznej) lub wymagająca dializy;</li> <li>• historia kwasicy ketonowej;</li> <li>• obecne lub wcześniejsze stosowanie inhibitora SGLT-2 lub złożonego inhibitora SGLT-1 i 2;</li> <li>• obecne zapisanie do innego eksperymentalnego urządzenia lub badania leku;</li> <li>• znana alergia lub nadwrażliwość na empagliflozynę lub inne inhibitory SGLT-2;</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajść w ciążę w trakcie trwania badania;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ jeśli frakcja wyrzutowa wynosi <math>\leq 30\%</math>: NT-proBNP <math>\geq 600</math> pg/ml dla pacjentów bez migotania przedsionków lub NT-proBNP <math>\geq 1200</math> pg/ml dla pacjentów z migotaniem przedsionków,</li> <li>○ frakcja wyrzutowa <math>\leq 40\%</math> i hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy: NTproBNP <math>\geq 600</math> pg/ml u chorych bez migotania przedsionków i NT-proBNP <math>\geq 1200</math> pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków;</li> <li>● odpowiednie leczenie farmakologiczne w niewydolności serca zgodne z obowiązującymi lokalnymi i międzynarodowymi wytycznymi sercowo-naczyniowymi, stabilne przez co najmniej 1 tydzień przed 1 wizytą;</li> <li>● właściwe korzystanie z urządzeń medycznych, takich jak kardiowerter-defibrylator lub terapii resynchronizującej serce, zgodnie z obowiązującymi lokalnymi lub międzynarodowymi wytycznymi sercowo-naczyniowymi;</li> <li>● podpisany i datowany pisemny formularz świadomej zgody;</li> <li>● obowiązują dalsze kryteria włączenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● obowiązują dalsze kryteria wykluczenia.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
PARADIGM-HF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li> <li>• pacjenci muszą wyrazić pisemną świadomą zgodę przed wykonaniem jakiegokolwiek oceny;</li> <li>• objawy klasy II, III lub IV według New York Heart Association (NYHA);</li> <li>• frakcja wyrzutowa wynosząca 40% lub mniej (która została zmieniona na 35% lub mniej przez zmianę protokołu z dnia 15 grudnia 2010 r.);</li> <li>• poziom peptydu natriuretycznego typu B (BNP) w osoczu co najmniej 150 pg na mililitr (lub poziom N-końcowego pro-BNP [NT-proBNP] <math>\geq</math> 600 pg na mililitr)</li> <li>• jeśli pacjent był hospitalizowany z powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy, BNP co najmniej 100 pg na mililitr (lub NT-proBNP <math>\geq</math> 400 pg na mililitr);</li> <li>• pacjenci przyjmujący jakąkolwiek dawkę inhibitora ACE lub ARB;</li> <li>• przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym pacjenci musieli przyjmować stałą dawkę beta-blokera i inhibitora ACE (lub ARB) odpowiadającą co najmniej 10 mg enalaprilu dziennie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie innych leków eksperymentalnych w momencie rejestracji lub w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania od rejestracji, w zależności od tego, który okres jest dłuższy;</li> <li>• objawowe niedociśnienie;</li> <li>• skurczowe ciśnienie krwi poniżej 100 mm Hg podczas badania przesiewowego lub 95 mm Hg podczas randomizacji;</li> <li>• szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 30 ml na minutę na 1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała podczas badania przesiewowego lub randomizacji lub spadek eGFR o ponad 25 % (który został zmieniony na 35%) między badaniem przesiewowym a randomizacją;</li> <li>• stężenie potasu w surowicy powyżej 5,2 mmol na litr podczas badania przesiewowego (lub powyżej 5,4 mmol na litr podczas randomizacji);</li> <li>• obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie;</li> <li>• niedopuszczalne działania niepożądane podczas przyjmowania inhibitorów ACE lub ARB;</li> <li>• historia nadwrażliwości lub alergii na którykolwiek z badanych leków, leków o podobnej klasie chemicznej, ACEI, ARB lub inhibitorów NEP, a także znane lub podejrzewane przeciwwskazania do badanych leków;</li> <li>• konieczność leczenia zarówno ACEI, jak i ARB;</li> <li>• obecna ostra zdekompensowana HF (zaostrenie przewlekłej HF objawiające się objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, które mogą wymagać leczenia dożylnego);</li> </ul>

## Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 66. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (zakres)] / [mediana (SD)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Klasa NYHA [n (%)]			Cukrzyca [n (%)]	Migotanie/ trzepotanie przedsionków	LVEF [% (SD)]	NT-proBNP (pmol/l)	Terapia				
				II	III	IV					Diuretyki	RAASI (bez ARNI)		Beta-bloker y	MRA
												ACEi	ARB		
Analiza post-hoc badania DAPA-HF	Dapagliflozyna+ sakubitryl/walsartan (508)	66,2 (11,0)	412 (81,1%)	353 (69,5%)	155 (30,5%)		212 (41,7%)	208 (40,9%)	28,4 (7,3)	1 309 (836, 2 335)	472 (92,9%)	4 (0,8%)	15 (3,0%)	485 (95,5%)	342 (67,3%)
	Dapagliflozyna (4 236)	66,4 (10,9)	3 223 (76,1%)	2 850 (67,3%)	1 386 (32,7%)		1 771 (41,8%)	1 610 (38,0)	31,4 (6,7)	1 457 (863, 2 694)	3 961 (93,5%)	2 657 (62,7%)	1 292 (30,5%)	4 073 (96,2%)	3 028 (71,5%)
Analiza post-hoc badania EMPEROR-Reduced	Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan (340)	66,5 ± 11,4	254 (74,7%)	241 (70,9%)	97 (28,5%)	2 (0,6%)	162 (47,6%)	128 (37,6%)	26,7 (6,3)	1 570 (955, 2 679)	b.d.	0 (0%)		317 (93,2%)	246 (72,4%)
	Empagliflozyna (1523)	67,4 ± 10,7	1 172 (77%)	1 158 (76,0%)	358 (23,5%)	7 (0,5%)	765 (50,2%)	575 (37,8%)	28,0 (5,9)	1 956 (1 108, 3 612)	b.d.	1 314 (86,3%)		1 448 (95,1%)	1 060 (69,6%)
PARADIGM -HF	Sakubitryl/walsartan (4187)	63,8 ± 11,5	3308 (79%)	2998 (71,6%)	969 (23,1%)	33 (0,8%)	1451 (34,7%)	1517 (36,2%)	29,6 (6,1)	1631 (885, 3154)	3363 (80,3%)	0 (0%)		3899 (93,1%)	2271 (54,2%)
	Enalapril (4212)	63,8 ± 11,3	3259 (77,4%)	2921 (69,3%)	1049 (24,9%)	27 (0,6%)	1456 (34,6%)	1574 (37,4%)	29,4 (6,3)	1594 (886, 3305)	3375 (80,1%)	4 212 (100%)	0 (0%)	3912 (92,9%)	2400 (57,0%)

b.d. - brak danych; RAASI – inhibitory układu renina-angiotensyna (ang. *renin-angiotensin inhibitors*); ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*); ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blockers*); MRA – antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*); LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); NT-proBNP – N-końcowy fragment (pro) peptydu natriuretycznego typu B; Klasa (w skali) NYHA – zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*) skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca.

## Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 67. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania  Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
DAPA-HF	Dapagliflozyna+ sakubitryl/ walsartan	2 373*	2 368*	250	250	32	b.d.	b.d.	15 (46,9%)	b.d.	b.d.	b.d.	17 (53,1%)
	Dapagliflozyna			2 123	2 118	217	b.d.	b.d.	96 (53,1%)	b.d.	b.d.	b.d.	121 (55,8%)
EMPEROR-Reduced	Empagliflozyna + sakubitryl/ walsartan	1 863*	1 863*	340	340	482*	b.d.	5 (1,0%)*	337 (69,9%)*	b.d.	92 (19,1%)*	17 (3,5%)*	31 (6,4%)*
	Empagliflozyna			1 523	1 523								
PARADIGM	Sakubitryl/ walsartan	8442	8399	4187	4187	741#	b.d.	b.d.	b.d.	724 (97,7%)#	b.d.	2 (0,3%)#	15 (2%)#
	Enalapril			4212	4212	862#	b.d.	b.d.	b.d.	844 (97,9%)#	b.d.	5 (0,6%)#	13 (1,5%)#

\*Ze względu na włączenie do niniejszej analizy publikacji do analiz post-hoc dla badań DAPA-HF i EMPEROR-Reduced oraz brak danych dla oznaczonego parametru dla analizy post-hoc, w przypadku brakujących danych w powyższej tabeli przedstawiono dane dla publikacji głównej dla całkowitego ramienia empagliflozyny i dapagliflozyny

# Ze względu na rozbieżność informacji w publikacji na temat pacjentów, którzy przegrali badanie, informacje przedstawiono według danych rejestru clinicaltrials.gov.



## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 68. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe uwzględnione w analizie	
Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący zgonu lub hospitalizacji	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nasilenie niewydolności serca zdefiniowane jako hospitalizacja z powodu niewydolności serca
Skuteczność – pozostałe punkty końcowe uwzględnione w analizie	
Pozostałe punkty końcowe dotyczące zgonu oraz/lub hospitalizacji	<p>Pozostałe punkty końcowe dotyczące zgonu oraz/lub hospitalizacji obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>• hospitalizację/wizytę z powodu niewydolności serca;</li> <li>• nawracającą hospitalizację z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca;</li> <li>• pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca wymagającą dożylnych leków inotropowych lub wazopresyjnych lub mechanicznego wspomaganie krążenia lub interwencji chirurgicznej;</li> <li>• pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca wymagającą przyjęcia na oddział kardiologiczny lub oddział intensywnej terapii;</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub nagła lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca.</li> </ul>
Dynamika zmiany wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR);	Analiza dynamiki zmiany wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby, co poparto analizą złożonego wyniku poważnych działań niepożądanych dotyczących nerek.
Złożony wynik nerkowy	<p>Punkt końcowy zdefiniowany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w badaniu EMPEROR-Reduced jako przewlekła dializa lub przeszczep nerki lub utrzymująca się redukcja wartości eGFR wynosząca <math>\geq 40\%</math> lub utrzymujące się wartości eGFR <math>&lt; 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów z wyjściową wartością eGFR wynoszącą <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub utrzymująca się wartość eGFR <math>&lt; 10</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u osób z wyjściową wartością eGFR <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>• w badaniu DAPA-HF jako utrzymująca się redukcja wartości eGFR <math>\geq 50\%</math>, schyłkowa niewydolność nerek (zdefiniowana jako utrzymujący się <math>\geq 28</math> dni] poziom eGFR <math>&lt; 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, przedłużona dializa lub przeszczep nerki) lub śmierć z powodu niewydolności nerek;</li> </ul>

