

Analiza Kliniczna

Jardiance[®] (empagliflozyna)

w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z:

- eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub
- eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – z dnia 28 sierpnia 2023 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	10
Streszczenie	14
ANALIZA KLINICZNA	34
1 Cel opracowania.....	35
2 Metodyka	35
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	35
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	36
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	36
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	38
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	40
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	40
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	41
2.2 Ocena bezpieczeństwa	41
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	41
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	41
2.5 Analiza statystyczna	42
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	44
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	51
5 Empagliflozyna <i>versus</i> placebo, dodane do SoC – badania z randomizacją oceniające wpływ leczenia na zdarzenia istotne klinicznie (badanie EMPA-KIDNEY).....	59
5.1 Opis metodyki włączonych badań	59
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	65
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	65
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	67
5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna	71
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	74
5.4 Skuteczność kliniczna.....	76
5.4.1 Progresa choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo naczyniowych – pierwszorzędowy punkt końcowy	79
5.4.1.1 Analiza w populacji ITT	79

5.4.1.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	81
5.4.1.3	Analiza w pozostałych podgrupach.....	84
5.4.2	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych 90	
5.4.2.1	Analiza w populacji ITT	90
5.4.2.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	91
5.4.3	Hospitalizacja, bez względu na przyczynę	93
5.4.3.1	Czas do pierwszej lub kolejnych hospitalizacji	93
5.4.3.1.1	Analiza w populacji ITT.....	93
5.4.3.1.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	94
5.4.3.2	Czas do pierwszej hospitalizacji	95
5.4.4	Zgon, bez względu na przyczynę	96
5.4.4.1	Analiza w populacji ITT	96
5.4.4.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	96
5.4.4.3	Zgony według przyczyn.....	98
5.4.5	Progresja choroby nerek	99
5.4.5.1	Analiza w populacji ITT	99
5.4.5.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	100
5.4.5.3	Analiza w pozostałych podgrupach.....	102
5.4.6	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	103
5.4.6.1	Analiza w populacji ITT	103
5.4.6.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	104
5.4.7	Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	105
5.4.7.1	Analiza w populacji ITT	105
5.4.7.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	106
5.4.8	Schyłkowa niewydolność nerek.....	108
5.4.8.1	Analiza w populacji ITT	108
5.4.8.2	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR	109
5.4.9	Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon	110
5.4.10	Progresja choroby nerek lub zgon	111
5.4.11	Zmiana wartości eGFR.....	111
5.4.11.1	Analiza w populacji ITT.....	111
5.4.11.1	Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR.....	113

11	Badania w toku	251
12	Wyniki	253
13	Dyskusja	276
14	Ograniczenia	285
15	Wnioski końcowe	297
16	Załączniki.....	299
16.1	Skale wykorzystane w analizie własnej.....	299
16.1.1	Narzędzie <i>Cochrane Risk of Bias 2</i> (ROB2)	299
16.1.2	Skala Jadad.....	304
16.1.3	Skala AMSTAR 2	304
16.2	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	311
16.3	Publikacje włączone do przeglądu badań wtórnych.....	312
16.4	Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia.....	312
16.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	318
16.6	Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych.....	320
16.7	Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	324
16.7.1	Publikacje wykluczone z przeglądu badań oceniających empagliflozynę względem wyłącznego SoC.....	324
16.7.2	Publikacje wykluczone z porównania pośredniego (badania z randomizacją oceniające dapagliflozynę)	330
16.8	Publikacje uwzględnione jako dane uzupełniające dla podgrupy z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m ² i uACR od 30 do <200 mg/g.....	333
16.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do analizy.....	333
16.9.1	Badanie EMPA-KIDNEY.....	333
16.9.2	Badanie EMPA-REG RENAL	343
16.9.3	Badanie EMPRA.....	348
16.9.4	Badanie DAPA-CKD.....	353
16.10	Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> (RoB2) – dane szczegółowe.....	360
16.10.1	Badanie EMPA-KIDNEY.....	360

16.10.2	Badanie EMPA-REG RENAL	370
16.10.3	Badanie EMPRA.....	373
16.10.4	Badanie DAPA-CKD.....	375
16.11	Skale wykorzystane w badaniach włączonych do analizy	386
16.11.1	Skala EQ-VAS (<i>EuroQol – Visual Analogue Scale</i>)	386
	Wkład autorów w opracowanie analizy klinicznej	387
	Spis Tabel	388
	Spis Wykresów	396
	Piśmiennictwo	399

Wykaz skrótów

ACE	Enzym konwertaza angiotensyny (z ang. <i>Angiotensyn-Converting Enzyme</i>)
ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensyn-Converting Enzyme inhibitors</i>)
ACR	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa, AlAT, ALAT, AlAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AMSTAR	<i>Assessing the methodological quality of systematic reviews</i>
ANCA	Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (z ang. <i>Antineutrophil Cytoplasmic Antibody</i>)
ANCOVA	Analiza kowariancji (z ang. <i>Analysis Of Covariance</i>), procedura statystyczna będąca zastosowaniem analizy wariancji w szczególnej sytuacji, kiedy na zmienną zależną wpływają nie tylko interesujące nas zmienne, ale także inne, nieinteresujące nas zmienne, których wpływu na zmienną zależną nie chcemy badać
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagonisty receptora angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>)
ARNI	Antagonisty receptora typu I dla angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (z ang. <i>Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors</i>)
ARO	Aktywność reninowa osocza
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
ATP	<i>Adenozynotrifosforan</i>
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
bd.	Brak danych
BMI	Indeks masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
BNP	Peptyd natriuretyczny typu B (z ang. <i>B-type Natriuretic Peptide</i>)
BUN	Stężenie azotu mocznikowego we krwi (z ang. <i>blood urea nitrogen</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CKD	Przewlekła choroba nerek (z ang. <i>Chronic Kidney Disease</i>)
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
COVID-19	Ostra choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (z ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CRP	Białko C-reaktywne, marker stanu zapalnego (z ang. <i>C-Reactive Protein</i>)
CTK	Ciśnienie tętnicze krwi
CTR	<i>Clinical Trial Report</i>

CV	Sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Cardiovascular</i>)
DAPA	Dapagliflozyna
DBP	Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (z ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i>)
DPP-4	Enzym dipeptydylopeptydaza 4 (z ang. <i>Dipeptidyl Peptidase 4</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
eGFR	Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków; europejska instytucja do koordynacji oceny i nadzoru produktów leczniczych (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMPA	Empagliflozyna
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GFR	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GGN	Górna Granica Normy
GLP-1	Glukagonopodobny peptyd-1 (z ang. <i>Glucagon-Like Peptide 1</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości (z ang. <i>High-Density Lipoprotein</i>)
HF	Przewlekła niewydolność serca (z ang. <i>Heart Failure</i>)
HHF	Hospitalizacja z powodu HF
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (z ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LDL	Lipoproteina o niskiej gęstości (z ang. <i>Low-Density Lipoprotein</i>)
LOCF	Metoda imputacji brakujących danych (z ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>)
MACE	Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (z ang. <i>MAjor Cardiovascular Event</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MDI	Wielokrotne podskórnych dawki (z ang. <i>Multiple Daily Injection</i>)
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>

MMRM	Modele mieszane dla pomiarów powtarzanych (z ang. <i>Mixed Model Repeated Measures</i>)
MRA	Antagonista receptora mineralokortykoidowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	Nie dotyczy
nd.	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>the Newcastle Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PASS	badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (z ang. <i>post-authorization safety study</i>)
PChN	Przewlekła choroba nerek
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PN	Prawie nie
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROs	Punkty końcowe oceniane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSUSA	ocena okresowych raportów o bezpieczeństwie (z ang. <i>periodic safety update report single assessment procedures</i>)
PT	Prawie tak
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RAA	Układ renina-angiotensyna-aldosteron
RAS	Układ renina-angiotensyna (z ang. <i>Renin-Angiotensin System</i>)

RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
REK	Rekomendacja
RMP	plan zarządzania ryzykiem (z ang. <i>risk management plan</i>)
ROB	<i>Risk of Bias</i>
ROBINS	<i>Risk of Bias Assessment of Non-Randomized Studies</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SBP	Skurczowe ciśnienie tętnicze (z ang. <i>Systolic Blood Pressure</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SGLT	Kotransporter glukozy-sodowy (z ang. <i>Sodium-Glucose co-Transporter</i>)
SIGN	<i>the Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SLGT-2i	Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (z ang. <i>Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors</i>)
SNN	Schyłkowa Niewydolność Nerek
SoC	Leczenie standardowe (z ang. <i>Standard of Care</i>)
SOC	Standardowa opieka lekarska (z ang. <i>Standard Of Care</i>)
suPAR	Biomarker, rozpuszczalny receptor aktywatora plazminogenu urokinazy (z ang. <i>soluble urokinase plasminogen activator receptor</i>)
TC	Stężenie całkowitego cholesterolu (z ang. <i>Total Cholesterol</i>)
TG	Trójglicerydy (z ang. <i>Triglyceride</i>)
TIA	Przemijający atak niedokrwienny (z ang. <i>Transient Ischemic Attack</i>)
uACR	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (z ang. <i>Urine Albumin-Creatinine Ratio</i>)
UKKA	<i>UK Kidney Association Clinical Practice Guideline</i>
uPCR	Wskaźnik białko/kreatynina w moczu (z ang. <i>Urine Protein-Creatinine Ratio</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZLC	Zlecenie
ZUM	Zakażenie układu moczowego

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora ko-transportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w leczeniu przewlekłej choroby nerek (PChN) u osób dorosłych w populacji zgodnej ze złożonym wnioskiem o refundację, tj. u chorych:

- z szacowaną wielkością przesączania kłębuszkowego (eGFR) w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na lekach z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB) co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub
- z eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione

we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączano badania kliniczne spełniające kryteria według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** dorośli z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem[†], stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii; W przypadku nieodnalezienia wysokiej jakości badań klinicznych przeprowadzonych w populacji spełniającej podane kryteria, do przeglądu włączano badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z PChN.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** empagliflozyna, stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, jako terapia dodana do leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (EMPA)
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** (1) kontynuacja stosowanego dotychczas leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane

(SoC, ang. *Standard of Care*) +/- placebo; (2) Dapagliflozyna, stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, jako terapia dodana do leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (DAPA); w związku z nieodnalezieniem wysokiej jakości badań klinicznych porównujących ocenianą interwencję bezpośrednio z dapagliflozyną do przeglądu włączano także badania z randomizacją porównujące DAPA vs SoC, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator.

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*)** – kluczowe: zdarzenia nerkowe, zdarzenia sercowo-naczyniowe, hospitalizacje, zgony; złożone punkty końcowe obejmujące wymienione zdarzenia kliniczne; zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek; jakość życia; bezpieczeństwo (wszystkie oceniane punkty końcowe – patrz rozdział: Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych).
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania pierwotne, opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: (1) badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną; (2) badania obserwacyjne (pro- lub retrospektywne, w tym badania oparte na rejestrach pacjentów) z obecnością właściwej grupy kontrolnej oraz bez grupy kontrolnej (oceniające co najmniej 20 pacjentów).