Punkt końcowy	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu PARADIGM-HF jako pogorszenie czynności nerek czyli schyłkowa niewydolność nerek lub <math>\geq 50\%</math> redukcja szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) od wartości przy randomizacji lub spadek wartości eGFR o ponad 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do mniej niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> </ul>
Zmiany parametrów życiowych i biomarkerów.	<p>W zakresie zmian parametrów życiowych i biomarkerów uwzględniono następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana ciśnienia skurczowego (mm Hg) w 4. tygodniu, 34. tygodniu oraz 52. tygodniu;</li> <li>zmiana masy ciała (kg) w 52. tygodniu;</li> <li>zmiana hemoglobiny glikowanej (%) w 52. tygodniu;</li> <li>zmiana stężenia kwasu moczowego (mg/ml) w 52. tygodniu;</li> <li>zmiana NT-proBNP (współczynnik średnich geometrycznych) w 52. tygodniu;</li> <li>zmiana hematokrytu (%) w 52. tygodniu;</li> <li>zmiana poziomu kreatyniny (mmol/l) w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu);</li> <li>zmiana poziomu potasu (mmol/l) w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu).</li> </ul>
Jakość życia – punkty końcowe uwzględnione w analizie	
Wynik w KCCQ	<p>W zakresie jakości życia uwzględniono następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzrost wyniku w KCCQ-TSS <math>\geq 5</math> w 8. miesiącu;</li> <li>spadek wyniku w KCCQ-TSS <math>\geq 5</math> w 8. miesiącu;</li> <li>średnia zmiana wyniku KCCQ w 8. miesiącu*.</li> </ul> <p>Jakość życia oceniana za pomocą całkowitego wyniku punktowego dotyczącego objawów w kwestionariuszu oceny kardiomiopatii Kansas City (ang. <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>, KCCQ), które określa ilościowo siedem domen: ograniczenia fizyczne spowodowane HF, stabilność objawów, nasilenie objawów, częstość występowania objawów, poczucie własnej skuteczności, jakość życia i ograniczenia społeczne.</p> <p>Wyniki KCCQ są również podsumowane jako: (I) całkowity wynik objawów (TSS, ang. <i>total symptom score</i>) obejmujący domeny częstości objawów i nasilenia objawów; (II) sumaryczny wynik kliniczny (CSS, ang. <i>clinical summary score</i>) obejmujący ograniczenie fizyczne i TSS; oraz (III) ogólny wynik podsumowujący (OSS, ang. <i>overall summary score</i>) obejmujący ograniczenia fizyczne, TSS, jakość życia i ograniczenia społeczne.</p> <p>Zakres punktacji: 0-100 pkt., gdzie wyższy wynik oznacza niższe nasilenie objawów niewydolności serca, tj. lepszy stan zdrowia.</p> <p>*Średnia zmiana wyniku KCCQ oceniana była w badaniu DAPA-HF za pomocą KCCQ-TSS, zaś w badaniu PARADIGM-HF za pomocą skali KCCQ-CSS.</p>
Bezpieczeństwo – punkty końcowe uwzględnione w analizie	
Zdarzenia niepożądane	W zakresie jakości życia uwzględniono zdarzenia niepożądane (AEs) oraz poważne zdarzenia niepożądane (SAEs).
Bezpieczeństwo – punkty końcowe nieuwzględnione w analizie	

Punkt końcowy	Komentarz
Zdarzenia niepożądane	Nie analizowano punktów końcowych charakterystycznych dla SGLT2i: <ul style="list-style-type: none"><li>• hipokaliemii;</li><li>• hipoglikemii;</li><li>• amputacji.</li></ul>

## Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 69. Metodyka badań.

	Dapagliflozyna+ sakubitryl/ walsartan vs dapagliflozyna	Empagliflozyna + sakubitryl/ walsartan vs empagliflozyna	Sakubitryl/ walsartan vs enalapril
Badanie	Analiza post-hoc badania DAPA-HF	Analiza post-hoc badania EMPEROR-Reduced	PARADIGM-HF
Metoda badania	Analiza post-hoc randomizowanego, wieloośrodkowego badania trzeciej fazy.	Analiza post-hoc randomizowanego, wieloośrodkowego badania trzeciej fazy.	Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, fazy III
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	410 ośrodków w 20 krajach	520 ośrodków w 20 krajach	1043 ośrodki w 47 krajach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	2 373/2 373/2 368	1 863/1 863/1 863/	8 442/8 399
Czas obserwacji	Mediana czasu obserwacji wyniosła 18,2 miesiący.	Mediana czasu obserwacji wyniosła 16 miesięcy.	Mediana czasu obserwacji wyniosła 27 miesięcy.
Populacja	Pacjenci z niewydolnością serca klasy II, III lub IV według New York Heart Association (NYHA) i frakcją wyrzutową wynoszącą 40% lub mniej, otrzymujący dapagliflozynę (w dawce 10 mg raz na dobę) oprócz zalecanej terapii.	Pacjenci z niewydolnością serca klasy II, III lub IV według New York Heart Association (NYHA) i frakcją wyrzutową wynoszącą 40% lub mniej, otrzymujący empagliflozynę (w dawce 10 mg raz na dobę) oprócz zalecanej terapii.	Pacjenci z niewydolnością serca klasy II, III lub IV według New York Heart Association (NYHA) i frakcją wyrzutową wynoszącą 40% lub mniej (która została zmieniona na 35% lub mniej przez zmianę protokołu z dnia 15 grudnia 2010 r.)
Porównywane interwencje	Dapagliflozyna (w dawce 10 mg raz na dobę) + zalecana terapia (w tym sakubitryl/walsartan); Dapagliflozyna (w dawce 10 mg raz na dobę) + zalecana terapia (brak sakubitrylu/walsartanu)	Empagliflozyna (w dawce 10 mg raz na dobę) + zalecana terapia (w tym sakubitryl/walsartan); Empagliflozyna (w dawce 10 mg raz na dobę) + zalecana terapia (brak sakubitrylu/walsartanu)	Sakubitryl/walsartan (w dawce 100 mg dwa razy na dobę, zwiększonej do 200 mg dwa razy na dobę); Enalapril (w dawce 10 mg dwa razy na dobę);
Szczegółowy protokół leczenia	Nie	Nie	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebność i próby	Nie	Nie	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie główne sponsorowane przez firmę AstraZeneca	Opisany. Badanie główne sponsorowane przez firmę Boehringer Ingelheim i Eli Lilly.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Novartis.
Analiza ITT	Nie (analiza post-hoc)	Nie (analiza post-hoc)	Tak
Hipoteza	b.d.	b.d.	Superiority

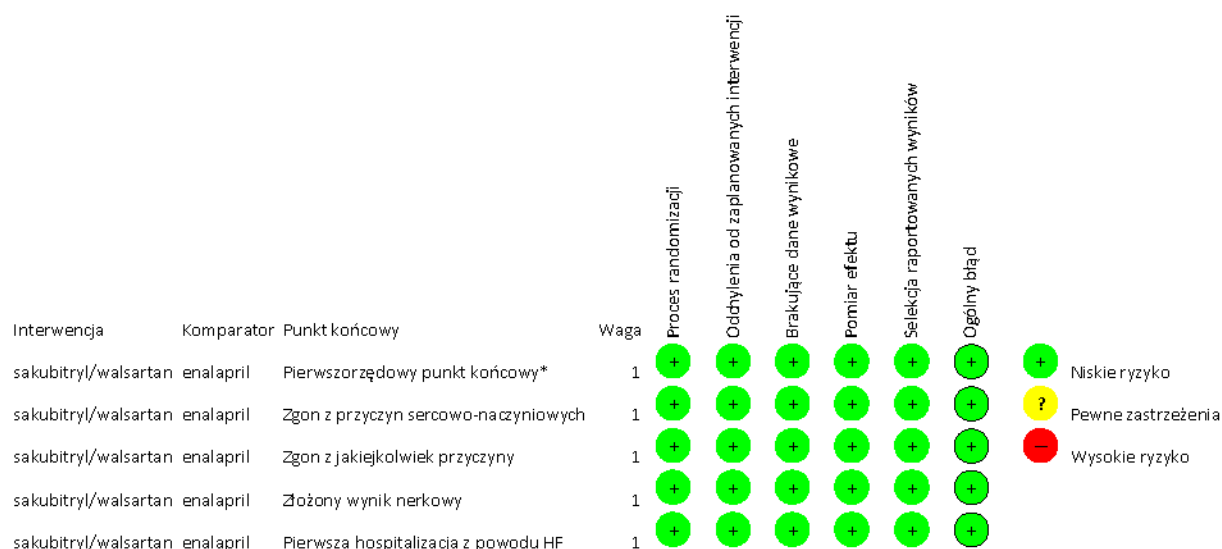
# Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

## Badanie PARADIGM-HF

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w przypadku punktów końcowych z badania PARADIGM-HF została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

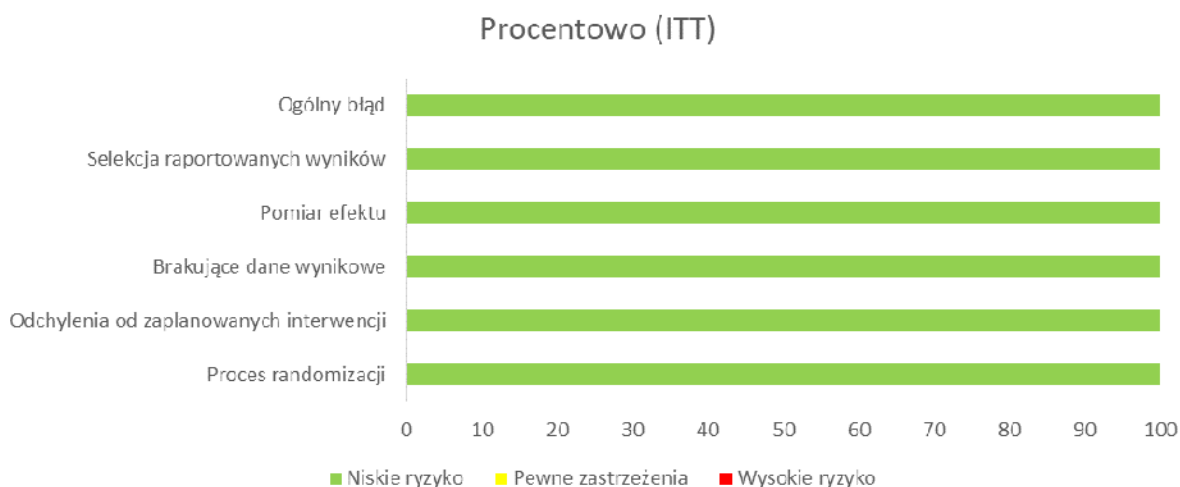
Poniżej na Rys. 18 i Rys. 19 przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 – w rozbiciu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

**Rys. 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – punkty końcowe badania PARADIGM-HF.**



\* zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych/ hospitalizacja z powodu HF

Rys. 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo – punkty końcowe badania PARADIGM-HF.



## Optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w przypadku analiz post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced została przeprowadzona wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań bez randomizacji. Wybór skali został podyktowany przez fakt, że publikacje, są analizami post-hoc badań, w których grupy randomizowane były dla innych interwencji niż wskazana. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

W Tab. 70 przedstawiono i opisano charakterystykę ocenianych badań ze względu na kryteria mogące mieć wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Obie analizy post-hoc charakteryzuje ocena wynosząca 9 punktów, co wskazuje na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych.

Tab. 70. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych.

Kategoria pytania	Pytanie	Oceniane badanie	
		Solomon. 2020 (post-hoc badania DAPA-HF)	Packer 2021 (post-hoc badania EMPEROR-Reduced)
Dobór pacjentów	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*
	Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*
	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*	*
	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	*	*
Czynniki zakłócające	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	**	**
	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	*	*

Kategoria pytania	Pytanie	Oceniane badanie	
		Solomon. 2020 (post-hoc badania DAPA-HF)	Packer 2021 (post-hoc badania EMPEROR-Reduced)
Ocena efektów zdrowotnych	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*	*
	Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	*	*
Suma		9	9

# Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 71. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Huang 2023
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparator,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li> </ul>	Tak
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategie wyszukiwania,</li> <li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li> <li>• ocena ryzyka błędu.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>• uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</li> </ul>	Nie
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia jedynie nierandomizowanych badań,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li> </ul>	Tak
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li> <li>• przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,</li> <li>• uzasadnić ograniczenia (np. język).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</li> <li>• przeszukać rejestry badań,</li> <li>• skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</li> <li>• w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,</li> </ul>	Częściowo tak



Ocena jakości badań wtórnych	Huang 2023
<ul style="list-style-type: none"> <li>przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.</li> </ul>	
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</li> <li>dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</li> </ul>	Tak
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub</li> <li>dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</li> </ul>	Tak
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacje,</li> <li>interwencje,</li> <li>komparatory,</li> <li>efekty zdrowotne,</li> <li>projekty badań.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>szczegółowo opisać populacje,</li> <li>szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</li> <li>opisać warunki badania,</li> <li>zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</li> </ul>	Tak
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieukrytej alokacji, oraz</li> <li>braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz</li> <li>selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul>	Tak, Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Huang 2023
<p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czynników zakłócających, oraz</li> <li>• błędu selekcji.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz</li> <li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul>	
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	Tak
<p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• badali przyczyny heterogeniczności.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne,</li> <li>• osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> </ul>	Tak, Nie
<p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>• jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</li> </ul>	Nie
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Huang 2023
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</li> </ul>	
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub</li> <li>jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	Nie
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>	Nie
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub</li> <li>autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</li> </ul>	Tak
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)</li> <li>Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)</li> <li>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)</li> <li>Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)</li> <li>Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)</li> <li>Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)</li> </ul> <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszernie podsumowanie wyników dostępnych badań.</li> <li>Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> <li>Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.</li> <li>Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.</li> </ul> <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>	Krytycznie niska

## Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 72. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 73. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

## Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa Entresto (Sakubitryl/walsartan) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2023r.

### EMA

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia sakubitrylem/walsartanem było niedociśnienie (17,6%), hiperkaliemia (11,6%) i zaburzenia czynności nerek (10,1%). U pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego (0,5%).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Entresto u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. U pacjentów w podeszłym wieku dawka leku powinna być dostosowana do stanu czynnościowego nerek.

Stosowanie sakubitrylu/walsartanu nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Ze względu na ryzyko działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią, nie zaleca się stosowania leku podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję, czy zaprzestać karmienia piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Entresto podczas karmienia piersią, biorąc pod uwagę znaczenie stosowania sakubitrylu/walsartanu dla matki.

Skojarzenie sakubitrylu z walsartanem wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdówi obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

### Niedociśnienie

Nie należy rozpoczynać leczenia do chwili, gdy SBP wyniesie  $\geq 100$  mmHg. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z SBP  $< 100$  mmHg. U pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki objawowego niedociśnienia, zwłaszcza u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, pacjentów z chorobami nerek i pacjentów z małym SBP ( $< 112$  mmHg). Rozpoczynając leczenie lub podczas zwiększania dawki sakubitrylu/walsartanu należy rutynowo monitorować ciśnienie krwi. Jeśli wystąpi niedociśnienie, zaleca się tymczasowe stopniowe zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania sakubitrylu/walsartanu. Należy rozważyć dostosowanie dawki leków moczopędnych, jednocześnie podawanych leków przeciwnadciśnieniowych oraz leczenie innych przyczyn niedociśnienia (np. hipowolemii). Wystąpienie objawowego niedociśnienia jest bardziej prawdopodobne u pacjentów odwodnionych, np. w wyniku leczenia moczopędnego, diety z ograniczoną podażą soli, biegunki lub wymiotów. Przed rozpoczęciem leczenia sakubitrylem/walsartanem należy skorygować niedobór sodu i (lub) płynów, jednak podejmując działania korygujące należy wziąć pod uwagę ryzyko przewodnienia.

#### Zaburzenia czynności nerek

Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ryzyko wystąpienia niedociśnienia jest większe. Doświadczenie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wyliczony GFR  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) jest bardzo ograniczone i ci pacjenci mogą podlegać największemu ryzyku niedociśnienia. Brak jest doświadczenia u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i stosowanie sakubitrylu/walsartanu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

#### Pogorszenie czynności nerek

Stosowanie sakubitrylu/walsartanu może być związane z pogorszeniem czynności nerek. Ryzyko to może być dodatkowo zwiększone w przypadku odwodnienia lub jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki u pacjentów, u których wystąpi klinicznie istotne pogorszenie czynności nerek.

#### Hiperkaliemia

Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli stężenie potasu w surowicy jest  $> 5,4$  mmol/l. Stosowanie sakubitrylu/walsartanu może być związane ze zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii, chociaż może również wystąpić hipokaliemia. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak zaburzenia czynności nerek, cukrzyca lub hipoadosteronizm, oraz u pacjentów stosujących dietę bogatą w potas lub u pacjentów przyjmujących antagonistów receptora mineralokortykoidowego. Jeśli u pacjentów wystąpi klinicznie istotna hiperkaliemia, zaleca się dostosowanie jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych lub tymczasowe stopniowe zmniejszenie dawek bądź przerwanie podawania. Jeśli stężenie potasu w surowicy wyniesie  $> 5,4$  mmol/l, należy rozważyć przerwanie leczenia.

#### Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego. Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać

stosowanie sakubitrylu/walsartanu i rozpocząć odpowiednie leczenie oraz monitorowanie pacjenta aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Nie wolno wznawiać leczenia. W przypadkach potwierdzonego obrzęku naczynioruchowego z obrzmieniem ograniczonym do twarzy i warg, stan ten na ogół ustępował bez leczenia, chociaż podanie leków antyhistaminowych łagodziło objawy. Obrzęk naczynioruchowy przebiegający z obrzękiem krtani może zagrażać życiu. Gdy obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani, które mogą spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy szybko zastosować odpowiednie leczenie, np. podanie roztworu adrenaliny w stężeniu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) i (lub) odpowiednie postępowanie udrażniające drogi oddechowe. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie nie uczestniczyli w badaniach. Z uwagi na możliwość zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania sakubitrylu/walsartanu u tych pacjentów. Sakubitryl/walsartan jest przeciwwskazany u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie związanym z wcześniejszym stosowaniem inhibitora ACE lub ARB bądź u pacjentów z dziedzicznym lub idiopatycznym obrzękiem naczynioruchowym. Pacjenci rasy czarnej są bardziej podatni na wystąpienie obrzęku naczynioruchowego.

#### Pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej

Sakubitryl/walsartan mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym lub jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej i zaleca się monitorowanie czynności nerek.

#### Pacjenci w IV klasie czynnościowej wg NYHA

Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie sakubitrylem/walsartanem u pacjentów w IV klasie czynnościowej wg NYHA ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne w tej populacji.

#### Peptyd natriuretyczny typu B (BNP)

BNP nie jest właściwym biomarkerem niewydolności serca u pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem, ponieważ jest on substratem neprylizyny.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Doświadczenie kliniczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B w skali Child-Pugh) lub z wartościami AST/ALT powyżej dwukrotności górnej granicy normy jest ograniczone. U tych pacjentów ekspozycja na lek może być zwiększona, a bezpieczeństwo stosowania nie zostało ustalone. Dlatego zaleca się ostrożność podając lek tym pacjentom. Sakubitryl/walsartan są przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową lub cholestazą (stopnia C w skali Child-Pugh).

#### Zaburzenia psychiczne

Ze stosowaniem sakubitrylu/walsartanu wiązało się występowanie zdarzeń niepożądanych ze strony OUN takich jak omamy, paranoja i zaburzenia snu, które występowały w kontekście psychiatrycznych. Jeśli u pacjenta wystąpią takie zdarzenia, należy rozważyć zakończenie leczenia sakubitrylem/walsartanem.

Zestawienie komunikatów PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

PRAC	Treść	Referencja
PRAC meeting on 13-16 March 2023	W odniesieniu do specyfikacji bezpieczeństwa PRAC uznał, że "długoterminowy wpływ na wzrost, wzrost kości i mineralizację w populacji pediatrycznej" powinien zostać dodany jako istotne potencjalne ryzyko do planu zarządzania ryzykiem (RMP). PRAC uznał, że rutynowe środki minimalizacji ryzyka są wystarczające do zminimalizowania ryzyka związanego z produktem leczniczym w proponowanych wskazaniach w świetle aktualnej wiedzy.	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-march-2023_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-march-2023_en.pdf</a>
PRAC meeting on 07-10 March 2022	MAH powinien nadal monitorować przypadki zespołu wazoplegii w ramach rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem.	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-march-2022_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-march-2022_en.pdf</a>
PRAC meeting on 29 August - 1 September 2022	Przedłożenie ostatecznych wyników podbadania walidacyjnego w celu oceny pozytywnej wartości predykcyjnej identyfikacji określonych pierwotnych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem (obrzęk naczynioruchowy, ostre zapalenie trzustki, hepatotoksyczność i miotoksyczność) dla wielobazowego badania bezpieczeństwa LCZ696B2014 po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: nieinterwencyjne, porejestracyjne, wielobazowe badanie bezpieczeństwa w celu scharakteryzowania ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego i innych specyficznych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem w	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-august-1-september-2022_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-august-1-september-2022_en.pdf</a>



	związku z rozpoczęciem stosowania Entresto (sakubitryl/walsartan) lub inhibitora ACE u dorosłych pacjentów z niewydolnością serca (HF).	
PRAC meeting on 25-28 October 2021	Sygnal zespołu wazoplegii.	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-october-2021_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-october-2021_en.pdf</a>
PRAC meeting on 8-11 March 2021	<p>Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosunek korzyści do ryzyka w przypadku Entresto (sakubitryl/walsartan) w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje bez zmian.</p> <p>Niemniej jednak, informacje o produkcie powinny zostać zaktualizowane, aby dodać zaburzenia psychiczne jako ostrzeżenie, halucynacje i zaburzenia snu jako działania niepożądane z częstością "rzadko" oraz paranoję z częstością "bardzo rzadko". Ponadto informacje o produkcie należy zaktualizować w celu dodania informacji na temat prawidłowego podawania leku z zaleceniem, aby nie dzielić ani nie kruszyć tabletek, a także zmienić istniejące informacje dotyczące toksyczności związanej z interakcjami lek-lek z litem. W związku z tym obecne warunki pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu powinny zostać zmienione.</p>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-march-2021_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-march-2021_en.pdf</a>

## **FDA**

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa sakubitrylu/walsartanu datowane na 07.2015r. Dotyczą one głównie pacjentów, którym nie jest zalecany sakubitryl/walsartan.

Entresto jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na którykolwiek składnik, z obrzękiem naczynioruchowym związanym z wcześniejszą terapią inhibitorami ACE lub ARB w wywiadzie, przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów ACE. Nie podawać w ciągu 36 godzin od zmiany z lub na ACE inhibitor, podczas jednoczesnego stosowania aliskirenu u pacjentów z cukrzycą.

### Toksyczność dla płodu

Entresto może spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. Stosowanie leków działających na układ renina-angiotensyna w drugim i trzecim trymestrze ciąży zmniejsza czynność nerek płodu oraz zwiększa chorobowość i śmiertelność płodu i noworodka. W przypadku wykrycia ciąży należy rozważyć alternatywne leczenie farmakologiczne i przerwać stosowanie produktu Entresto. Jeśli jednak nie ma odpowiedniej alternatywy dla terapii lekami wpływającymi na układ renina-angiotensyna, a lek uważa się za ratujący życie matki, należy poinformować ciężarną o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

### Obrzęk naczynioruchowy

Entresto może powodować obrzęk naczynioruchowy. W podwójnie zaślepionym okresie badania PARADIGM-HF obrzęk naczynioruchowy wystąpił u 0,5% pacjentów leczonych produktem Entresto i 0,2% pacjentów leczonych. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy natychmiast przerwać podawanie produktu Entresto, zapewnić odpowiednią terapię i obserwować, czy nie dochodzi do uszkodzenia dróg oddechowych. Produktu Entresto nie wolno podawać ponownie. W przypadkach potwierdzonego obrzęku naczynioruchowego, gdy obrzęk ogranicza się do twarzy i ust, stan na ogół ustępuje bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe są przydatne w łagodzeniu objawów. Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. W przypadku zajęcia języka, głośni lub krtani, które może powodować niedrożność dróg oddechowych, należy zastosować odpowiednie leczenie, np. podskórnie roztwór epinefryny/adrenaliny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i podjąć działania niezbędne do utrzymania drożności dróg oddechowych. Stosowanie preparatu Entresto wiązało się z częstszym występowaniem obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania produktu. Preparatu Entresto nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzonym obrzękiem naczynioruchowym związanym z wcześniejszą terapią inhibitorem ACE lub ARB w wywiadzie.

### Niedociśnienie

Entresto obniża ciśnienie krwi i może powodować objawowe niedociśnienie. Pacjenci z aktywowanym układem renina-angiotensyna, tacy jak pacjenci z niedoborem płynów i (lub) soli (np. leczeni dużymi dawkami leków moczopędnych), są bardziej narażeni na ryzyko. W podwójnie zaślepionym okresie badania PARADIGM-HF, 18% pacjentów leczonych produktem

Entresto i 12% pacjentów leczonych enalaprilem zgłosiło niedociśnienie jako zdarzenie niepożądane, przy czym niedociśnienie zostało zgłoszone jako ciężkie zdarzenie niepożądane w około 1,5% pacjentów w obu ramionach leczenia. Przed podaniem produktu Entresto należy skorygować objętość lub niedobór soli lub rozpocząć od mniejszej dawki. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy rozważyć dostosowanie dawki leków moczopędnych, jednocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych oraz leczenie innych przyczyn niedociśnienia tętniczego (np. hipowolemii). Jeśli niedociśnienie utrzymuje się pomimo tych środków, należy zmniejszyć dawkę lub czasowo odstawić Entresto. Trwałe przerwanie terapii zwykle nie jest wymagane.