W wyszukiwaniu nie zastosowano ograniczeń czasowych.

Do analizy klinicznej włączano także przeglądy systematyczne (PS) i raporty HTA oparte na PS dotyczące oceny skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa empagliflozyny, stosowanej w dawce 10 mg dziennie u chorych z rozpoznaniem PChN.

Ocenę bezpieczeństwa wnioskowanej terapii poszerzono o dane z komunikatów i analiz urzędów rejestracyjnych, baz *pharmacovigilance*, analiz post-marketingowych i analiz opartych na rejestrach pacjentów (o ile były dostępne).

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego, systematycznego wyszukiwania, odnaleziono 3 pierwotne badania kliniczne z randomizacją, oceniające efektywność kliniczną empagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg dziennie u chorych z przewlekłą chorobą nerek, jako leczenie dodane do postępowania standardowego, w porównaniu z placebo, również stosowanym jako leczenie dodane do postępowania standardowego: EMPA-KIDNEY, EMPA-REG RENAL i EMPRA. Odnalezione badania wykazywały znaczące różnicowanie pod względem szczegółowych kryteriów włączenia, okresów obserwacji i ocenianych punktów końcowych, w związku z czym nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy ich wyników. Ze względu na największą liczebność próby, najdłuższy okres obserwacji i ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych za podstawę oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii empagliflozyną uznano badanie rejestracyjne EMPA-KIDNEY. Nie zidentyfikowano żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego wnioskowaną terapię empagliflozyną z drugim komparatorem – dapagliflozyną. Przeprowadzono porównanie pośrednie, metodą Buchera, przez wspólny komparator (placebo), na podstawie badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD – dużych, wieloośrodkowych badań z randomizacją, przeprowadzonych w dużych populacjach pacjentów, oceniających istotne klinicznie punkty końcowe w długookresowej obserwacji. Nie odnaleziono żadnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność

praktyczną wnioskowanej terapii u chorych z PChN.

W analizie klinicznej uwzględniono opublikowane przeglądy systematyczne odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu. Odnaleziono 5 przeglądów systematycznych, uwzględniających wśród ocenianych interwencji leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg u chorych z PChN, żaden z nich nie obejmował jednak kluczowego dla oceny efektywności klinicznej empagliflozyny w PChN badania EMPA-KIDNEY – ze względu na daty wyszukiwania poprzedzające publikację wyników tego badania. Wśród uwzględnionych we włączonych przeglądach systematycznych publikacji źródłowych nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy potencjalnie spełniającej kryteria włączenia do analizy własnej, która nie zostałaby odnaleziona i poddana systematycznej selekcji we własnym wyszukiwaniu systematycznym, co potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.

EMPA vs placebo, dodane do SoC – badania z randomizacją oceniające wpływ leczenia na zdarzenia istotne klinicznie (EMPA-KIDNEY)

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną placebo, EMPA-KIDNEY, w którym oceniono wpływ leczenia empagliflozyną (10 mg dziennie) w porównaniu do placebo, dodanych do terapii standardowej, na zdarzenia istotne klinicznie w przebiegu PChN.

Do badania kwalifikowano dorosłych chorych z PChN, w szerokim zakresie wartości eGFR i albuminurii (eGFR ≥ 20 i < 45 ml/min/1,73 m², niezależnie od nasilenia białkomoczu/albuminurii lub eGFR od ≥ 45 do < 90 ml/min/1,73 m² przy uACR ≥ 200 mg/g lub uPCR ≥ 300 mg/g), przyjmujących standardowe leczenie ACEi/ARB w monoterapii

lub z nietolerancją / brakiem wskazań do leczenia standardowego.

W badaniu wzięto udział 6609 pacjentów. Średnia wieku w próbie wynosiła 63,8 lat, 33,2% włączonych chorych stanowiły kobiety, a 54,0% próby stanowili pacjenci bez cukrzycy. Ponad połowę badanej grupy (58,4%) stanowili chorzy rasy białej, a 66,0% pacjentów zostało zrekrutowanych w Europie lub Ameryce Północnej. Średnia wartość eGFR w wynosiła 37,3 ml/min/1,73 m², a 34,5% stanowili pacjenci z eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Mediana uACR wynosiła 329 mg/g, a u prawie połowy pacjentów (48,3%) wartość tego wskaźnika nie przekraczała 300 mg/g. U 26,7% włączonych uczestników badania stwierdzono uprzednio chorobę sercowo-naczyniową, a niewydolność serca – u 10,0%. Lek hamujący układ RAS przyjmowało wyjściowo 85,2% pacjentów zakwalifikowanych do badania.

Badanie było prowadzone w schemacie *event-driven*. Zgodnie z rekomendacją niezależnego komitetu monitorującego badanie przerwano wcześniej niż planowano, ze względu na spełnienie predefiniowanych w protokole kryteriów przewagi empagliflozyny nad placebo w zaplanowanej analizie śródkresowej. Mediana okresu obserwacji wyniosła 2 lata.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania EMPA-KIDNEY był złożony punkt końcowy, analizowany jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia: progresja choroby nerek (zdefiniowana jako schyłkowa niewydolność nerek [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki], trwały spadek eGFR do < 10 ml/min/1,73 m², trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badaniu oceniono także inne punkty końcowe istotne klinicznie (w tym śmiertelność całkowitą, hospitalizacje, schyłkową niewydolność nerek oraz

jakość życia), zmiany wartości eGFR i uACR, bezpieczeństwo i parametry laboratoryjne. Najważniejsze wyniki przeanalizowano w predefiniowanych podgrupach.

Badanie EMPA-KIDNEY charakteryzowało się wysoką jakością – ocena narzędziem zalecanym przez *Cochrane Collaboration* wykazała niskie ryzyko błędu systematycznego w każdej z domen, badanie uzyskało także maksymalny wynik w skali Jadad (5/5).

Skuteczność kliniczna

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego – **progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** – wykazała istotną statystycznie korzyść w grupie leczonej empagliflozyną, w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia ocenianych zdarzeń o 28% w porównaniu do grupy placebo. Liczba zarejestrowanych zdarzeń wynosiła odpowiednio 432 (13,1%) i 558 (16,9%), 6,85 vs 8,96 zdarzeń/100 pacjento-lat, a hazard względny był równy 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82), $p < 0,001$. Wykazany efekt był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z, jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, bez względu na wyjściową wartość eGFR, jak również bez względu na wiek, płeć, etiologię przewlekłej choroby nerek i wywiad choroby sercowo-naczyniowej, a także w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowo stosowanych leków. W analizie składowych złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego istotną statystycznie wyższość empagliflozyny nad placebo stwierdzono w przypadku progresji choroby nerek: 384 (11,6%) vs 504 (15,2%), 6,09 vs 8,09 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,81) w odróżnieniu od zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych: 59 (1,8%) vs 69 (2,1%), 0,91 vs 1,06 zdarzeń/100 pacjento-lat,

HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,19) – w tej analizie wystąpiło jednak znacznie mniej zdarzeń niż w ocenie ryzyka progresji nerek.

W grupie empagliflozyny obserwowano istotnie, o 14% niższe ryzyko **hospitalizacji (pierwszej i kolejnych), bez względu na przyczynę**: 24,8 vs 29,2 zdarzeń/100 p-y, HR = 0,86 (95% CI: 0,78; 0,95). W wyniku dodania empagliflozyny do leczenia standardowego istotnie, [REDACTED] zmniejszone zostało także ryzyko **pierwszej hospitalizacji**: 29,1% vs 31,3%; HR = [REDACTED]

Ryzyko wystąpienia **progresji choroby nerek**, zdefiniowanej jako złożony punkt końcowy – czas do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: schyłkowej niewydolności nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwałego spadku eGFR do poniżej 10 ml/min/1,73 m², trwałego spadku eGFR o co najmniej 40% względem wartości wyjściowej lub zgonu z przyczyn nerkowych, było istotnie zmniejszone w grupie leczonej empagliflozyną, o 29% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 11,6% vs 15,2%; HR = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,81). **Modyfikacja definicji progresji choroby nerek**, poprzez uwzględnienie składowych schyłkowej niewydolności nerek, trwałego spadku eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub zgonu z przyczyn nerkowych (bez uwzględnienia trwałego spadku wartości eGFR o ≥40% względem wartości wyjściowej) nie zmieniała wniosków z przedstawionej oceny (4,8% vs 6,7%; HR = 0,69 [95% CI: 0,56; 0,85]). Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do wszystkich składowych opisanego, złożonego punktu końcowego i istotny statystycznie na korzyść empagliflozyny w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- **schyłkowej niewydolności nerek, tj. rozpoczęcia przewlekłej dializoterapii lub**

przeszczepu nerki (3,3% vs 4,8%; HR = 0,67 [95% CI: 0,52; 0,85] – zmniejszenie ryzyka o 33%);

- **trwałego spadku wartości eGFR do <10 ml/min/1,73 m²** (3,5% vs 5,1%; HR = 0,69 [05% CI: 0,54; 0,87] – zmniejszenie ryzyka o 31%);
- **trwałego spadku wartości eGFR o ≥40%** (10,9% vs 14,3%; HR = 0,70 [95% CI: 0,61; 0,81] – zmniejszenie ryzyka o 30%).

Zgon z przyczyn nerkowych wystąpił tylko u 4 pacjentów w grupie EMPA i 4 pacjentów w grupie kontrolnej, a wynik porównania grup nie był istotny statystycznie (0,1% vs 0,1%; HR = 0,90 [95% CI: 0,22; 3,66]).

Ponadto leczenie empagliflozyną dodane do leczenia standardowego związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia innych złożonych punktów końcowych z komponentem nerkowym:

- **schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (4,9% vs 6,6%; HR = 0,73 [95% CI: 0,59; 0,89] – zmniejszenie ryzyka o 27%);
- **schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu** (7,4% vs 9,0%; HR = 0,80 [95% CI: 0,67; 0,94] – zmniejszenie ryzyka o 20%);
- **progresji choroby nerek lub zgonu** (15,1% vs 18,9%; HR = 0,75 [95% CI: 0,67; 0,84] – zmniejszenie ryzyka o 25%).

O nefroprotekcijnym efekcie empagliflozyny w badanej populacji chorych z PChN świadczy także obserwowane spowolnienie spadku

wartości eGFR w grupie pacjentów leczonych, w porównaniu do grupy kontrolnej. **Średnioroczny spadek eGFR** był istotnie mniejszy w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną, w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno w przypadku uwzględnienia całego okresu obserwacji (**total slope**; -2,16 vs -2,92; MD = 0,75 [95% CI: 0,54; 0,96] ml/min/1,73 m²/rok), jak i w okresie wykluczającym początkowe 2 miesiące leczenia (**long-term slope**; -1,37 vs -2,75; MD = 1,37 [95% CI: 1,16; 1,59] ml/min/1,73 m²/rok). Oba opisane efekty spełniają kryterium różnicy istotnej klinicznie.

W okresie obserwacji badania u pacjentów leczonych empagliflozyną notowano mniejsze **nasilenie albuminurii** niż w grupie kontrolnej: średnia geometryczna wartości uACR była o 19% niższa w grupie EMPA w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (202 vs 250 mg/g; MD = -19% [95% CI: -23%; -15%]).