#### Zaburzenia funkcji nerek

W wyniku zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), u podatnych osób leczonych produktem ENTRESTO można spodziewać się pogorszenia czynności nerek. W podwójnie zaślepionym okresie badania PARADIGM-HF, 5% pacjentów zarówno w grupie ENTRESTO, jak i enalaprilu zgłosiło niewydolność nerek jako zdarzenie. U pacjentów, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE i antagonistami receptora angiotensyny były związane ze skąpomoczem, postępującą azotemią i, rzadko, ostrą niewydolnością nerek i śmiercią. Ścisłe monitorować stężenie kreatyniny w surowicy i zmniejszać dawkę lub przerwać podawanie produktu Entresto u pacjentów, u których wystąpiło klinicznie istotne pogorszenie czynności nerek. Podobnie jak wszystkie leki wpływające na RAAS, Entresto może zwiększać stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym lub jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. U pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej należy monitorować czynność nerek.

#### Hiperkaliemia

Ze względu na jego działanie na RAAS, podczas stosowania produktu ENTRESTO może wystąpić hiperkaliemia. W okresie podwójnie ślepej próby PARADIGM-HF, 12% pacjentów leczonych ENTRESTO i 14% pacjentów leczonych enalaprilem zgłosiło hiperkaliemię jako zdarzenie niepożądane. Należy okresowo monitorować stężenie potasu w surowicy i odpowiednio leczyć, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka hiperkaliemii, takimi jak ciężka niewydolność nerek, cukrzyca, hipoaldosteronizm lub dieta bogata w potas. Może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu Entresto.

#### **Lareb**

Skutki uboczne:

Serce: 2

Ucho i błędnik: 2

Oko : 3

Układ pokarmowy: 20

Zaburzenia ogólne: 21

Układ odpornościowy: 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: 2

Urazy i zatrucia: 1

Badania: 5

Metabolizm i odżywianie: 5

Tkanka mięśniowo-szkieletowa i łączna: 8

Układ nerwowy: 23

Psychiatryczny : 17

Nerki i drogi moczowe: 6

Układ rozrodczy i piersi: 1

Układ oddechowy i piersiowy: 12

Skóra i tkanka podskórna: 24

Układ naczyniowy: 7

#### **MHRA**

Komunikat na stronie MHRA dotyczący bezpieczeństwa Entresto, opierał się na informacjach zawartych w dokumencie EMA.

#### **TGA**

Komunikat na stronie TGA dotyczący bezpieczeństwa Entresto, opierał się na informacjach zawartych w dokumencie EMA.

## Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych (badanie PARADIGM-HF)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych w ramach analizy. Wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji oznaczono kolorem zielonym, wyniki istotne statystycznie na niekorzyść interwencji zaznaczono kolorem czerwonym.

### Skuteczność leczenia

Tab. 74. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Sakubitryl /walsartan vs enalapril							
PARADIGM-HF	914/4187 (21,8%)	1117/4212 (26,5%)	0,77 (0,70; 0,86)	0,0000	-0,05 (-0,07; -0,03)	0,000	21,32 (15,34; 34,95)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 75. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Sakubitryl /walsartan vs enalapril							
PARADIGM-HF	558/4187 (13,3%)	693/4212 (16,5%)	0,78 (0,69; 0,88)	0,0001	-0,03 (-0,05; -0,02)	0,000	31,99 (21,52; 62,31)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 76. Zestawienie wyników analizy – zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Sakubitryl /walsartan vs enalapril							
PARADIGM-HF	711/4187 (17,0%)	835/4212 (19,8%)	0,83 (0,74; 0,92)	0,0008	-0,03 (-0,04; -0,01)	0,001	35,17(22,23; 84,25)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 77. Zestawienie wyników analizy – złożony wyniki nerkowy.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Sakubitryl /walsartan vs enalapril							
PARADIGM-HF	94/4187 (2,2%)	108/4212 (2,6%)	0,87 (0,66; 1,15)	0,3403	0,00 (-0,01; 0,00)	0,340	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 78. Zestawienie wyników analizy – pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Sakubitryl /walsartan vs enalapril							
PARADIGM-HF	537/4187 (12,8%)	658/4212 (15,6%)	0,79 (0,70; 0,90)	0,0002	-0,03 (-0,04; -0,01)	0,000	35,76 (23,31; 76,69)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

## Jakość życia

Tab. 79. Zestawienie wyników analizy – średnia zmiana wyniku KCCQ w 8. miesiącu.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Sakubitryl /walsartan vs enalapril								
PARADIGM-HF	4187	-2,99	23,2945	4212	-4,63	23,3639	1,64 (0,642; 2,637)	0,0013

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

## Profil bezpieczeństwa

Tab. 80. Zestawienie wyników analizy – poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu).

Nazwa zdarzenia	Sakubitryl/walsartan n/N (%)	Enalapril n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane	1937/4203 (46,1%)	2142/4229 (50,7%)	0,83 (0,76; 0,91)	0,0000	-0,05 (-0,07; -0,02)	0,000	21,91 NNTB (14,94; 41,10) NNTB
Niewydolność serca	588/4203 (14,0%)	649/4229 (15,3%)	0,90 (0,80; 1,01)	0,0785	-0,01 (-0,03; 0,00)	0,078	-
Zapalenie płuc	155/4203 (3,7%)	181/4229 (4,3%)	0,86 (0,69; 1,07)	0,1649	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,164	-
Przewlekła niewydolność serca	112/4203 (2,7%)	135/4229 (3,2%)	0,83 (0,64; 1,07)	0,1515	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,151	-
Zastoinowa niewydolność serca	112/4203 (2,7%)	140/4229 (3,3%)	0,80 (0,62; 1,03)	0,0822	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,082	-
Migotanie przedsionków	108/4203 (2,6%)	113/4229 (2,7%)	0,96 (0,74; 1,26)	0,7685	0,00 (-0,01; 0,01)	0,768	-
Zgon sercowy	85/4203 (2,0%)	114/4229 (2,7%)	0,75 (0,56; 0,99)	0,0424	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,042	148,52 NNTB (75,71; 3889,33) NNTB
Ostra niewydolność nerek	74/4203 (1,8%)	79/4229 (1,9%)	0,94 (0,68; 1,30)	0,7118	0,00 (-0,01; 0,00)	0,712	-
Incydent mózgowo-naczyniowy	71/4203 (1,7%)	72/4229 (1,7%)	0,99 (0,71; 1,38)	0,9624	0,00 (-0,01; 0,01)	0,962	-
Ostry zawał mięśnia sercowego	69/4203 (1,6%)	68/4229 (1,6%)	1,02 (0,73; 1,43)	0,9025	0,00 (-0,01; 0,01)	0,902	-
Ostra niewydolność serca	67/4203 (1,6%)	93/4229 (2,2%)	0,72 (0,52; 0,99)	0,0426	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,042	165,29 NNTB (84,24; 4352,06) NNTB
Nagły zgon sercowy	67/4203 (1,6%)	69/4229 (1,6%)	0,98 (0,70; 1,37)	0,8913	0,00 (-0,01; 0,01)	0,891	-
Nagły zgon	66/4203 (1,6%)	78/4229 (1,8%)	0,85 (0,61; 1,18)	0,3319	0,00 (-0,01; 0,00)	0,331	-
Tachykardia komorowa	66/4203 (1,6%)	85/4229 (2,0%)	0,78 (0,56; 1,08)	0,1290	0,00 (-0,01; 0,00)	0,128	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome)

Tab. 81. Zestawienie wyników analizy – poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) – c.d.

Nazwa zdarzenia	Sakubitril/walsartan n/N (%)	Enalapril n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zawał mięśnia sercowego	65/4203 (1,5%)	72/4229 (1,7%)	0,91 (0,65; 1,27)	0,5711	0,00 (-0,01; 0,00)	0,571	-
Niedociśnienie	59/4203 (1,4%)	68/4229 (1,6%)	0,87 (0,61; 1,24)	0,4418	0,00 (-0,01; 0,00)	0,441	-
Śmierć	56/4203 (1,3%)	78/4229 (1,8%)	0,72 (0,51; 1,02)	0,0612	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,060	-
Dławica piersiowa	55/4203 (1,3%)	62/4229 (1,5%)	0,89 (0,62; 1,28)	0,5367	0,00 (-0,01; 0,00)	0,536	-
Dławica piersiowa niestabilna	53/4203 (1,3%)	51/4229 (1,2%)	1,05 (0,71; 1,54)	0,8189	0,00 (0,00; 0,01)	0,819	-
Duszność	51/4203 (1,2%)	57/4229 (1,3%)	0,90 (0,61; 1,31)	0,5833	0,00 (-0,01; 0,00)	0,583	-
Upośledzenie funkcji nerek	46/4203 (1,1%)	57/4229 (1,3%)	0,81 (0,55; 1,20)	0,2904	0,00 (-0,01; 0,00)	0,289	-
Niewydolność nerek	43/4203 (1,0%)	54/4229 (1,3%)	0,80 (0,53; 1,20)	0,2754	0,00 (-0,01; 0,00)	0,274	-
Omdlenia	43/4203 (1,0%)	68/4229 (1,6%)	0,63 (0,43; 0,93)	0,0195	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,018	170,98 NNTB (93,38; 1012,25) NNTB
Przewłoka obturacyjna choroba płuc	40/4203 (1,0%)	46/4229 (1,1%)	0,87 (0,57; 1,34)	0,5345	0,00 (-0,01; 0,00)	0,534	-
Niedokrwistość	31/4203 (0,7%)	47/4229 (1,1%)	0,66 (0,42; 1,04)	0,0750	0,00 (-0,01; 0,00)	0,073	-
Zatrzymanie akcji serca	30/4203 (0,7%)	56/4229 (1,3%)	0,54 (0,34; 0,84)	0,0060	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,005	163,82 NNTB (96,27; 549,21) NNTB

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome)

Tab. 82. Zestawienie wyników analizy – zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z głównej publikacji).

Nazwa zdarzenia	Sakubitril/walsartan n/N (%)	Enalapril n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Podwyższona kreatynina w surowicy $\geq 2,5$ mg/dl	139/4187 (3,3%)	188/4212 (4,5%)	0,73 (0,59; 0,92)	0,0069	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,007	87,44 NNTB (50,75; 315,50) NNTB



Nazwa zdarzenia	Sakubitryl/walsartan n/N (%)	Enalapril n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Objawowe niedociśnienie	588/4187 (14,0%)	388/4212 (9,2%)	1,61 (1,41; 1,84)	0,0000	0,05 (0,03; 0,06)	0,000	20,70 NNTH (16,13; 28,87) NNTH
Objawowe niedociśnienie ze skurczowym ciśnieniem krwi <90 mm Hg	112/4187 (2,7%)	59/4212 (1,4%)	1,93 (1,41; 2,66)	0,0000	0,01 (0,01; 0,02)	0,000	78,48 NNTH (53,24; 149,21) NNTH
Podwyższona kreatynina w surowicy $\geq 3,0$ mg/dl	63/4187 (1,5%)	83/4212 (2,0%)	0,76 (0,55; 1,06)	0,1034	0,00 (-0,01; 0,00)	0,102	-
Podwyższone stężenie potasu w surowicy >5,5 mmol/litr	674/4187 (16,1%)	727/4212 (17,3%)	0,92 (0,82; 1,03)	0,1530	-0,01 (-0,03; 0,00)	0,153	-
Podwyższone stężenie potasu w surowicy >6,0 mmol/litr	181/4187 (4,3%)	236/4212 (5,6%)	0,76 (0,62; 0,93)	0,0071	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,007	78,12 NNTB (45,28; 284,29) NNTB
Kaszel	474/4187 (11,3%)	601/4212 (14,3%)	0,77 (0,67; 0,87)	0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02)	0,000	33,92 NNTB (22,86; 65,75) NNTB
Obrzęk naczynioruchowy - brak leczenia lub stosowanie wyłącznie leków przeciwhistaminowych	10/4187 (0,2%)	5/4212 (0,1%)	2,01 (0,69; 5,90)	0,2014	0,00 (0,00; 0,00)	0,193	-
Obrzęk naczynioruchowy - stosowanie amin katecholowych lub glikokortykosteroidów bez hospitalizacji	6/4187 (0,1%)	4/4212 (0,1%)	1,51 (0,43; 5,35)	0,5236	0,00 (0,00; 0,00)	0,521	-
Obrzęk naczynioruchowy - hospitalizacja bez upośledzenia drożności dróg oddechowych	3/4187 (0,1%)	1/4212 (0,0%)	3,02 (0,31; 29,04)	0,3387	0,00 (0,00; 0,00)	0,315	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome)

Tab. 83. Zestawienie wyników analizy – zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu).