Stosowanie empagliflozyny związane było także z istotnie niższym **średnim stężeniem HbA1c** w okresie obserwacji, niż w przypadku przyjmowania placebo (44,52 vs 44,90; MD = -0,39 [95% CI: -0,77; -0,01]), a efekt ten był większy u pacjentów z wyjściowo obecną cukrzycą.

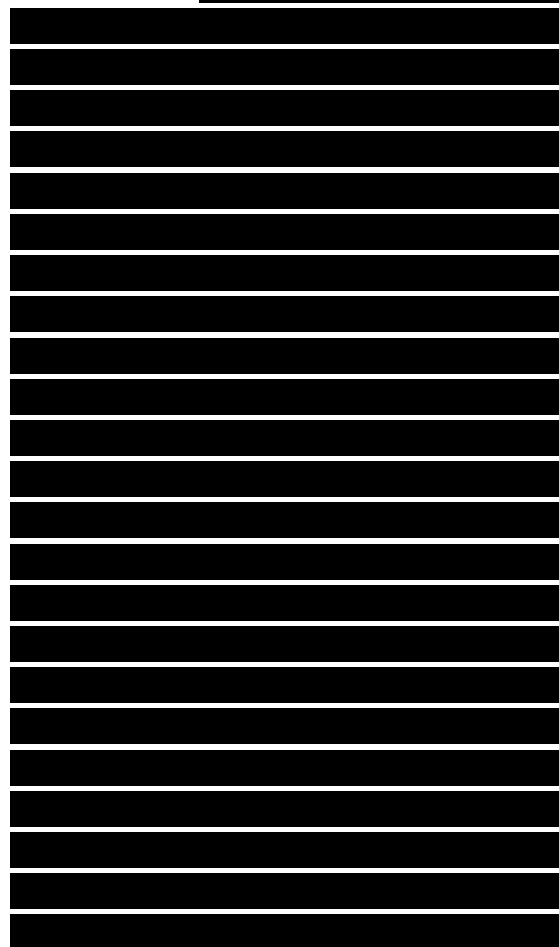
Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia **hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (4,0% vs 4,6%; HR = 0,84 [95% CI: 0,67; 1,07]) i każdej ze składowych tego złożonego punktu końcowego;

zgonu bez względu na przyczynę (4,5% vs 5,1%; HR = 0,87 [95% CI: 0,70; 1,08]), jak i według wyróżnionych przyczyn; **poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE)** (6,1% vs 6,4%; HR = 0,93 [95% CI: 0,76; 1,12]), epizodu **dny moczanowej** (8,4% vs 9,6%; HR = 0,87 [95% CI: 0,74; 1,02]) ani **nowego rozpoznania cukrzycy** u pacjenta bez wyjściowo obecnej cukrzycy (2,9% vs 3,4%; HR = 0,82 (95% CI: 0,56; 1,19)).



Korzyści z dodania empagliflozyny do standardowego leczenia PChN w populacji badania EMPA-KIDNEY były widoczne w zróżnicowanych podgrupach pacjentów – redukcja progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) została uzyskana u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy, u chorych obciążonych chorobą sercowo-naczyniową – i bez tego rozpoznania, niezależnie od wieku, płci, masy ciała, regionu [redacted]. Redukcja ryzyka zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego wystąpiła także niezależnie od wyjściowej wartości eGFR (<30, ≥30 do <45 i ≥45 ml/min/1,73 m²). Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej wartości wskaźnika uACR wskazywała natomiast na możliwość uzyskiwania większej korzyści z leczenia empagliflozyną wśród chorych z bardziej nasiloną albuminurią (największa korzyść u chorych z uACR >300 mg/g, mniejsza – przy uACR w zakresie 30–300 mg/g), przy czym u chorych z uACR <30 mg/g liczba

ocenianych zdarzeń w analizowanym okresie obserwacji była bardzo niewielka. Na nefroprotekcyjny wpływ stosowania empagliflozyny także u pacjentów z mniejszym wyjściowym nasileniem albuminurii wskazuje natomiast widoczne w każdej z analizowanych podgrup, także u chorych z uACR <30 mg/g, spowolnienie, w porównaniu z grupą kontrolną, tempa spadku wartości eGFR (które w przypadku krzywej *long-term slope*, nieuwzględniającej początkowego, odwracalnego spadku eGFR obserwowanego u chorych rozpoczynających leczenie inhibitorami SGLT2i, było także w każdej z podgrup wg uACR istotne klinicznie). W celu pogłębienia wiedzy na temat efektywności ocenianej terapii w zależności od kluczowych czynników ryzyka progresji choroby nerek, tj. wielkości ubytku eGFR i nasilenia albuminurii, w analizie klinicznej przedstawiono [redacted]





Bezpieczeństwo

Predefiniowane zdarzenia oceny bezpieczeństwa (wybrane ciężkie zdarzenia niepożądane [SAE], zdarzenia podlegające specjalnemu monitorowaniu [AESI] i inne zdarzenia niepożądane [AE] związane z pytaniem badawczym) w większości występowały z porównywalną częstością w obu grupach badania EMPA-KIDNEY (EMPA vs placebo), w tym: ciężkie zakażenie dróg moczowych (1,6% w obu grupach), ciężkie zakażenie genitalne (0,03% w obu grupach), ciężka hiperkaliemia (2,8% vs 3,3%), ciężkie ostre uszkodzenie nerek (3,2% vs 4,1%), ciężkie odwodnienie (0,9% vs 0,7%), uszkodzenie wątroby (0,4% w obu grupach), złamanie kości (4,0% vs 3,7%), poważna hiperglikemia (2,3% w obu grupach) oraz objawowe odwodnienie (2,5% vs 2,3%). Kwasica ketonowa wystąpiła u 6 pacjentów w grupie EMPA i u jednego chorego w grupie kontrolnej (0,20% vs 0,03%), a amputacja w obrębie kończyny dolnej – u 28 pacjentów w grupie EMPA i u 19 chorych w grupie kontrolnej (0,8% vs 0,6%). Żadna z wymienionych różnic nie była istotna statystycznie.

Co najmniej jedno **ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)** wystąpiło u 35,2% chorych w grupie EMPA i u 37,7% pacjentów w grupie kontrolnej; różnica na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie: RR = 0,94 (95% CI: 0,88; 1,00); NNT = 41 (95% CI: 22; 832). W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne

różnice na korzyść EMPA (zmniejszenie ryzyka) w odniesieniu do SAE sklasyfikowanych jako „zaburzenia naczyniowe” (1,4% vs 2,1%; RR = 0,69 [95% CI: 0,48; 1,00]; NNT = 158 [95% CI: 80; 21361]) lub jako „procedury medyczne i chirurgiczne” (7,7% vs 9,2%; RR = 0,84 [95% CI: 0,72; 0,98]; NNT = 68 [95% CI: 36; 720]). W pozostałych kategoriach częstości SAEs były zbliżone w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania.

W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA (zmniejszenie ryzyka) w odniesieniu do **przyczyn hospitalizacji** sklasyfikowanych jako „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” (0,6% vs 1,1%; RR = 0,57 [95% CI: 0,33; 0,99]; NNT = 221 [95% CI: 113; 6332]) lub jako „procedury medyczne i chirurgiczne” (7,2% vs 8,5%; RR = 0,84 [95% CI: 0,71; 0,99]; NNT = 74 [95% CI: 38; 1594]). Pozostałe kategorie przyczyn hospitalizacji notowano w częstościach porównywalnych w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania.

Do **przerwania leczenia** dochodziło istotnie rzadziej w grupie empagliflozyny niż w grupie kontrolnej: 16,9% vs 19,4%; RR = 0,87 (95% CI: 0,79; 0,96); NNT = 40 (95% CI: 23; 154). Ciężkie zdarzenia niepożądane były (liczbowo) częściej przyczyną przerwania przyjmowania placebo niż empagliflozyny (EMPA vs placebo: 1,8% vs 2,3%; różnica NS), podobnie jak przyczyny określone jako „inne” (6,8% vs 8,11%; różnica NS) lub nieznanne (6,5% vs 7,7%; różnica NS). W grupie EMPA nieznacznie częściej (liczbowo) niż w grupie kontrolnej odnotowywano przerwanie leczenia z powodu nieciężkich AE (1,76% vs 1,27%; różnica NS). Istotnie częściej w grupie EMPA, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzano przerywanie leczenia z powodu

nieciężkiego zakażenia lub zarażenia pasożytniczego: 0,6% vs 0,2%; RR = 2,72 (95% CI: 1,14; 6,45); NNH = 276 (95% CI: 151; 1626).

Średnia masa ciała pacjenta leczonego empagliflozyną była w okresie obserwacji istotnie statystycznie niższa niż pacjenta przyjmującego placebo (82,3 vs 83,2 kg; MD = 0,90 [95% CI: 0,62; 1,18] kg). Stosowanie empagliflozyny związane było także z istotnie niższym w grupie kontrolnej **średnim ciśnieniem tętniczym krwi w okresie obserwacji – skurczowym** (132,8 vs 135,3 mmHg; MD = -2,50 [95% CI: -3,05; -1,95] mmHg) i **rozkurczowym** (76,3 vs 76,8 mmHg; MD = -0,50 [95% CI: -0,78; -0,22]).

Aktywność ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN w okresie obserwacji stwierdzono ogółem u 0,4% pacjentów w każdej z grup, a **aktywność ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN z jednoczesnym stężeniem bilirubiny $\geq 2 \times$ GGN** – u 0,1% pacjentów w każdej z grup. Wszystkie przypadki podwyższenia aktywności transaminaz wątrobowych do analizowanych poziomów w grupie EMPA zostały wykryte do 24 miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

W ocenie **laboratoryjnych parametrów bezpieczeństwa** (w wyjątku stężenia potasu ocena w podgrupie pacjentów z Wielkiej Brytanii, na podstawie wyników uzyskanych w lokalnych laboratoriach) stwierdzono, że u chorych leczonych empagliflozyną w okresie obserwacji wyższe niż w grupie placebo były średnie wartości hematokrytu (40,4% vs 38,2%; MD = 2,20 [95% CI: 1,65; 2,75] %) oraz stężenia hemoglobiny (135,3 vs 127,8 g/l; MD = 7,50 [95% CI: 5,84; 9,16] g/l). Ponadto istotne statystycznie, lecz klinicznie nieistotne, różnice międzygrupowe wystąpiły także w średnim stężeniu sodu (139,3 vs 138,8 mmol/l; MD = 0,50 [95% CI: 0,22; 0,78]) i fosforanów (1,17 vs 1,13 mmol/l; MD = 0,04 [95% CI: 0,01; 0,07]). Średnie stężenia potasu i wapnia (stężenie skorygowane) były

porównywalne pomiędzy pacjentami przyjmującymi empagliflozynę i placebo.

EMPA vs placebo, dodane do SoC – badania z randomizacją oceniające zastępcze punkty końcowe w krótszym okresie obserwacji

Badanie EMPA-REG RENAL

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono wielośrodową próbę III fazy z randomizacją oraz z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny stosowanej jako leczenie dodane do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z przewlekłą chorobą nerek – badanie EMPA-REG RENAL. W badaniu oceniano empagliflozynę stosowaną w dwóch dawkach: 25 mg raz dziennie lub 10 mg raz dziennie. Tylko jedną z analizowanych interwencji poddano ocenie w analizie własnej – empagliflozynę w dawce 10 mg.

Do badania włączano pacjentów dorosłych ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 ze stężeniem hemoglobiny glikowanej od 7,0% do 10,0%. Kryterium włączenia stanowiło rozpoznanie przewlekłej choroby nerek potwierdzone przez eGFR wynoszące od 15 do 90 ml/min/1,73 m² oszacowane wg wzoru MDRD, stopień pogorszenia czynności nerek został uwzględniony jako czynnik stratyfikacyjny. Stosowanie oceniającej interwencji (empagliflozyna 10 mg) dopuszczano jedynie u pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m². W związku z tym ekstrahowano dane i wyniki jedynie dla podgrupy pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m², dla porównania: empagliflozyna 10 mg vs grupa kontrolna (placebo).

Liczebność analizowanych grup wynosiła 98 osób w grupie interwencji oraz 95 osób w

grupie kontrolnej. 60% chorych włączonych do badania stanowili mężczyźni, średnia wieku była równa 63,2 lata w grupie leczonej empagliflozyną i 62,6 lat w grupie placebo. Wszyscy pacjenci mieli zdiagnozowaną cukrzycę typu 2 i stosowali standardowe leczenie przeciwcukrzycowe. Ponadto, ponad 87% pacjentów przyjmowało leki hipotensyjne, najczęściej ACEi lub ARB (77%). Średnie wartości eGFR wynosiły 70,8 ml/min/1,73 m² w interwencji oraz 71,8 ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej.

Czas leczenia pacjentów w badaniu wynosił 52 tygodnie. Okres obserwacji obejmował dodatkowo 3-tygodniowy *follow-up* następujący po zakończeniu leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej względem wartości wyjściowej oceniana w 24 tygodniu badania. Do eksploracyjnych punktów końcowych należały: zmiany parametrów laboratoryjnych i klinicznych, odzwierciedlających m.in. czynność nerek oraz gospodarkę węglowodanową, oraz ocena bezpieczeństwa.

Badanie charakteryzowało się wysoką jakością – ocena narzędziem zalecanym przez *Cochrane Collaboration* wykazała niskie ryzyko błędów systematycznego w każdej z domen, badanie uzyskało także maksymalny wynik w skali Jadad (5/5).

Skuteczność kliniczna

Spadek eGFR względem wartości wyjściowej występujący podczas badania wynosił średnio 2,04 ml/min/1,73 m² w grupie EMPA oraz średnio 0,71 ml/min/1,73 m² w grupie placebo. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie: MD = -1,33 (95% CI: -4,10; 1,44). Zaobserwowany spadek przesączania kłębuszkowego w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną był odwracalny. Ostatni pomiar

wykonany podczas 3-tygodniowego okresu *follow-up* następującego po zakończeniu leczenia wskazywał na powrót eGFR do wartości wyjściowej.

Wyjściowo zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej, u większości pacjentów stwierdzono normoalbuminurię, definiowaną jako **stosunek stężeń albuminy do kreatyniny w próbce moczu (uACR)** wynoszący <30 mg/g. Wśród chorych, u których wyjściowo stwierdzono mikroalbuminurię, zmniejszenie utraty albumin do poziomu <30 mg/g po zakończeniu badania odnotowano u 28% w grupie EMPA oraz 26% w grupie placebo. Wyjściowo makroalbuminurię stwierdzono u pojedynczych pacjentów w obu grupach. Poprawę (brak albuminurii lub mikroalbuminuria w 52 tygodniu badania) stwierdzono u 6 pacjentów (67%) w grupie EMPA oraz u 1 chorego (17%) w grupie placebo.

Progresję albuminurii definiowaną jako zmianę kategorii albuminurii na wyższą odnotowano u 11% pacjentów w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną oraz u 13% pacjentów w grupie placebo, czyli do progresji dochodziło nieznacznie częściej w grupie kontrolnej. Wynik porównania grup nie był istotny statystycznie, RR = 0,86 (95% CI: 0,37; 1,96).

Wyjściowe wartości **stężenia kreatyniny** w surowicy zaobserwowane w obu grupach były podobne i wynosiły około 87 µmol/l w grupie interwencji i 86 µmol/l w grupie kontrolnej. Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy wynosił średnio 2,58 µmol/l w grupie EMPA oraz średnio 0,95 µmol/l w grupie placebo. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Ponadto odnotowano istotnie lepszą kontrolę glikemii, większy spadek masy ciała oraz lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego podczas

stosowania ocenianej interwencji (empagliflozyną) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Bezpieczeństwo

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 88% pacjentów w grupie EMPA oraz u 87% pacjentów w grupie placebo. Dla większości analizowanych **ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych** (AEs ogółem, AEs związane z leczeniem, zakończenie leczenia z powodu AEs, ciężkie [*serious*] AEs) nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami. Jedynie **poważne (*severe*) AEs** raportowano istotnie rzadziej w grupie interwencji (6%) niż w grupie placebo (16%): RR = 0,39 (95%CI: 0,16; 0,96). W czasie obserwacji pacjentów w badaniu nie odnotowano żadnych zgonów.

Wystąpienie **hipoglikemii** wyróżnionej jako AESI odnotowano u 27% pacjentów w grupie interwencji oraz u 24% chorych w grupie kontrolnej. Hipoglikemia wymagająca zewnętrznej pomocy wystąpiła jedynie u 1 pacjenta leczonego empagliflozyną. Ponadto, do zdarzeń szczególnego zainteresowania należały: zakażenia dróg moczowych (15%), zakażenia narządów płciowych (7%), hipowolemia (1%) oraz złamania kości (3%). Ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych wyróżnionych jako AESI było podobne w obu grupach.

Dla większości parametrów laboratoryjnych analizowanych w ramach oceny bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych zmian wartości w trakcie badania, a różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie. Stwierdzono jedynie istotnie większy wzrost hematokrytu oraz spadek stężenia kwasu moczowego podczas stosowania empagliflozyny w porównaniu do placebo.

Badanie EMPRA

W przeglądzie systematycznym odnaleziono jednoosrodkowe, eksploracyjne badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające empagliflozynę w dawce 10 mg stosowaną jako leczenie dodane do ACEi w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo). W badaniu analizowano skuteczność (zmiany istotnych parametrów laboratoryjnych i klinicznych) oraz bezpieczeństwo (częstość występowania AEs) ocenianej interwencji.

Do badania włączano pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zdefiniowaną na podstawie wartości eGFR w zakresie od 15 do 59 ml/min/1,73 m² oszacowanego wg wzoru MDRD. Warunkiem kwalifikacji była obecność albuminurii (całkowite wydalanie albumin z moczem >30 mg/24h w dobowej zbiorce moczu lub uACR >30 mg/g w próbce moczu). Chorych rekrutowano do dwóch kohort – pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 oraz bez cukrzycy typu 2.

Liczebność grup w kohorcie pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosiła 11 osób w grupie interwencji oraz 12 osób w grupie kontrolnej; w kohorcie pacjentów bez rozpoznania cukrzycy był to odpowiednio 11 vs 11 osób. Ogółem 69% chorych włączonych do badania stanowili mężczyźni, średnia wieku pacjentów wynosiła 64 lata. Wszyscy pacjenci stosowali ACEi (enalapryl lub ramipryl), włączane zgodnie z protokołem w pierwszym etapie badania (2-tygodniowy okres *run-in*). Średnie wartości eGFR odnotowane u pacjentów z cukrzycą wynosiły 33 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej empagliflozyną oraz 37 ml/min/1,73 m² w grupie placebo, a u pacjentów bez cukrzycy typu 2 odpowiednio: 37 ml/min/1,73 m² oraz 29 ml/min/1,73 m². W kohorcie pacjentów z cukrzycą typu 2 mediana uACR wynosiła 1315 mg/g w grupie interwencji oraz 624 mg/g w grupie kontrolnej, a w

kohorcie pacjentów bez cukrzycy: 868 mg/g oraz 118 mg/g.

Czas leczenia i obserwacji pacjentów w badaniu wynosił 12 tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana stężenia angiotensyny 1-7 w surowicy względem wartości wyjściowej oceniana po 12 tygodniach leczenia, jednak nie uwzględniono go w analizie własnej z powodu niespełnienia kryteriów włączenia. Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu należały zmiany parametrów nerkowych (eGFR, uACR, uPCR, stężenie kreatyniny w surowicy), zmiany innych parametrów oceniających skuteczność empagliflozyny oraz ocena bezpieczeństwa.

Badanie EMPRA charakteryzowało się średnią jakością w ocenie przeprowadzonej z wykorzystaniem narzędzia zalecanego przez *Cochrane Collaboration* oraz wynikiem 3/5 w ocenie wykonanej za pomocą skali Jadad. Było to spowodowane brakiem szczegółowego opisu procesu randomizacji oraz zaślepienia i przeprowadzeniem analizy zgodnie z regułą *per-protocol*. Jednak proces randomizacji przeprowadzono prawidłowo, co potwierdzają w większości zbalansowane wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne pacjentów. Ponadto w przeprowadzonej analizie nie uwzględniono jedynie trzech pacjentów poddanych randomizacji, odsetki wykluczonych pacjentów były podobne w analizowanych grupach i żaden pacjent nie został utracony z obserwacji.

Skuteczność kliniczna

W kohorcie pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 odnotowano większy spadek **średniej wartości eGFR** w grupie interwencji (średnia zmiana: $-1,00$ ml/min/1,73 m²) w porównaniu do grupy kontrolnej (średnia zmiana: 0,00

ml/min/1,73 m²). Zaobserwowana różnica pomiędzy analizowanymi grupami była niewielka i nie osiągnęła istotności statystycznej, MD = $-1,00$ (95% CI: $-11,48$; $9,48$). Podobne wyniki zaobserwowano w kohorcie pacjentów bez cukrzycy, średnia zmiana wynosiła $-2,00$ ml/min/1,73 m² w grupie leczonej empagliflozyną i $0,00$ ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej, a różnica pomiędzy grupami była równa: MD = $-2,00$ (95% CI: $-12,53$; $8,53$).

U pacjentów z cukrzycą typu 2 zaobserwowano zmniejszenie albuminurii, mierzonej jako **stosunek stężeń albuminy do kreatyniny (uACR)** w próbce moczu. Zmianę zaobserwowano zarówno w grupie interwencji (mediana uACR wynosiły: wyjściowo 1315 mg/g; po 12 tyg.: 461 mg/g), jak i w grupie kontrolnej (mediana uACR: wyjściowo: 624 mg/g, po 12 tyg.: 217 mg/g). U pacjentów bez cukrzycy odnotowano istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami dotyczące wyjściowych wartości uACR. W czasie trwania badania nie odnotowano znacznych zmian albuminurii względem wartości wyjściowych (w grupie interwencji mediana uACR wynosiły: wyjściowo: 868 mg/g; po 12 tyg.: 805 mg/g, w grupie kontrolnej były równe: wyjściowo: 118 mg/g, po 12 tyg.: 205 mg/g).