Nazwa zdarzenia	Sakubityr/walsartan n/N (%)	Enalapril n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Co najmniej jedno AE	3419/4203 (81,3%)	3503/4229 (82,8%)	0,90 (0,81; 1,01)	0,0752	-0,01 (-0,03; 0,00)	0,075	-
Hipotensja	740/4203 (17,6%)	506/4229 (12,0%)	1,57 (1,39; 1,78)	0,0000	0,06 (0,04; 0,07)	0,000	17,73 NNTH (13,98; 24,21) NNTH
Niewydolność serca	730/4203 (17,4%)	832/4229 (19,7%)	0,86 (0,77; 0,96)	0,0065	-0,02 (-0,04; -0,01)	0,006	43,38 NNTB (25,24; 154,41) NNTB
Hiperkaliemia	488/4203 (11,6%)	592/4229 (14,0%)	0,81 (0,71; 0,92)	0,0011	-0,02 (-0,04; -0,01)	0,001	41,88 NNTB (26,22; 103,90) NNTB
Zaburzenia czynności nerek	426/4203 (10,1%)	487/4229 (11,5%)	0,87 (0,76; 0,99)	0,0416	-0,01 (-0,03; 0,00)	0,041	72,46 NNTB (36,95; 184,30) NNTB
Kaszel	369/4203 (8,8%)	533/4229 (12,6%)	0,67 (0,58; 0,77)	0,0000	-0,04 (-0,05; -0,03)	0,000	26,15 NNTB (19,45; 39,88) NNTB
Zawroty głowy	266/4203 (6,3%)	206/4229 (4,9%)	1,32 (1,09; 1,59)	0,0037	0,01 (0,00; 0,02)	0,004	68,60 NNTH (41,00; 209,88) NNTH
Migotanie przedsionków	251/4203 (6,0%)	236/4229 (5,6%)	1,07 (0,89; 1,29)	0,4412	0,00 (-0,01; 0,01)	0,441	-
Zapalenie płuc	227/4203 (5,4%)	237/4229 (5,6%)	0,96 (0,80; 1,16)	0,6824	0,00 (-0,01; 0,01)	0,682	-
Obrzęk obwodowy	215/4203 (5,1%)	213/4229 (5,0%)	1,02 (0,84; 1,23)	0,8692	0,00 (-0,01; 0,01)	0,869	-
Duszność	213/4203 (5,1%)	306/4229 (7,2%)	0,68 (0,57; 0,82)	0,0000	-0,02 (-0,03; -0,01)	0,000	46,13 NNTB (31,32; 87,45) NNTB

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome)

Tab. 84. Zestawienie wyników analizy – zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) – c.d (1/2).

Nazwa zdarzenia	Sakubitryl/walsartan n/N (%)	Enalapril n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zapalenie nosogardzieli	204/4203 (4,9%)	175/4229 (4,1%)	1,18 (0,96; 1,45)	0,1132	0,01 (0,00; 0,02)	0,113	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	203/4203 (4,8%)	201/4229 (4,8%)	1,02 (0,83; 1,24)	0,8686	0,00 (-0,01; 0,01)	0,869	-
Infekcja dróg moczowych	199/4203 (4,7%)	195/4229 (4,6%)	1,03 (0,84; 1,26)	0,7879	0,00 (-0,01; 0,01)	0,788	-
Biegunka	194/4203 (4,6%)	189/4229 (4,5%)	1,03 (0,84; 1,27)	0,7465	0,00 (-0,01; 0,01)	0,747	-
Zapalenie oskrzeli	183/4203 (4,4%)	224/4229 (5,3%)	0,81 (0,67; 0,99)	0,0438	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,043	106,08 NNTH (53,84; 3542,35) NNTH
Dławica piersiowa	172/4203 (4,1%)	170/4229 (4,0%)	1,02 (0,82; 1,26)	0,8661	0,00 (-0,01; 0,01)	0,866	-
Anemia	168/4203 (4,0%)	201/4229 (4,8%)	0,83 (0,68; 1,03)	0,0902	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,090	-
Ból pleców	164/4203 (3,9%)	138/4229 (3,3%)	1,20 (0,96; 1,52)	0,1150	0,01 (0,00; 0,01)	0,115	-
Grypa	159/4203 (3,8%)	132/4229 (3,1%)	1,22 (0,96; 1,54)	0,0965	0,01 (0,00; 0,01)	0,096	-
Hipokaliemia	139/4203 (3,3%)	107/4229 (2,5%)	1,32 (1,02; 1,70)	0,0345	0,01 (0,00; 0,01)	0,034	128,70 NNTH (66,86; 1710,30) NNTH
Przewlekła niewydolność serca	135/4203 (3,2%)	155/4229 (3,7%)	0,87 (0,69; 1,10)	0,2539	0,00 (-0,01; 0,00)	0,253	-
Zastoinowa niewydolność serca	133/4203 (3,2%)	167/4229 (3,9%)	0,79 (0,63; 1,00)	0,0523	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,052	-
Ból stawów	126/4203 (3,0%)	119/4229 (2,8%)	1,07 (0,83; 1,38)	0,6151	0,00 (-0,01; 0,01)	0,615	-
Nadciśnienie	126/4203 (3,0%)	193/4229 (4,6%)	0,65 (0,51; 0,81)	0,0002	-0,02 (-0,02; -0,01)	0,000	63,86 NNTH (42,03; 132,88) NNTH
Zmęczenie	125/4203 (3,0%)	129/4229 (3,1%)	0,97 (0,76; 1,25)	0,8376	0,00 (-0,01; 0,01)	0,838	-
Cukrzyca	123/4203 (2,9%)	134/4229 (3,2%)	0,92 (0,72; 1,18)	0,5180	0,00 (-0,01; 0,00)	0,518	-
Dna moczanowa	121/4203 (2,9%)	120/4229 (2,8%)	1,02 (0,79; 1,31)	0,9093	0,00 (-0,01; 0,01)	0,909	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome)

Tab. 85. Zestawienie wyników analizy – zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) – c.d (2/2).

Nazwa zdarzenia	Sakubityl/walsartan n/N (%)	Enalapril n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	OR (95% CI)	
Niewydolność nerek	112/4203 (2,7%)	144/4229 (3,4%)	0,78 (0,60; 1,00)*	0,0481	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,047	135,08 NNTB (67,92; 12082,46) NNTB
Hiperurykemia	108/4203 (2,6%)	151/4229 (3,6%)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0080	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,008	99,90 NNTB (57,57; 377,28) NNTB
Tachykardia komorowa	108/4203 (2,6%)	137/4229 (3,2%)	0,79 (0,61; 1,02)	0,0677	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,067	-
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	106/4203 (2,5%)	122/4229 (2,9%)	0,87 (0,67; 1,13)	0,3048	0,00 (-0,01; 0,00)	0,304	-
Ból głowy	103/4203 (2,5%)	106/4229 (2,5%)	0,98 (0,74; 1,29)	0,8690	0,00 (-0,01; 0,01)	0,869	-
Ostra niewydolność nerek	95/4203 (2,3%)	93/4229 (2,2%)	1,03 (0,77; 1,37)	0,8491	0,00 (-0,01; 0,01)	0,849	-
Omdlenia	94/4203 (2,2%)	114/4229 (2,7%)	0,83 (0,63; 1,09)	0,1747	0,00 (-0,01; 0,00)	0,174	-
Przewłękła obturacyjna choroba płuc	93/4203 (2,2%)	106/4229 (2,5%)	0,88 (0,66; 1,17)	0,3745	0,00 (-0,01; 0,00)	0,374	-
Bezsenność	92/4203 (2,2%)	92/4229 (2,2%)	1,01 (0,75; 1,35)	0,9663	0,00 (-0,01; 0,01)	0,966	-
Ból kończyny	92/4203 (2,2%)	100/4229 (2,4%)	0,92 (0,69; 1,23)	0,5887	0,00 (-0,01; 0,00)	0,589	-
Astenia	88/4203 (2,1%)	78/4229 (1,8%)	1,14 (0,84; 1,55)	0,4102	0,00 (0,00; 0,01)	0,410	-
Nudności	88/4203 (2,1%)	100/4229 (2,4%)	0,88 (0,66; 1,18)	0,3999	0,00 (-0,01; 0,00)	0,399	-
Zgon sercowy	86/4203 (2,0%)	114/4229 (2,7%)	0,75 (0,57; 1,00)*	0,0507	-0,01 (-0,01; 0,00)*	0,050	153,96 NNTB (77,00; 322463,97) NNTB
Zaparcia	86/4203 (2,0%)	124/4229 (2,9%)	0,69 (0,52; 0,91)	0,0094	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,009	112,87 NNTB (64,49; 451,79) NNTB
Gorączka	78/4203 (1,9%)	85/4229 (2,0%)	0,92 (0,68; 1,26)	0,6074	0,00 (-0,01; 0,00)	0,607	-
Ostra niewydolność serca	72/4203 (1,7%)	100/4229 (2,4%)	0,72 (0,53; 0,98)	0,0351	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,034	153,48 NNTB (79,71; 2059,42) NNTB

Wymioty	71/4203 (1,7%)	85/4229 (2,0%)	0,84 (0,61; 1,15)	0,2752	0,00 (-0,01; 0,00)	0,274	-
---------	----------------	----------------	-------------------	--------	--------------------	-------	---

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat for an additional harmful outcome)

\* Wynik na granicy istotności statystycznej.

# Aneks 15. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych (optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych w ramach analizy. Wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji oznaczono kolorem zielonym, wyniki istotne statystycznie na niekorzyść interwencji zaznaczono kolorem czerwonym, brak oznaczenia kolorystycznego oznacza brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Kolorem szarym zaznaczać wyniki dla zmiany parametrów życiowych i biomarkerów, które pomimo istotności statystycznej są na poziomie błędów laboratoryjnych i nie cechuje ich znaczenie kliniczne.

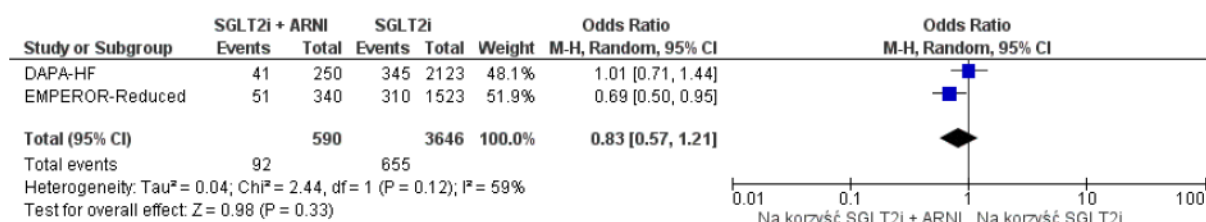
## Skuteczność leczenia

Tab. 86. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

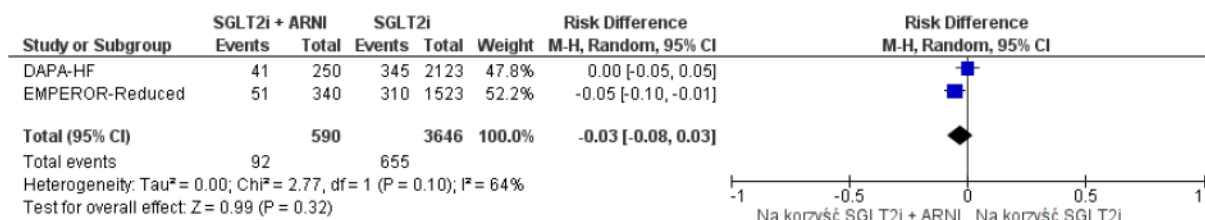
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	41/250 (16,4%)	345/2123 (16,3%)	1,01 (0,71; 1,44)	0,952	0,00 (-0,05; 0,05)	0,952	669,29 (21,27; 20,00)
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	51/340 (15,0%)	310/1523 (20,4%)	0,69 (0,50; 0,95)	0,025	-0,05 (-0,10; -0,01)	0,015	-
Metaanaliza			0,83 (0,57; 1,21)	0,327	-0,03 (-0,08; 0,03)	0,322	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Rys. 20. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wyniki metaanalizy dla OR.