W ocenie utraty białka z moczem mierzonej jako **stosunek stężeń białka do kreatyniny (uPCR)** w próbce moczu stwierdzono podobne zmiany jak w przypadku albuminurii. U pacjentów z cukrzycą typu 2 odnotowano spadek ocenianego parametru w obu analizowanych grupach, zaobserwowana zmiana była większa w grupie leczonej empagliflozyną. U pacjentów bez cukrzycy różnica pomiędzy grupami dotycząca wartości wyjściowych ocenianego parametru była istotna statystycznie, a podczas badania nie zaobserwowano istotnych zmian ocenianego parametru względem wartości wyjściowych.

Zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i u pacjentów bez cukrzycy odnotowane wyjściowo średnie **stężenia kreatyniny** przekraczały wartości prawidłowe i były podobne w obu analizowanych grupach (EMPA vs placebo). W obu kohortach zaobserwowano średni wzrost stężenia kreatyniny o 0,2 mg/dl w grupie interwencji oraz średni spadek o 0,1 mg/dl w grupie placebo. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie i wynosiły: MD = 0,30 (95% CI: -0,17; 0,77) u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz MD = 0,30 (95% CI: -0,26; 0,86) u pacjentów bez cukrzycy.

Ponadto odnotowano zwiększenie wydalania glukozy z moczem w grupach leczonych empagliflozyną, zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2 (mediana: 1000 mg/dl), jak i bez cukrzycy (mediana: 500 mg/dl). Dla innych ocenianych parametrów, istotne statystycznie różnice zaobserwowane w analizie aktywności reninowej osocza. W kohorcie pacjentów z cukrzycą typu 2 odnotowano znaczący wzrost ARO w grupie interwencji (wyjściowo: mediana 298 pmol/l, po 12 tyg.: mediana 577 pmol/l), który był istotnie większy niż w grupie kontrolnej. W kohorcie pacjentów bez cukrzycy różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Dwóch pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie z powodu AEs – spadek eGFR do wartości <15 ml/min/1,73 m². Ogółem ciężkie (*serious*) AEs odnotowano u 7 chorych. Zarówno u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, jak i bez cukrzycy nie odnotowano przypadków kwasicy ketonowej ani hipoglikemii podczas badania.

EMPA vs DAPA, jako terapie dodane do SoC – porównanie pośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących empagliflozynę (EMPA) w odniesieniu do dapagliflozyny (DAPA), wyznaczoną jako drugi z właściwych komparatorów. Zidentyfikowano dwa badania kliniczne z randomizacją, o zbliżonej metodyce, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego EMPA vs DAPA metodą Buchera, przez wspólny komparator – placebo: EMPA-KIDNEY (EMPA vs placebo, N = 6609) i DAPA-CKD (DAPA vs placebo, N = 4304).

Badania włączone do porównania pośredniego były próbami klinicznymi z randomizacją o zbliżonej, wysokiej wiarygodności. W obu próbach pacjenci z rozpoznaniem PChN przyjmowali standardowe leczenie ACEi/ARB lub nie mogli stosować leczenia standardowego, a inhibitor SGLT2 w grupach ocenianych interwencji (empagliflozyna w dawce 10 mg dziennie, dapagliflozyna w dawce 10 mg dziennie) oraz placebo w grupach kontrolnych były stosowane jako terapie dodane do leczenia standardowego.

W obu badaniach uwzględniono chorych z rozpoznaniem PChN, z lub bez współistniejącej cukrzycy typu 2. Kryteria włączenia do badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD różniły się jednak pod względem zakresu dopuszczalnych wartości eGFR (szerszy zakres w badaniu EMPA-KIDNEY) i nasilenia albuminurii (pacjentów z eGFR <200 mg/g kwalifikowano wyłącznie do badania EMPA-KIDNEY). Ponadto do badania EMPA-KIDNEY nie włączano pacjentów z obecnymi wskazaniami do stosowania inhibitorów SGLT2 (w szczególności z cukrzycą typu 2 współistniejącą z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, przy eGFR >60 ml/min/1,73 m²), a w badaniu

DAPA-CKD dopuszczano węższy zakres etiologii PChN. Różnice w kryteriach włączenia przełożyły się na heterogeniczność charakterystyk wyjściowych pacjentów i wyjściowego ryzyka zdarzeń w populacjach badań oceniających porównywane terapie SGLT2i. Populacja badania EMPA-KIDNEY charakteryzowała się niższą wyjściową średnią eGFR i dużo niższą medianą uACR, jak również mniejszym udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 (jak i cukrzycową chorobą nerek) i chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto harmonogram badania DAPA-CKD przewidywał większą częstotliwość wizyt kontrolnych, a przerwanie tego badania z powodu przewagi nad placebo nastąpiło nieco później niż w badaniu EMPA-KIDNEY (stąd mediana okresu obserwacji w badaniu EMPA-KIDNEY była krótsza: 2,0 vs 2,4 lata). Porównanie częstości zdarzeń w grupach kontrolnych obu badań wykazało, że ryzyko wyjściowe ocenianych zdarzeń było generalnie wyższe w badaniu DAPA-CKD, w szczególności w odniesieniu do incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonów, przy porównywalnym wyjściowym ryzyku zdarzeń nerkowych i hospitalizacji.

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono progresję choroby nerek lub zgon sercowo-naczyniowy, jednak wg zróżnicowanych definicji. W celu dopasowania punktów końcowych o najbardziej zbliżonych definicjach w przypadku obu badań wykorzystano, poza wynikami analiz głównych, wyniki zaplanowanych, jak i wykonanych *post-hoc*, analiz przeprowadzonych z wykorzystaniem alternatywnych definicji złożonych punktów końcowych. W porównaniu pośrednim uwzględniono punkty końcowe o tożsamyh definicjach w badaniach EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD, a jeżeli nie było to możliwe – o możliwie najbardziej zbliżonych definicjach.

Skuteczność kliniczna

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały, że w populacji chorych z PChN, przyjmujących standardowe leczenie ACEi/ARB lub niemogących przyjmować takiego leczenia, skuteczność empagliflozyny jest porównywalna do skuteczności dapagliflozyny w zakresie wszystkich ocenianych **punktów końcowych nerkowych i innych punktów końcowych z komponentem nerkowym**, tj. pozwala na uzyskanie zbliżonej redukcji ryzyka (różnice nieistotne statystycznie):

- **progresji choroby nerek**, zdefiniowanej jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwały spadek eGFR do wartości odpowiadających schyłkowej niewydolności nerek, trwały spadek eGFR o znaczny odsetek względem wartości wyjściowej (różne warianty definicji) lub zgon z przyczyn nerkowych – w każdym analizowanym wariantcie definicji, różniących się wymaganą wielkością redukcji eGFR: HR = 1,11 (95% CI: 0,89; 1,38); HR = [REDACTED]; HR = [REDACTED] odpowiednio dla definicji uwzględniających trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 57\%$;
- **schyłkowej niewydolności nerek**, zdefiniowanej jako **rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki** (definicja zastosowana w badaniu EMPA-KIDNEY): HR = 1,02 (95% CI: 0,69; 1,50); [REDACTED] **schyłkowej niewydolności nerek wg rozszerzonej definicji** (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR do

wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek): HR = [REDACTED]

- **trwałego spadku eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek** (do <10 lub <15 ml/min/1,73 m²): HR = 1,03 (95% CI: 0,72; 1,48);
- **zgonu z przyczyn nerkowych**: RR = 3,03 (95% CI: 0,37; 24,79) – przy bardzo małych liczbach zdarzeń w obu badaniach (4 vs 4 dla EMPA oraz 2 vs 6 dla DAPA);
- **progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (definicja progresji choroby nerek ze składową trwałą utratą eGFR o ≥50%): HR = [REDACTED].

Ponadto przyjmowanie empagliflozyny, jak i dapagliflozyny prowadziło do zbliżonego **spowolnienia spadku eGFR**, w porównaniu z efektem placebo, w analizowanych okresach obserwacji (*total slope*): MD = -0,18 ml/min./1,73 m² (95% CI: -0,56; 0,20).

W porównaniu pośrednim wykazano także porównywalną skuteczność empagliflozyny i dapagliflozyny w redukcji ryzyka **hospitalizacji**, w tym:

- **pierwszej i kolejnej hospitalizacji, bez względu na jej przyczynę**: HR = 1,10 (95% CI: 0,95; 1,28);
- **pierwszej hospitalizacji, bez względu na jej przyczynę**: HR = [REDACTED].

W porównaniu efektu leczenia empagliflozyną do wpływu terapii dapagliflozyną na **punkty końcowe sercowo-naczyniowe**, w porównaniu pośrednim, pomimo wyjściowo wyższego ryzyka tych zdarzeń w populacji badania DAPA-

CKD, powodującego ryzyko wystąpienia wypaczenia wyników porównania pośredniego (ang. *bias*) na korzyść dapagliflozyny, żadna z analizowanych różnic nie była istotna statystycznie. Pomiedzy leczonymi empagliflozyną i dapagliflozyną nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku:

- **zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych**: HR = 1,04 (95% CI: 0,65; 1,67);
- **hospitalizacji z powodu niewydolności serca**: HR = 1,57 (95% CI: 0,96; 2,57);
- **zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca**: HR = 1,18 (95% CI: 0,84; 1,68);
- **poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE** (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca): HR = 1,18 (95% CI: 0,88; 1,57).

Ponadto, pomimo heterogeniczności populacji włączonych do badań pod względem wyjściowej **śmiertelności** (ryzyko wypaczenia wyników na korzyść dapagliflozyny), w porównaniu pośrednim nie wystąpiła istotna statystycznie różnica pomiędzy empagliflozyną a dapagliflozyną w ryzyku **zgonu, bez względu na przyczynę**: HR = 1,26 (95% CI: 0,90; 1,76).

Bezpieczeństwo

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim dodanie empagliflozyny do leczenia standardowego, zamiast dapagliflozyny, nie zwiększało w sposób istotny ryzyka żadnego z analizowanych punktów końcowych bezpieczeństwa.

Porównywane terapie związane były ze zbliżonym ryzykiem **ciężkich zdarzeń niepożądanych**

ogółem (RR = 1,08 [95% CI: 0,97; 1,20]; RD = 0,02 [95% CI: -0,02; 0,06]), jak również każdego z **ciężkich zdarzeń wytypowanych w badaniach pierwotnych jako potencjalnie związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2** – zakażenia dróg moczowych (RR = 0,72 [95% CI: 0,33; 1,56]; RD = 0,00 [95% CI: -0,01; 0,01]), zakażenia genitalnego (RR = 0,33 [95% CI: 0,00; 23,47]; RD = 0,000 [95% CI: -0,002; 0,001]), hiperkalieмии (RR = 1,68 [95% CI: 0,61; 4,62]; RD = -0,01 [95% CI: -0,02; 0,00]), ostrego uszkodzenia nerek (RR = 1,05 [95% CI: 0,65; 1,70]; RD = 0,00 [95% CI: -0,01; 0,01]) i odwodnienia (RR = 2,91 [95% CI: 0,68; 12,5]; RD = 0,004 [95% CI: -0,002; 0,009]).

Terapie porównywanymi inhibitorami SGLT2 nie różniły się także w sposób istotny pod względem ryzyka występowania **pozostałych zdarzeń, analizowanych w kontekście potencjalnego związku ze stosowaniem leków z tej grupy** – cukrzycowej kwasicy ketonowej (RR = 25,00 [95% CI: 0,62; 1014,88]; RD = 0,002 [95% CI: 0,000; 0,004]), amputacji w obrębie kończyny dolnej (RR = 1,63 [95% CI: 0,78; 3,42]; RD = 0,005 [95% CI: -0,004; 0,013]), złamania (RR = 0,88 [95% CI: 0,59; 1,30]; RD = -0,01 [95% CI: -0,02; 0,00]), poważnej hipoglikemii (RR = 2,00 [95% CI: 0,97; 4,11]; RD = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,02]) ani nadmiernej utraty płynów (RR = [redacted]; RD = [redacted]).

Ponadto w porównaniu pośrednim przyjmowanie empagliflozyny i dapagliflozyny związane było ze zbliżonym ryzykiem **przerwania leczenia** – ogółem (RR = 0,98 [95% CI: 0,82; 1,17]; RD = -0,01 [95% CI: -0,04; 0,02]), jak i z powodu zdarzenia niepożądanego (RR = 1,04 [95% CI: 0,73; 1,48]; RD = 0,00 [95% CI: -0,02; 0,02]) lub innej przyczyny (RR = 1,00 [95% CI: 0,79; 1,27]; RD = -0,02 [95% CI: -0,04; 0,00]).

Uzupełniające dane dla pacjentów z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań klinicznych z randomizacją oceniających wpływ leczenia empagliflozyną na istotne klinicznie punkty końcowe w populacji pacjentów w pełni zgodnej z populacją wnioskowaną. Populacja badania EMPA-KIDNEY nie obejmowała pacjentów z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g. Populacje mniejszych RCT przeprowadzonych u chorych z PChN – badań EMPA-REG RENAL (w podgrupie, w której oceniono empagliflozynę w dawce 10 mg) i EMPRA – również tylko częściowo pokrywały się z populacją wnioskowaną, nie obejmowały też w całości podgrupy nieujętej w RCT EMPA-KIDNEY ani nie oceniały wpływu terapii na zdarzenia istotne klinicznie. W związku z opisanym ograniczeniem analizę kliniczną uzupełniono o dodatkowe dane, zidentyfikowane w dużych RCT z długookresową obserwacją, umożliwiającą ocenę wpływu terapii na ryzyko zdarzeń klinicznych, przeprowadzonych w szerszych populacjach chorych, w których pacjenci z PChN mogli stanowić podgrupy: [redacted]

[redacted] oraz wyniki uzyskane w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g) wyodrębnionej z populacji programu klinicznego EMPEROR (wyjściowe populacje z niewydolnością serca, odpowiednio ze zmniejszoną i zachowaną frakcją wyrzutową w badaniach EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved). Wszystkie wymienione badania z randomizacją były już przedmiotem

weryfikacji AOTMiT w toku oceny poprzednich wniosków o refundację produktu leczniczego Jardiance.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podgrupa z programu badań w populacji z niewydolnością serca (program kliniczny EMPEROR)

Dane dotyczące podgrupy pacjentów zbliżonej do poszukiwanej subpopulacji chorych z PChN oraz wartością eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g w programie badań klinicznych EMPEROR, przeprowadzonym w celu rejestracji terapii empagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca zidentyfikowano w publikacji przedstawiającej wyniki oceny efektywności klinicznej tej terapii w podziale na podgrupy wg kategorii ryzyka KDIGO: *Butler 2023*. Poszukiwanej podgrupie w największym stopniu odpowiadali pacjenci z wyjściowo umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN: z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g. Uwzględnieni w tej podgrupie pacjenci z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR w zakresie 30-200 mg/g, jak również chorzy z eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g nie byli kwalifikowani do badania EMPA-KIDNEY.

Populację programu EMPEROR stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą, objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV), z LVEF $\leq 40\%$ w badaniu EMPEROR-Reduced lub LVEF $>40\%$ w badaniu EMPEROR-Preserved, z podwyższonym stężeniem NT-proBNP. Do obu badań włączano pacjentów z wyjściową wartością eGFR (wg wzoru CKD-EPI) <20 ml/min/1,73 m², nie poddawanych dializoterapii, nie określono natomiast żadnych kryteriów włączenia lub wykluczenia odnoszących się do wyjściowego nasilenia albuminurii. Pacjenci kontynuowali stosowane wyjściowo, stabilne, optymalne leczenie standardowe niewydolności serca i chorób współistniejących, zgodne z najnowszymi lokalnymi zaleceniami. Analizę *Butler 2023* przeprowadzono w łącznej populacji badań EMPEROR-Reduced i

EMPEROR-Preserved (N = 9714 na 9718 poddanych randomizacji). Pacjentów przydzielono do grup empagliflozyny 10 mg i placebo. Mediana okresu obserwacji wyniosła 16 miesięcy i 26 miesięcy, odpowiednio w badaniach EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved.

Podgrupa chorych z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO liczyła 2822 pacjentów, z czego 1440 chorych było leczonych empagliflozyną, a 1382 otrzymywało placebo. Mediana wartości eGFR w tej podgrupie wynosiła wyjściowo 60,5 ml/min/1,73 m², a mediana uACR – 30,1 mg/g. Około 2/3 pacjentów w podgrupie cierpiało na niewydolność serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną LVEF (LVEF $>40\%$), a u 47,6% rozpoznano cukrzycę. Wyjściowo lek z grupy ACEi, ARB lub ARNI przyjmowało 85% pacjentów, a $>80\%$ chorych leki moczopędne i beta-blokery. W publikacji *Butler 2023* nie podano informacji o zbalansowaniu wyjściowych charakterystyk w grupach EMPA i kontrolnej, ale w obu badaniach pierwotnych charakterystyki w wyjściowych populacjach ITT były właściwie zrównoważone.

W analizowanej podgrupie pacjentów dodanie empagliflozyny do terapii standardowej związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem, o 52% względem placebo, ryzyka **progresji choroby nerek**, zdefiniowanej jako trwały spadek eGFR o $\geq 50\%$, schyłkowa niewydolność nerek (przewlekła dializoterapia lub przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR do <15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR <30 ml/min/1,73 m²) lub zgon z przyczyn nerkowych: HR = 0,48 (95% CI: 0,24; 0,97). Istotnej statystycznie redukcji w grupie EMPA uległo także ryzyko **hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (o 37%; HR = 0,63

[95% CI: 0,52; 0,76]); **hospitalizacji z powodu niewydolności serca** (pierwszej i kolejnej oraz pierwszej, odpowiednio o 30% i 41%; HR = 0,70 [95% CI: 0,54; 0,90] i 0,59 [95% CI: 0,47; 0,74]) oraz **zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (o 30%; HR = 0,70 [95% CI: 0,54; 0,91]). Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnego wpływu ocenianej terapii na ryzyko **zgonu, bez względu na przyczynę**: HR = 0,88 (95% CI: 0,72; 1,09).

Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność wyników w ocenie **średniorocznej zmiany eGFR** autorzy cytowanej pracy przeprowadzili analizy dla tego punktu końcowego wyłącznie w odrębnych, wyjściowych populacjach badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (bez meta-analzy). Także w subpopulacji pacjentów z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO różnice pomiędzy grupami EMPA i placebo były większe w badaniu EMPEROR-Reduced (pacjenci z LVEF \leq 40%), niż w badaniu EMPEROR-Preserved (pacjenci z LVEF >40%). Niemniej w obu populacjach pacjentów różnica w średniorocznym spadku eGFR analizowanym jako *unconfounded slope* (cały okres obserwacji – leczenie i okres bez leczenia po odstawieniu leku, z uwzględnieniem kowariantów) i *chronic slope* (okres leczenia bez uwzględnienia 4 początkowych tygodni) na korzyść empagliflozyny, była istotna zarówno statystycznie, jak i klinicznie ($>0,5$ – $1,0$ ml/min/1,73 m²): MD równe, odpowiednio, 2,68 (95% CI: 0,91; 4,45) i 2,01 (95% CI: 0,85; 3,18) ml/min/1,73 m²/rok w podgrupie badania EMPEROR-Reduced oraz 0,94 (95% CI: 0,31; 1,56) oraz 1,55 (95% CI: 1,00; 2,09) ml/min/1,73 m²/rok w podgrupie badania EMPEROR-Preserved. Różnice analizowane w całym okresie leczenia (*total slope*) były mniejsze i nie spełniły kryterium istotności statystycznej.

W pracy *Butler 2023* podano także częstość występowania wybranych kategorii i zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem podgrup wg kategorii ryzyka KDIGO. Podobnie jak w całej populacji programu EMPEROR, w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO ryzyko **zdarzeń niepożądanych ogółem** oraz **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** było zbliżone wśród leczonych empagliflozyną i przyjmujących placebo. Przyjmowanie empagliflozyny było natomiast związane z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia **ciężkich zdarzeń niepożądanych**: 42,8% vs 48,2%; RR = 0,89 (95% CI: 0,82; 0,96); RD = -0,05 (95% CI: -0,09; -0,02); NNT = 19 (95% CI: 12; 60). U pacjentów leczonych empagliflozyną nie obserwowano zwiększonego, w porównaniu z placebo, ryzyka ostrej niewydolności nerek, złamania kości ani potwierdzonej hipoglikemii (RR <1 lub bliskie jedności, nieistotne statystycznie). W odniesieniu do **zdarzeń niepożądanych wytypowanych do oceny ze względu na potencjalny związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2**, w grupie EMPA wystąpiło natomiast zwiększone ryzyko wystąpienia nadmiernej utraty płynów (12,1% vs 9,5%; RR = 1,27 [95% CI: 1,03; 1,58]; NNH = 39 [95% CI: 21; 329]) i zakażeń genitalnych (2,2% vs 1,2%; RR = 1,86 [95% CI: 1,02; 3,38]; NNH = 101 [95% CI: 52; 1826]). Ponadto w analizowanej subpopulacji ryzyko zakażenia dróg moczowych było w grupie EMPA, w porównaniu do placebo było wyższe tylko liczbowo (7,6% vs 6,2%; RR = 1,23 [95% CI: 0,93; 1,61]), niemniej autorzy pracy źródłowej odnotowali istotne zwiększenie szansy tego zdarzenia niepożądanego w całej analizowanej populacji – w związku z możliwym ograniczeniem mocy statystycznej wykrycia różnicy, ryzyko zakażenia dróg moczowych należy uznać za podwyższone także w analizowanej podgrupie.