**Rys. 21. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wyniki metaanalizy dla RD.**

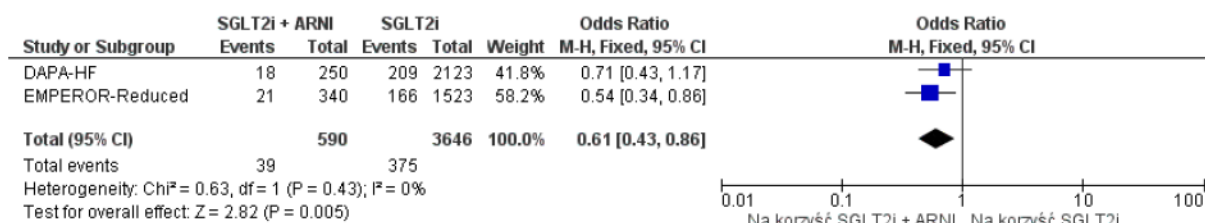


**Tab. 87. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.**

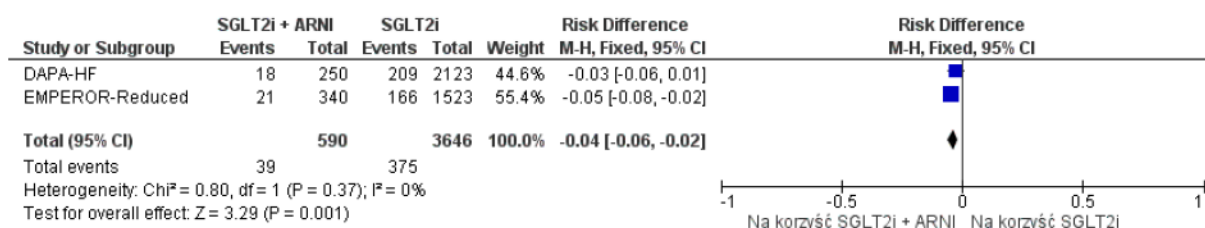
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna</b>							
DAPA-HF	18/250 (7,2%)	209/2123 (9,8%)	0,71 (0,43; 1,17)	0,181	-0,03 (-0,06; 0,01)	0,133	-
<b>Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna</b>							
EMPEROR-Reduced	21/340 (6,2%)	166/1523 (10,9%)	0,54 (0,34; 0,86)	0,010	-0,05 (-0,08; -0,02)	0,002	-
Metaanaliza			0,61 (0,43; 0,86)	0,005	-0,04 (-0,06; -0,02)	0,001	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

**Rys. 22. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - wyniki metaanalizy dla OR.**



Rys. 23. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - wyniki metaanalizy dla RD.



Tab. 88. Zestawienie wyników analizy – hospitalizacja/wizyta z powodu niewydolności serca.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	70/340 (20,6%)	318/1523 (20,9%)	0,98 (0,73; 1,31)	0,905	0,00 (-0,05; 0,04)	0,904	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 89. Zestawienie wyników analizy – nawracająca hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	64/250 (25,6%)	503/2123 (23,7%)	1,11 (0,82; 1,50)	0,504	1,91 (-3,80; 7,61)	0,512	52,44 (26,34; 13,14)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

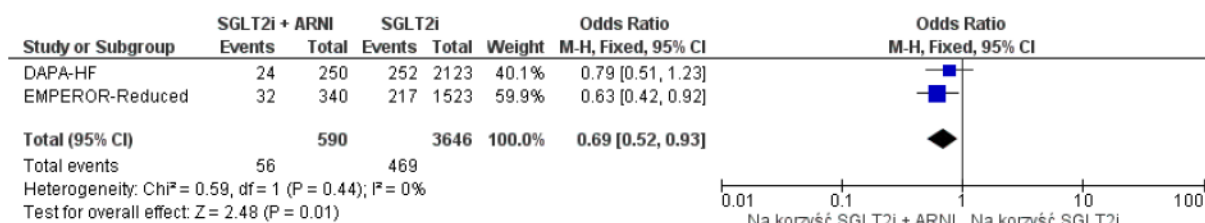
Tab. 90. Zestawienie wyników analizy – zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	24/250 (9,6%)	252/2123 (11,9%)	0,79 (0,51; 1,23)	0,291	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,254	-
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	32/340 (9,4%)	217/1523 (14,2%)	0,63 (0,42; 0,92)	0,019	-0,05 (-0,08; -0,01)	0,008	-
Metaanaliza			0,69 (0,52; 0,93)	0,014	-0,04 (-0,06; -0,01)	0,006	-

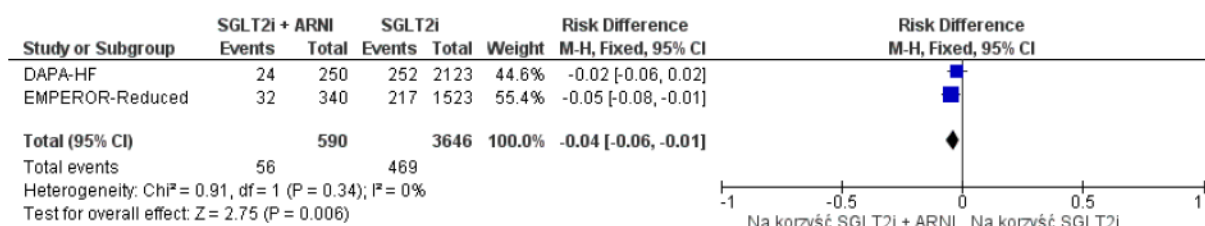
OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)



**Rys. 24. Zestawienie wyników analizy – zgon z jakiegokolwiek przyczyny - wyniki metaanalizy dla OR.**



**Rys. 25. Zestawienie wyników analizy – zgon z jakiegokolwiek przyczyny - wyniki metaanalizy dla RD.**

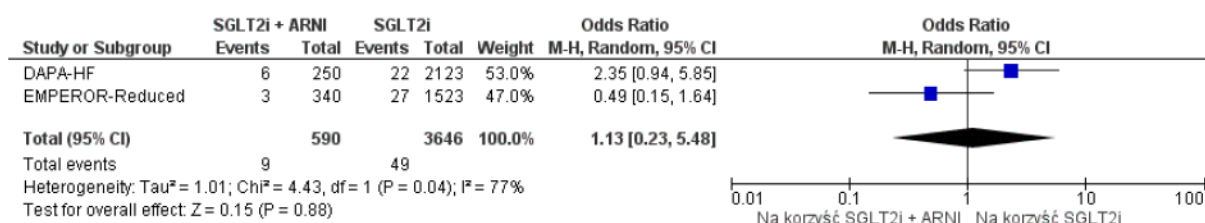


**Tab. 91. Zestawienie wyników analizy – złożony wyniki nerkowy.**

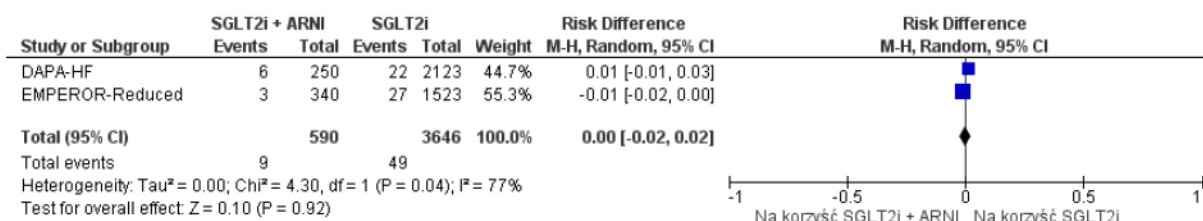
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna</b>							
DAPA-HF	6/250 (2,4%)	22/2123 (1,0%)	2,35 (0,94; 5,85)	0,067	0,01 (-0,01; 0,03)	0,169	73,33 (171,89; 30,22)
<b>Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna</b>							
EMPEROR-Reduced	3/340 (0,9%)	27/1523 (1,8%)	0,49 (0,15; 1,64)	0,248	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,144	-
Metaanaliza			1,13 (0,23; 5,48)	0,881	0,00 (-0,02; 0,02)	0,9217	846,42 (44,71; 40,44)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

**Rys. 26. Zestawienie wyników analizy – złożony wyniki nerkowy - wyniki metaanalizy dla OR.**



**Rys. 27. Zestawienie wyników analizy – złożony wyniki nerkowy - wyniki metaanalizy dla RD.**

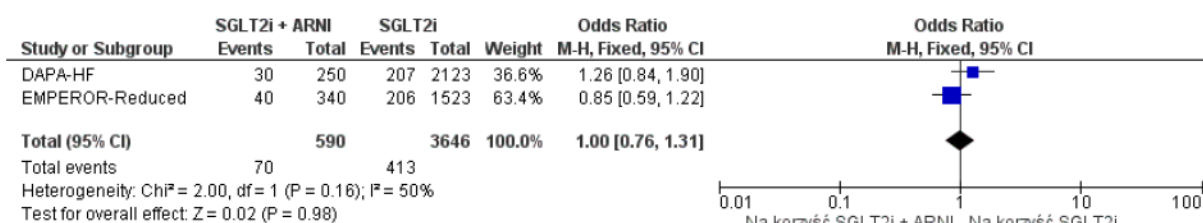


**Tab. 92. Zestawienie wyników analizy – pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca.**

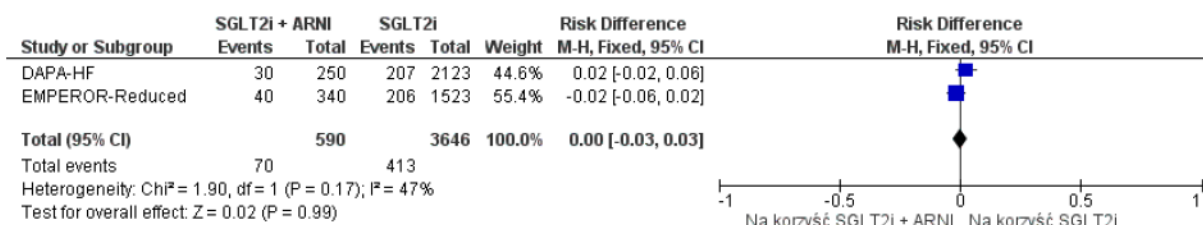
Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna</b>							
DAPA-HF	30/250 (12,0%)	207/2123 (9,8%)	1,26 (0,84; 1,90)	0,263	0,02 (-0,02; 0,06)	0,296	44,45 (50,72; 15,45)
<b>Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna</b>							
EMPEROR-Reduced	40/340 (11,8%)	206/1523 (13,5%)	0,85 (0,59; 1,22)	0,386	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,368	-
Metaanaliza			1,00 (0,76; 1,31)	0,899	0,00 (-0,03; 0,03)	0,943	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

**Rys. 28. Zestawienie wyników analizy – pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wynik metaanalizy dla OR.**



**Rys. 29. Zestawienie wyników analizy – pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wynik metaanalizy dla RD.**



**Tab. 93. Zestawienie wyników analizy – pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca dożylnych leków inotropowych lub**

wazopresyjnych lub mechanicznego wspomaganie krążenia lub interwencji chirurgicznej.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubityryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	16/340 (4,7%)	118/1523 (7,7%)	0,59 (0,34; 1,00)**	0,052	-0,03 (-0,06; 0,00)	0,023	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\*\* Wynik na granicy istotności statystycznej.

Tab. 94. Zestawienie wyników analizy – pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca przyjęcia na oddział kardiologiczny lub oddział intensywnej terapii.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubityryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	17/340 (5,0%)	72/1523 (4,7%)	1,06 (0,62; 1,82)	0,831	0,00 (-0,02; 0,03)	0,834	366,99 (43,91; 35,43)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 95. Zestawienie wyników analizy – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub nagłej lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubityryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	51/340 (15,0%)	318/1523 (20,9%)	0,67 (0,48; 0,92)	0,014	-0,06 (-0,10; -0,02)	0,007	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 96. Zestawienie wyników analizy – dynamika zmiany eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>/rok).