Wnioski

Zgodnie z wynikami prezentowanej analizy klinicznej wnioskowane leczenie empagliflozyną, stosowaną raz dziennie w dawce 10 mg jako terapia dodana do leczenia standardowego, pozwala na uzyskanie istotnych korzyści klinicznych, w tym redukcji ryzyka progresji choroby nerek oraz złożonego punktu końcowego – progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek – zdefiniowanej jako rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego oraz hospitalizacji – bez względu na jej przyczynę. Dodanie empagliflozyny do leczenia standardowego skutkuje istotnym spowolnieniem spadku eGFR oraz ██████████

██████████. Istotne korzyści kliniczne są uzyskiwane u pacjentów z i bez współistniejącej cukrzycy typu 2, w podgrupach różniących się wyjściowym ubytkiem eGFR i nasileniem albuminurii. Przeprowadzone porównanie pośrednie potwierdza ponadto porównywalną efektywność kliniczną empagliflozyny i dapagliflozyny.

Uzyskane wnioski charakteryzuje wysoka wiarygodność wewnętrzna i zewnętrzna, ze względu na wysoką jakość głównego badania RCT EMPA-KIDNEY, uwzględnienie szerokiego spektrum istotnych klinicznie punktów końcowych, jak i możliwość bezpośredniego porównania empagliflozyny ze standardowym, obecnie stosowanym leczeniem. Możliwe było także przeprowadzenie pośredniego porównania wnioskowanej terapii empagliflozyną z innym inhibitorem SGLT2, stosowanym obecnie w podgrupie wnioskowanej populacji. Przedstawione jako uzupełnienie przeglądu systematycznego dodatkowe dane z podgrup innych dużych badań potwierdziły wniosek o korzyściach klinicznych wynikających z nefroprotekcijnego działania terapii

empagliflozyną, niezależnie od wyjściowych wartości eGFR i uACR oraz współchorobowości.

Prezentowane wnioski o efektywności klinicznej empagliflozyny we wnioskowanej populacji pacjentów z PChN i eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem są spójne z pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT dla poszerzenia wskazań refundacyjnych innego inhibitora SGLT2 – dapagliflozyny. W maju br. Prezes AOTMiT zarekomendował objęcie refundacją nieuwzględnionej w obecnym wskazaniu refundacyjnym produktu leczniczego Forxiga pacjentów z albuminurią < 200 mg/g (uACR 30-200 mg/g i eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) – pomimo nieuwzględnienia takiej grupy pacjentów w badaniu rejestracyjnym leku Forxiga we wskazaniu leczenia PChN, jak również braku innych dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności dla skuteczności dapagliflozyny u chorych z uACR < 200 mg/g. Wyniki uzyskane w badaniu EMPA-KIDNEY, obejmującym szerszą, w porównaniu z próbą DAPA-CKD, populację pacjentów z PChN, jak również omówione wyżej wyniki w dużych liczebnie podgrupach badań ██████████, ██████████, EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved, stanowią mocne potwierdzenie zasadności refundacji terapii inhibitorem SGLT2 u chorych z PChN, w szerokim zakresie ubytku eGFR, a w przypadku eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² – z albuminurią od ≥ 30 mg/g lub równoważnym białkomoczem.

Ze względu na znane, wysokie koszty leczenia nerkozastępczego dla płatnika publicznego, zasadne jest oczekiwanie, że obserwowane rezultaty leczenia empagliflozyną będą miały istotne, korzystne implikacje ekonomiczne – co znajduje potwierdzenie m.in. w wykazanym w analizie, istotnym zmniejszeniu częstości hospitalizacji oraz schyłkowej niewydolności nerek,

zdefiniowanej jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczepienie nerki. Przedstawione dowody naukowe efektywności klinicznej empagliflozyny w szerokiej populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek, jak również zatwierdzenie szerokich wskazań rejestracyjnych dla inhibitorów SGLT2 w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów przez Europejską Agencję Leków, wskazuje na zasadność wczesnego rozpoczynania terapii lekami z tej grupy u chorych z PChN, nieograniczonego do pacjentów ze znacznie nasiloną albuminurią. Odpowiednio wczesne rozpoczynanie terapii inhibitorem SGLT2 we wnioskowanym wskazaniu pozwoli na maksymalizację korzyści klinicznych i ekonomicznych uzyskiwanych w ramach ograniczonych środków finansowych wydatkowanych na refundację.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w leczeniu przewlekłej choroby nerek (PChN) u osób dorosłych w populacji zgodnej ze złożonym wnioskiem o refundację, tj. u chorych:

- z szacowaną wielkością przesączania kłębuszkowego (eGFR) w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na lekach z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB) co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub
- z eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Celem identyfikacji dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia, w tym – nieopublikowanych, nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*) oraz materiałów konferencyjnych z 5 ostatnich lat (*American Society of Nephrology – Kidney Week*, *International Society of Nephrology – World Congress of Nephrology*, *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association* oraz *National Kidney Foundation*).

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

Wyszukiwanie informacji przeprowadzone wstępnie na etapie opracowywania analizy problemu decyzyjnego wskazywało na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących terapię empagliflozyną do jednego z wytypowanych komparatorów – dapagliflozyny. Z tego względu strategię wyszukiwania

opracowano w sposób umożliwiający, poza identyfikacją szerokiego spektrum dowodów naukowych odnoszących się do empagliflozyny, systematyczne wyszukanie także badań z randomizacją umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z dapagliflozyną (szczegółowe informacje dotyczące zastosowanych kryteriów selekcji przedstawiono w kolejnym rozdziale).

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

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

Nr	Kwerendy
#1	empagliflozin[nm] OR empagliflozin[all]
#2	chronic kidney disease[all] OR "renal insufficiency, chronic"[mh]
#3	#1 AND #2
#4	dapagliflozin[nm] OR dapagliflozin[all]
#5	#4 AND #2
#6	randomized controlled trial[pt]
#7	random allocation[mh]
#8	random*[tiab]
#9	controlled[tiab]
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#5 AND #10
#12	#3 OR #11

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

Nr	Kwerendy
#1	'empagliflozin'/exp AND [embase]/lim
#2	(chronic AND kidney AND disease OR 'chronic kidney failure'/exp) AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2
#4	'dapagliflozin'/exp AND [embase]/lim
#5	#2 AND #4
#6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
#7	randomization:de AND [embase]/lim
#8	random*:ab,ti AND [embase]/lim
#9	controlled:ab,ti AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#5 AND #10
#12	#3 OR #11

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

Nr	Kwerendy
#1	empagliflozin
#2	chronic kidney disease OR [mh "renal insufficiency, chronic"]
#3	#1 AND #2
#4	dapagliflozin in Trials
#5	#4 AND #2 in Trials
#6	#3 OR #5

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14 sierpnia 2023 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2023*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<p>Dorośli z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem[†], stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. <p>W przypadku nieodnalezienia wysokiej jakości badań klinicznych przeprowadzonych w populacji spełniającej w/w kryteria, do przeglądu włączano badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z PChN.[^]</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek < 18 r.ż. brak wymogu rozpoznania PChN w kryteriach włączenia do badania obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jardiance pacjenci, u których już rozpoczęto leczenie nerkozastępcze z powodu schyłkowej niewydolności nerek (przewlekłe dializowani lub po przeszczepie nerki)
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<p>Empagliflozyna, stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, jako terapia dodana do leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane[‡] (EMPA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna w innej dawce niż 10 mg dziennie brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna niż dodanie empagliflozyny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Kontynuacja stosowanego dotychczas leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (SoC, ang. <i>Standard of Care</i>) +/- placebo • Dapagliflozyna, stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, jako terapia dodana do leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (DAPA) <p>W związku z nieodnalezieniem wysokiej jakości badań klinicznych porównujących ocenianą interwencję bezpośrednio z dapagliflozyną do przeglądu włączano także badania z randomizacją porównujące DAPA vs SoC, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie leków/terapii eksperymentalnych • brak kontynuacji SoC/istotna zmiana w zakresie SoC • DAPA stosowana bez kontynuacji SoC/ z istotną zmianą w zakresie SoC • lek z grupy inhibitorów SGLT2 lub SGLT1/2 w ramach SoC inny niż dapagliflozyna w dawce 10 mg dziennie • inny aktywny komparator niż dapagliflozyna w dawce 10 mg dziennie • stosowanie leków/terapii eksperymentalnych
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia nerkowe: progresja choroby nerek, schyłkowa niewydolność nerek, rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki, spadek eGFR względem wartości wyjściowej o $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 57\%$ (podwojenie stężenia kreatyniny), spadek eGFR do wartości odpowiadających schyłkowej niewydolności nerek (< 10, < 15 ml/min/1,73 m²), zgon z przyczyn nerkowych • zdarzenia sercowo-naczyniowe: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE, 3P-MACE), hospitalizacja z powodu niewydolności serca • hospitalizacje, bez względu na przyczynę • zgony, bez względu na przyczynę • złożone punkty końcowe obejmujące w/w zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe, hospitalizacje lub zgony • zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek: wartości końcowe lub zmiany wartości eGFR, wartości końcowe lub zmiany nasilenia albuminurii (uACR) lub progresja albuminurii do wyższej kategorii wg KDIGO, wartości końcowe lub zmiany nasilenia białkomoczu (uPCR), wartości końcowe lub zmiany stężenia kreatyniny w surowicy • dna moczanowa • nowe rozpoznanie cukrzycy • wartości końcowe lub zmiany stężenia HbA1c lub glukozy • konieczność zastosowania leczenia ratunkowego (u chorych z cukrzycą) • jakość życia <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) • przerwanie leczenia • hospitalizacje związane ze zdarzeniami niepożądanymi • wartości końcowe lub zmiany w zakresie ocenianych w praktyce klinicznej parametrów klinicznych lub 	<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka lub farmakodynamika leku • parametry laboratoryjne oceniane w celach eksploracyjnych (nieoznaczane w praktyce klinicznej) • jakość życia (QoL), oceniana narzędziami przeznaczonymi do oceny wpływu określonych chorób/stanów klinicznych na QoL, innych niż choroby nerek (np. kardiomiopatii, cukrzycy, nowotworów)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	laboratoryjnych: masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, aktywność transaminaz wątrobowych, potas, sód, wapń, magnez, fosforany, hematokryt, hemoglobina, kwas moczowy, lipidogram, inne raportowane	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania pierwotne, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: <ul style="list-style-type: none"> o badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne) o badania obserwacyjne (pro- lub retrospektywne, w tym badania oparte na rejestrach pacjentów) z obecnością grupy kontrolnej (w której stosowano SoC lub DAPA+SoC); oraz bez grupy kontrolnej (oceniające co najmniej 20 pacjentów) • Materiały niepublikowane udostępnione przez Wnioskodawcę, prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań pierwotnych, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy 	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne • badania przedkliniczne (w tym badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>), opisy lub serie przypadków; badania prowadzone w celach innych niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia; wyniki ankiet, badania przekrojowe • badania kliniczne z niewłaściwą grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej • analizy ekonomiczne, wyniki modelowania matematycznego przebiegu choroby i/lub wyników leczenia • doniesienia konferencyjne

† albuminuria wyrażona stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) ≥ 30 mg/g lub równoważny białkomocz (patrz: *APD Jardiance 2023*);

^ podejście zgodne z uwagami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) do analiz klinicznych złożonych do wniosków o refundację i poszerzenie refundacji produktu leczniczego Forxiga w PChN oraz z podejściem przyjętym w analizach weryfikacyjnych dla tych wniosków, w których przedstawiono wszystkie badania z randomizacją przeprowadzone w populacjach z PChN przyjmujących leczenie standardowe, bez względu na kryteria włączenia do badań dotyczące eGFR i albuminurii (*AOTMiT ZLC 181/2021*, *AOTMiT ZLC 19/2023*);

‡ w przypadku pacjentów, u których leki z grup ACEi/ARB nie mogły być zastosowane (były niewskazane lub nietolerowane) postępowanie standardowe stanowiło leczenie bez ACEi/ARB i leków z grupy SGLT2i

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

- Cochrane Library;
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano przeglądy systematyczne (PS) i raporty HTA oparte na PS dotyczące oceny skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa empagliflozyny, stosowanej w dawce 10 mg dziennie u chorych z rozpoznaniem PChN, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997).