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Empagliflozyna + sakubityryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	340	-0,20	11,06	1523	-0,60	7,81	0,40 (-0,84; 1,64)	0,527

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

**Tab. 97. Zestawienie wyników analizy – zmiana ciśnienia skurczowego (mm Hg) w 4. tygodniu, 34. tygodniu oraz 52. tygodniu.**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
<b>Zmiana ciśnienia skurczowego (mm Hg) w 4. tygodniu</b>								
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	340	-3,30	12,91	1523	-3,00	11,71	-0,30 (-1,79; 1,19)	0,694
<b>Zmiana ciśnienia skurczowego (mm Hg) w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu)</b>								
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna								
DAPA-HF	250	-2,87	13,90	2123	-1,81	15,00	-1,06 (-2,90; 0,78)	0,258
<b>Zmiana ciśnienia skurczowego (mm Hg) w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu)</b>								
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	340	-2,10	18,44	1523	-2,40	15,61	0,30 (-1,81; 2,41)	0,781

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

**Tab. 98. Zestawienie wyników analizy – zmiana masy ciała (kg) w 52. tygodniu.**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	340	-0,81	5,72	1523	-0,71	5,46	-0,10 (-0,77; 0,57)	0,769

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

**Tab. 99. Zestawienie wyników analizy – zmiana hemoglobiny glikowanej (%) w 52. tygodniu.**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	162	-0,21	1,27	765	-0,30	1,38	0,09 (-0,13; 0,31)	0,421

Zmiany stężenia hemoglobiny glikowanej mierzono u pacjentów z cukrzycą, tj. u 765 pacjentów leczonych empagliflozyną spośród tych, którzy nie otrzymywali inhibitora neprylizyny na początku badania oraz u 162 pacjentów leczonych empagliflozyną wśród pacjentów otrzymujących inhibitor neprylizyny na początku badania.

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

**Tab. 100. Zestawienie wyników analizy – zmiana stężenia kwasu moczowego (mg/ml) w 52. tygodniu.**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	340	-1,17	1,84	1523	-0,92	1,95	-0,25 (-0,47; -0,03)	0,026

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

**Tab. 101. Zestawienie wyników analizy – zmiana NT-proBNP (współczynnik średnich geometrycznych) w 52. tygodniu.**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	340	0,77	0,75	1523	0,74	0,70	0,03 (-0,06; 0,12)	0,501

Ze względu na niernormalny rozkład zmiany NT-proBNP wyniki w zakresie tego punktu końcowego przedstawiono jako stosunek średnich geometrycznych i 95% przedział ufności.

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

**Tab. 102. Zestawienie wyników analizy – zmiana hematokrytu (%) w 52. tygodniu.**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna								
EMPEROR-Reduced	340	1,69	4,43	1523	2,04	4,29	-0,35 (-0,87; 0,17)	0,185

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

**Tab. 103. Zestawienie wyników analizy – zmiana poziomu kreatyniny (mmol/l) w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu).**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna								
DAPA-HF	250	0,09	0,20	2123	0,06	0,20	0,03 (0,00; 0,06)	0,025

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

**Tab. 104. Zestawienie wyników analizy – zmiana poziomu potasu (mmol/l) w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu).**

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna								
DAPA-HF	250	0,00	0,50	2123	0,08	0,50	-0,08 (-0,14; -0,01)	0,021

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

## Jakość życia

Tab. 105. Zestawienie wyników analizy – wzrost wyniku w KCCQ-TSS  $\geq 5$  w 8. miesiącu.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	151,5/250 (60,6%)	1231/2123 (58,0%)	1,11 (0,85; 1,46)	0,428	0,03 (-0,04; 0,09)	0,424	38,23 (26,35; 11,08)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 106. Zestawienie wyników analizy – spadek wyniku w KCCQ-TSS  $\geq 5$  w 8. miesiącu.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	66/250 (26,4%)	535/2123 (25,2%)	1,06 (0,79; 1,43)	0,680	0,01 (-0,05; 0,07)	0,683	83,35 (21,89; 14,35)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 107. Zestawienie wyników analizy – średnia zmiana wyniku KCCQ-TSS w 8. miesiącu.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna								
DAPA-HF	250	4,20	295,67	2123	6,30	857,01	-2,10 (-53,79; 49,59)	0,936

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

## Profil bezpieczeństwa

Tab. 108. Zestawienie wyników analizy – poważne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	141/340 (41,5%)	146/1523 (9,6%)	6,68 (5,08; 8,80)	<0,001	0,32 (0,26; 0,37)	<0,001	3,14 (2,68; 3,78)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

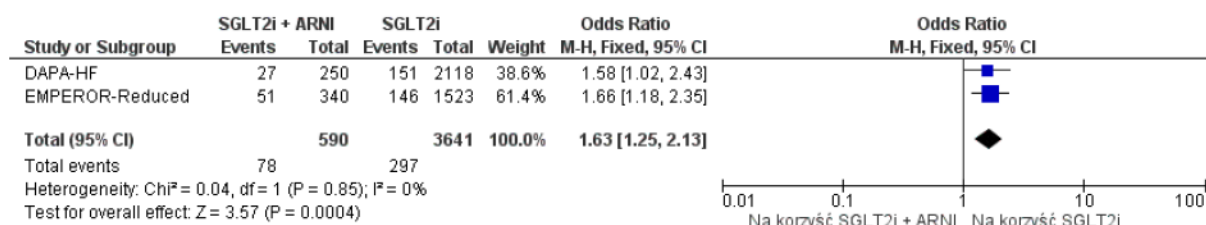
Tab. 109. Zestawienie wyników analizy – hipowolemia.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	27/250 (10,8%)	151/2118 (7,1%)	1,58 (1,02; 2,43)	0,039	0,04 (0,00; 0,08)**	0,072	27,24 (303,12; 13,04)
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	51/340 (15,0%)	146/1523 (9,6%)	1,66 (1,18; 2,35)	0,004	0,05 (0,01; 0,09)	0,009	18,47 (10,54; 74,61)
Metaanaliza			1,63 (1,25; 2,13)	<0,001	0,05 (0,02; 0,08)	0,002	22,09 (13,55; 59,80)

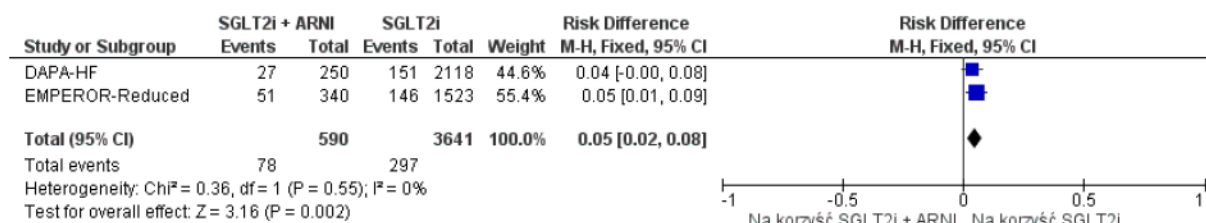
OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\*\* Wynik na granicy istotności statystycznej.

Rys. 30. Zestawienie wyników analizy – hipowolemia - wynik metaanalizy dla OR.



Rys. 31. Zestawienie wyników analizy – hipowolemia - wynik metaanalizy dla RD.



Tab. 110. Zestawienie wyników analizy – niedociśnienie.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/ walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	51/340 (15,0%)	146/1523 (9,6%)	1,66 (1,18; 2,35)	0,004	0,05 (0,01; 0,09)	0,009	18,47 (10,54; 74,61)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 111. Zestawienie wyników analizy – objawowe niedociśnienie.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	30/340 (8,8%)	76/1523 (5,0%)	1,84 (1,19; 2,86)	0,007	0,04 (0,01; 0,07)	0,019	26,09 (14,20; 159,69)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 112. Zestawienie wyników analizy – hiperkaliemia.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	20/340 (5,9%)	89/1523 (5,8%)	1,01 (0,61; 1,66)	0,978	0,00 (-0,03; 0,03)	0,978	2589,10 (36,68; 35,67)

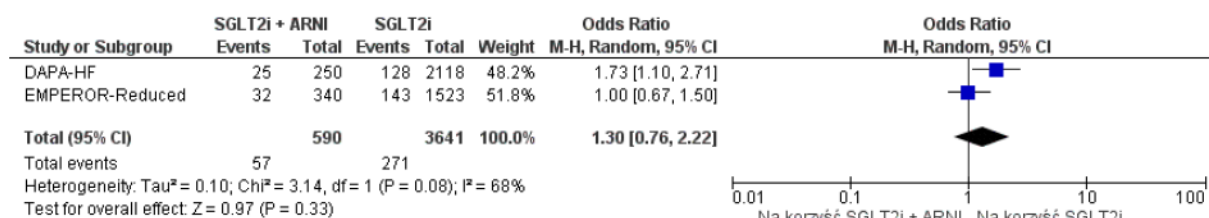
OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Tab. 113. Zestawienie wyników analizy – zdarzenia niepożądane związane z nerkami.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	25/250 (10,0%)	128/2118 (6,0%)	1,73 (1,10; 2,71)	0,017	0,04 (0,00; 0,08)	0,044	25,27 (12,80; 982,91)
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	32/340 (9,4%)	143/1523 (9,4%)	1,00 (0,67; 1,50)	0,990	0,00 (-0,03; 0,03)	0,990	4463,97 (29,33; 28,95)
Metaanaliza			1,30 (0,76; 2,22)	0,331	0,02 (-0,02; 0,06)	0,337	52,98 (50,95; 17,43)

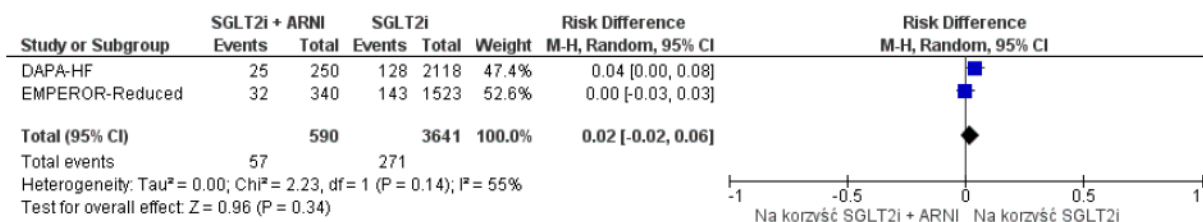
OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Rys. 32. Zestawienie wyników analizy – zdarzenia niepożądane związane z nerkami - wyniki metaanalizy dla OR.





**Rys. 33. Zestawienie wyników analizy – zdarzenia niepożądane związane z nerkami - wyniki metaanalizy dla RD.**



**Tab. 114. Zestawienie wyników analizy – ostre uszkodzenie nerek.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Empagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs empagliflozyna							
EMPEROR-Reduced	10/340 (2,9%)	25/1523 (1,6%)	1,82 (0,86; 3,82)	0,116	0,01 (-0,01; 0,03)	0,181	76,94 (164,94; 31,19)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

**Tab. 115. Zestawienie wyników analizy – złamanie.**

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dapagliflozyna + sakubitryl/walsartan vs dapagliflozyna							
DAPA-HF	6/250 (2,4%)	43/2118 (2,0%)	1,19 (0,50; 2,82)	0,698	0,00 (-0,02; 0,02)	0,716	270,43 (61,72; 42,38)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

## Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) dla porównania SGLT2i+ ARNI vs SGLT2i bez ARNI –diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	18
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) dla porównania SGLT2i+ ARNI vs SGLT2i bez ARNI – diagram PRISMA [Moher 2009].....	20
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) dla porównania SGLT2i+ ARNI vs SGLT2i bez ARNI– diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	22
Rys. 4. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wyniki metaanalizy dla OR. ....	46
Rys. 5. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wyniki metaanalizy dla RD. ....	47
Rys. 6. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - wyniki metaanalizy dla OR. ....	47
Rys. 7. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - wyniki metaanalizy dla RD. ....	48
Rys. 8. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny - wyniki metaanalizy dla OR. ....	49
Rys. 9. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny - wyniki metaanalizy dla RD. ....	49
Rys. 10. Złożony wyniki nerkowy - wyniki metaanalizy dla OR. ....	50
Rys. 11. Złożony wyniki nerkowy - wyniki metaanalizy dla RD. ....	50
Rys. 12. Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wynik metaanalizy dla OR. ....	51
Rys. 13. Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wynik metaanalizy dla RD. ....	51
Rys. 14. Hipowolemia - wynik metaanalizy dla OR.....	59
Rys. 15. Hipowolemia - wynik metaanalizy dla RD. ....	59
Rys. 16. Zdarzenia niepożądane związane z nerkami - wyniki metaanalizy dla OR. ....	60
Rys. 17. Zdarzenia niepożądane związane z nerkami - wyniki metaanalizy dla RD. ....	61
Rys. 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – punkty końcowe badania PARADIGM-HF. ....	100
Rys. 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo – punkty końcowe badania PARADIGM-HF. ....	101
Rys. 20. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wyniki metaanalizy dla OR. ....	125
Rys. 21. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wyniki metaanalizy dla RD. ....	126
Rys. 22. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - wyniki metaanalizy dla OR. ....	126
Rys. 23. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - wyniki metaanalizy dla RD. ....	127
Rys. 24. Zestawienie wyników analizy – zgon z jakiegokolwiek przyczyny - wyniki metaanalizy dla OR. ....	128

Rys. 25. Zestawienie wyników analizy – zgon z jakiegokolwiek przyczyny - wyniki metaanalizy dla RD. ....	128
Rys. 26. Zestawienie wyników analizy – złożony wyniki nerkowy - wyniki metaanalizy dla OR.....	128
Rys. 27. Zestawienie wyników analizy – złożony wyniki nerkowy - wyniki metaanalizy dla RD.....	129
Rys. 28. Zestawienie wyników analizy – pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wynik metaanalizy dla OR. ....	129
Rys. 29. Zestawienie wyników analizy – pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca - wynik metaanalizy dla RD.....	129
Rys. 30. Zestawienie wyników analizy – hipowolemia - wynik metaanalizy dla OR. ....	134
Rys. 31. Zestawienie wyników analizy – hipowolemia - wynik metaanalizy dla RD.....	134
Rys. 32. Zestawienie wyników analizy – zdarzenia niepożądane związane z nerkami - wyniki metaanalizy dla OR.....	135
Rys. 33. Zestawienie wyników analizy – zdarzenia niepożądane związane z nerkami - wyniki metaanalizy dla RD.....	136

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	11
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. ....	13
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. ....	13
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.....	14
Tab. 5. Opracowania wtórne (optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI). ....	23
Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy (optymalne leczenie z ARNI vs optymalne leczenie z ACEi). ....	24
Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy (SGLT2i z ARNI vs SGLT2i bez ARNI). ....	25
Tab. 8. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - PARADIGM-HF. ....	32
Tab. 9. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - PARADIGM-HF. ....	33
Tab. 10. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny - PARADIGM-HF. ....	33
Tab. 11. Złożony wyniki nerkowy - PARADIGM-HF. ....	34
Tab. 12. Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca - PARADIGM-HF. ....	34
Tab. 13. Średnia zmiana wyniku KCCQ-CSS w 8. Miesiącu - PARADIGM-HF. ....	35
Tab. 14. Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) - PARADIGM-HF. ....	38
Tab. 15. Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) – c.d. - PARADIGM-HF. ....	39
Tab. 16. Zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z głównej publikacji) - PARADIGM-HF.....	40
Tab. 17. Zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) - PARADIGM-HF. ....	41
Tab. 18. Zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) – c.d (1/2) - PARADIGM-HF. ....	42
Tab. 19. Zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) – c.d (2/2) - PARADIGM-HF.....	43
Tab. 20. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. ....	46
Tab. 21. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. ....	47
Tab. 22. Hospitalizacja/wizyta z powodu niewydolności serca. ....	48
Tab. 23. Nawracająca hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. ....	48
Tab. 24. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny. ....	49
Tab. 25. Złożony wyniki nerkowy. ....	50

Tab. 26. Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca. ....	51
Tab. 27. Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca dożylnych leków inotropowych lub wazopresyjnych lub mechanicznego wspomagania krążenia lub interwencji chirurgicznej. ....	52
Tab. 28. Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca przyjęcia na oddział kardiologiczny lub oddział intensywnej terapii.....	52
Tab. 29. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub nagłej lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca. ....	53
Tab. 30. Dynamika zmiany eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> /rok). ....	53
Tab. 31. Zmiana ciśnienia skurczowego (mm Hg) w 4. tygodniu, 34. tygodniu oraz 52. tygodniu. ....	54
Tab. 32. Zmiana masy ciała (kg) w 52. tygodniu. ....	54
Tab. 33. Zmiana hemoglobiny glikowanej (%) w 52. tygodniu.....	55
Tab. 34. Zmiana stężenia kwasu moczowego (mg/ml) w 52. tygodniu. ....	55
Tab. 35. Zmiana NT-proBNP (współczynnik średnich geometrycznych) w 52. tygodniu.....	55
Tab. 36. Zmiana hematokrytu (%) w 52. tygodniu.....	55
Tab. 37. Zmiana poziomu kreatyniny (mmol/l) w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu).....	55
Tab. 38. Zmiana poziomu potasu (mmol/l)w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu). ....	56
Tab. 39. Wzrost wyniku w KCCQ-TSS $\geq 5$ w 8. miesiącu.....	56
Tab. 40. Spadek wyniku w KCCQ-TSS $\geq 5$ w 8. miesiącu. ....	57
Tab. 41. Średnia zmiana wyniku KCCQ-TSS w 8. miesiącu. ....	57
Tab. 42. Poważne zdarzenia niepożądane.....	58
Tab. 43. Hipowolemia. ....	58
Tab. 44. Niedociśnienie. ....	59
Tab. 45. Objawowe niedociśnienie.....	60
Tab. 46. Hiperkaliemia.....	60
Tab. 47. Zdarzenia niepożądane związane z nerkami. ....	60
Tab. 48. Ostre uszkodzenie nerek. ....	61
Tab. 49. Złamanie.....	61
Tab. 50. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 09.03.2023) [ <i>adrreports.eu</i> ]. ....	62
Tab. 51. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 09.03.2023) [ <i>vigiaccess.org</i> ]. ....	63
Tab. 52. Ocena siły dowodów w skali GRADE (optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI).....	74
Tab. 53. Ocena siły dowodów w skali GRADE (Badanie PARADIGM-HF).....	75
Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline (PubMed), 22.02.2023 r.....	77
Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library), 22.02.2023 r. ....	78

Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 22.02.2023 r. ....	79
Tab. 57. Prace włączone do przeglądu – badania pierwotne dla porównania optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI. ....	80
Tab. 58. Praca dodatkowo włączona do przeglądu – badanie PARADIGM-HF. ....	80
Tab. 59. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne dla porównania optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI. ....	81
Tab. 60. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne dla porównania optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI. ....	82
Tab. 61. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej dla porównania optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI. ....	85
Tab. 62. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne dla porównania optymalne leczenie farmakologiczne z ARNI vs optymalne leczenie farmakologiczne bez ARNI. ....	86
Tab. 63. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. ....	89
Tab. 64. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu. ....	89
Tab. 65. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....	90
Tab. 66. Wyjściowe dane demograficzne. ....	94
Tab. 67. Przyczyny nieukończenia badania. ....	95
Tab. 68. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej. ....	96
Tab. 69. Metodyka badań. ....	99
Tab. 70. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych. ....	101
Tab. 71. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	103
Tab. 72. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. ....	107
Tab. 73. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. ....	107
Tab. 74. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. ....	116
Tab. 75. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. ....	116
Tab. 76. Zestawienie wyników analizy – zgon z jakiegokolwiek przyczyny. ....	116
Tab. 77. Zestawienie wyników analizy – złożony wyniki nerkowy. ....	117
Tab. 78. Zestawienie wyników analizy – pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca. ....	117
Tab. 79. Zestawienie wyników analizy – średnia zmiana wyniku KCCQ w 8. miesiącu. ....	117

Tab. 80. Zestawienie wyników analizy – poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu). .....	118
Tab. 81. Zestawienie wyników analizy – poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) – c.d. ....	119
Tab. 82. Zestawienie wyników analizy – zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z głównej publikacji). .....	119
Tab. 83. Zestawienie wyników analizy – zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu). .....	121
Tab. 84. Zestawienie wyników analizy – zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) – c.d (1/2). .....	122
Tab. 85. Zestawienie wyników analizy – zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu PARADIGM-HF (dane pochodzące z suplementu) – c.d (2/2). .....	123
Tab. 86. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. ....	125
Tab. 87. Zestawienie wyników analizy – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. ....	126
Tab. 88. Zestawienie wyników analizy – hospitalizacja/wizyta z powodu niewydolności serca. ....	127
Tab. 89. Zestawienie wyników analizy – nawracająca hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. ....	127
Tab. 90. Zestawienie wyników analizy – zgon z jakiegokolwiek przyczyny. ....	127
Tab. 91. Zestawienie wyników analizy – złożony wyniki nerkowy. ....	128
Tab. 92. Zestawienie wyników analizy – pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca. ....	129
Tab. 93. Zestawienie wyników analizy – pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca dożylnych leków inotropowych lub wazopresyjnych lub mechanicznego wspomaganie krążenia lub interwencji chirurgicznej. ....	129
Tab. 94. Zestawienie wyników analizy – pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca przyjęcia na oddział kardiologiczny lub oddział intensywnej terapii. ....	130
Tab. 95. Zestawienie wyników analizy – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub nagłej lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca. ....	130
Tab. 96. Zestawienie wyników analizy – dynamika zmiany eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> /rok)...	130
Tab. 97. Zestawienie wyników analizy – zmiana ciśnienia skurczowego (mm Hg) w 4. tygodniu, 34. tygodniu oraz 52. tygodniu. ....	131
Tab. 98. Zestawienie wyników analizy – zmiana masy ciała (kg) w 52. tygodniu. ....	131
Tab. 99. Zestawienie wyników analizy – zmiana hemoglobiny glikowanej (%) w 52. tygodniu. ....	131
Tab. 100. Zestawienie wyników analizy – zmiana stężenia kwasu moczowego (mg/ml) w 52. tygodniu. ....	131
Tab. 101. Zestawienie wyników analizy – zmiana NT-proBNP (współczynnik średnich geometrycznych) w 52. tygodniu. ....	132

Tab. 102. Zestawienie wyników analizy – zmiana hematokrytu (%) w 52. tygodniu. ....	132
Tab. 103. Zestawienie wyników analizy – zmiana poziomu kreatyniny (mmol/l) w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu). ....	132
Tab. 104. Zestawienie wyników analizy – zmiana poziomu potasu (mmol/l) w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu). ....	132
Tab. 105. Zestawienie wyników analizy – wzrost wyniku w KCCQ-TSS $\geq 5$ w 8. miesiącu. .	133
Tab. 106. Zestawienie wyników analizy – spadek wyniku w KCCQ-TSS $\geq 5$ w 8. miesiącu. .	133
Tab. 107. Zestawienie wyników analizy – średnia zmiana wyniku KCCQ-TSS w 8. miesiącu. ....	133
Tab. 108. Zestawienie wyników analizy – poważne zdarzenia niepożądane. ....	133
Tab. 109. Zestawienie wyników analizy – hipowolemia. ....	134
Tab. 110. Zestawienie wyników analizy – niedociśnienie. ....	134
Tab. 111. Zestawienie wyników analizy – objawowe niedociśnienie. ....	135
Tab. 112. Zestawienie wyników analizy – hiperkaliemia. ....	135
Tab. 113. Zestawienie wyników analizy – zdarzenia niepożądane związane z nerkami. ...	135
Tab. 114. Zestawienie wyników analizy – ostre uszkodzenie nerek. ....	136
Tab. 115. Zestawienie wyników analizy – złamanie. ....	136



## Bibliografia

- AOTMIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- APD Entresto** Entresto® (Sakubitril/walsartan) w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2023.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137127.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf)
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
- Huang 2023** Huang Y, Fang C, Zhang Y, Ma L, Zhou H, Ye H. Effectiveness and safety of angiotensin receptor-nepriylisin inhibitor and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2023 Feb 1;24(2):123-131.
- McMurray 2014** McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-nepriylisin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
- McMurray 2019** McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
- Packer 2020** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
- Packer 2021** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Rocca HB, Janssens S, Tsutsui H, Zhang J, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Schnee J, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Influence of nepriylisin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in

patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. Eur Heart J. 2021 Feb 11;42(6):671-680.

- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Solomon 2020** Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, Dewan P, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Inzucchi SE, Desai AS, Bengtsson O, Lindholm D, Sjostrand M, Langkilde AM, McMurray JJV. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. JACC Heart Fail. 2020 Oct;8(10):811-818.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)