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz dane z rejestrów chorych, a także analiz postmarketinowych, które oceniały empagliflozynę, stosowaną w dawce 10 mg dziennie w populacji z PChN (o ile takie dane były dostępne). Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (██████████) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się uzyskać konsensus z pomocą trzeciej osoby (██████████).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (██████████), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (██████████) do uzyskania konsensusu.

W ocenie jakości badań z randomizacją (RCT) uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Przeprowadzono także ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) w RCT za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Sterne 2019, Higgins 2022*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną.

Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR; ang. *Relative Risk*) lub korzyść względną (RB; ang. *Relative Benefit*), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD; ang. *Risk Difference*). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH (ang. *Number Needed to Treat / Harm*), oznaczające liczbę pacjentów leczonych, na którą uzyskiwany jest jeden dodatkowy efekt zdrowotny – korzystny lub niekorzystny. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD; ang. *Mean Difference*). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR; ang. *Hazard Ratio*), ekstrahowanego z publikacji źródłowych (brak możliwości oszacowania tego parametru w analizie własnej przy braku danych indywidualnych pacjentów).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2022*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności –

prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2022).

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

Porównanie pośrednie z dapagliflozyną przeprowadzono metodą Buchera. Metoda Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względny obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (Bucher 1997, Edwards 2009, Glenny 2005, Gartlehner 2008).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 14 sierpnia 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 331 w Pubmed, 1329 w Embase i 318 w Cochrane Library (łącznie 1978, w tym 431 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 958 opracowań wtórnych, spośród których 61 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej. Poszukiwano opublikowanych przeglądów systematycznych oceniających empagliflozynę w dawce 10 mg dziennie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Dopuszczano także opracowania, w których analizowana populacja stanowiła zawężenie populacji docelowej np. pacjenci z cukrzycową chorobą nerek lub chorzy z PChN oraz z rozpoznaną niewydolnością serca.

Nie odnaleziono przeglądów celowanych na ocenianą interwencję (empagliflozyna 10 mg). We wszystkich uwzględnionych opracowaniach analizowaną interwencję stanowiły inhibitory SGLT2 ogółem lub kilka grup leków o różnych mechanizmach działania, uwzględniające empagliflozynę 10 mg. Ostatecznie do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych: 2 przeglądy z metaanalizą sieciową (*Lin 2022*, *Ameri 2022*), 2 przeglądy z metaanalizą klasyczną (*Qu 2021*, *Yip 2022*) oraz jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy (*Garcia Sanchez 2022*). Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki istotne z perspektywy analizowanego problemu decyzyjnego zaprezentowano szczegółowo jedynie w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową *Lin 2022*. W przeglądzie *Ameri 2022* odrębnych wyników dla empagliflozyny nie przedstawiono w analizie podstawowej, jedynie w ramach analizy wrażliwości, a wykorzystane dane pochodziły z badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy własnej. Komparatorem we wspomnianym przeglądzie było leczenie standardowe stosowane w niewydolności serca, nie w pełni odpowiadające standardowej terapii stosowanej docelowo u pacjentów z PChN. Również w przeglądzie *Qu 2021* dane dotyczące empagliflozyny 10 mg pochodziły z badania niespełniającego kryteriów włączenia do przeglądu własnego, a przeprowadzona ocena dotyczyła wpływu leczenia na punkt końcowy o niewielkim znaczeniu w analizowanym problemie decyzyjnym. Z kolei w przeglądzie *Garcia Sanchez 2021*, jedynym źródłem uwzględnionym w ocenie empagliflozyny 10 mg w populacji chorych z PChN było badanie EMPA-REG RENAL. Wspomniane badanie pierwotne włączono do własnego przeglądu systematycznego i opisano szczegółowo w dalszej części analizy klinicznej, a autorzy przeglądu nie przeprowadzili własnych obliczeń i przedstawili jedynie wyniki pochodzące z badania pierwotnego – wobec czego nie ekstrahowano tych danych z przeglądu *Garcia Sanchez*

2021. Także w przeglądzie *Yip 2022* jedyne źródło uwzględnione w ocenie empagliflozyny 10 mg w populacji chorych z PChN stanowiło włączone do analizy własnej badanie EMPA-REG RENAL, przy czym jedynym ocenianym punktem końcowym był wynik nieistotny dla analizowanego problemu decyzyjnego.

W związku z opisanymi wyżej ograniczeniami poszczególnych prac, szczegółową ekstrakcję danych i ocenę w skali AMSTAR 2 przeprowadzono dla przeglądu *Lin 2022*. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę w skali AMSTAR 2 przedstawiono w załączniku.

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

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Lin 2022</i>	+	+/-	-	+	+	-	+	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanym przeglądzie systematycznym otrzymał on krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Celem przeglądu z metaanalizą sieciową *Lin 2022* było porównanie nefroprotekcyjnego działania oraz bezpieczeństwa poszczególnych inhibitorów SGLT2 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2. Do przeglądu włączano badania RCT, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2 w porównaniu do odpowiednich komparatorów: innych leków o tym samym mechanizmie działania, placebo lub leczenia standardowego, stosowanego u pacjentów z PChN z rozpoznaną cukrzycą typu 2. W celu oceny wpływu różnic w dawkowaniu leków na zachowanie czynności nerek, pacjentów leczonych odmiennymi dawkami poszczególnych leków analizowano w odrębnych grupach. Do analizowanych punktów końcowych należały zmiana wartości eGFR, zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (uACR), częstość występowania zakażeń układu moczowego, ryzyko zakończenia leczenia, ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych. Ogółem do przeglądu włączono 15 badań RCT oceniających różne terapie inhibitorami SGLT2, w tym dwa badania, w których oceniane interwencje stanowiły empagliflozyna w dawce 10 mg lub 25 mg, w porównaniu z placebo, stosowane jako leczenie dodane do standardowego leczenia: EMPA-REG RENAL i EMPA-REG OUTCOME. Jak zaznaczono wyżej, badanie EMPA-REG RENAL włączono do analizy własnej. Badanie EMPA-REG OUTCOME nie spełniało kryteriów włączenia – populację badania stanowili pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, natomiast rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia. Jako podgrupa z PChN w tym badaniu zostali wyróżnieni pacjenci z obniżeniem eGFR <60 ml/min.

W przeprowadzonej metaanalizie zaobserwowano spadek eGFR przy porównaniu wszystkich ocenianych interwencji z kontrolą w czasie obserwacji pacjentów w badaniach (okres obserwacji wynosił od 1 do 104 tygodni dla włączonych badań). Jest to zgodne z danymi klinicznymi wskazującymi na przejściowy spadek eGFR występujący na początkowym etapie leczenia inhibitorami SGLT2, po którym następuje wzrost do poziomu wyjściowego lub wyższego. Zaobserwowano także, że inhibitory SGLT2 zmniejszały nasilenie albuminurii, a spadek uACR był większy w podgrupach z wyjściowo umiarkowanie lub znacznie podwyższoną albuminurią. Pomimo iż, z uwagi na mechanizm działania, inhibitory SGLT2 mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem bakteryjnych i grzybiczych zakażeń układu moczowego, w większości badań nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania ZUM w porównaniu z placebo. Dla empagliflozyny 10 mg w większości odnotowano wyniki zgodne z analizami dla pozostałych terapii inhibitorami SGLT2, w większości nieistotne statystycznie. Zaobserwowano jednak istotnie niższe ryzyko występowania AEs w porównaniu do placebo.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanego przeglądu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie empagliflozyny w leczeniu chorych z PChN.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Lin 2022</p> <p>Celem przeglądu jest porównanie działania nefroprotekcynowego i bezpieczeństwa poszczególnych inhibitorów SGLT2.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p>Źródło finansowania: nie podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> EMBASE, Web of Science, Cochrane Library</p> <p>Podano słowa kluczowe.</p> <p>Nie podano informacji o restrykcjach językowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: przewlekła choroba nerek u pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 Oceniana interwencja: inhibitory SGLT2 (empagliflozyna [10 mg, 25 mg], dapagliflozyna [5 mg, 10 mg], kanagliflozyna [100 mg, 300 mg], sotagliflozyna [200 mg, 400 mg], luseogliflozyna [2,5 mg], ipragliflozyna [50 mg], beksagliflozyna [20 mg], ertugliflozyna [5 mg, 15 mg]) Punkty końcowe: zmiana wartości eGFR, zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (uACR), częstość występowania zakażeń układu moczowego, ryzyko zakończenia leczenia, ryzyko występowania AEs ogółem, ryzyko występowania SAEs Rodzaj badań: RCT <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>15 badań RCT, w tym 2 badania, w którym oceniano empagliflozynę 10 mg (EMPA-REG RENAL, EMPA-REG OUTCOME)</p>	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej:</p> <p><u>Empagliflozyna 10 mg vs kontrola</u></p> <p>EMPA 10 vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR: MD = -2,03 (95% CI: -5,51; 1,45) AEs: OR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,98) SAEs: OR = 0,53 (95% CI: 0,22; 1,30) <p>placebo vs EMPA 10:</p> <ul style="list-style-type: none"> uACR: MD = 95,42 (95% CI: -97,55; 288,39) Zakażenie układu moczowego: OR = 0,85 (95% CI: 0,62; 1,16) Zakończenie leczenia: OR = 1,32 (95% CI: 0,43; 4,03) <p><u>Empagliflozyna 10 mg vs dapagliflozyna 10 mg</u></p> <p>EMPA 10 vs DAPA 10:</p> <ul style="list-style-type: none"> uACR: MD = -1,27 (95% CI: -195,03; 192,50) AEs: OR = 0,86 (95% CI: 0,60; 1,24) SAEs: OR = 0,65 (95% CI: 0,24; 1,76) <p>DAPA 10 vs EMPA 10:</p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR: MD = -1,05 (95% CI: -5,06; 2,97) Zakażenie układu moczowego: OR = 0,88 (95% CI: 0,44; 1,75) Zakończenie leczenia: OR = 0,65 (95% CI: 0,18; 2,32) <p>Metaanalizy w parach:</p> <p><u>Empagliflozyna 10 mg vs kontrola</u></p> <p>EMPA 10 vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR: SD = -2,03 (95% CI: -4,32; 0,26), p = 0,08 uACR: SD = -95,42 (95% CI: -293,37; 102,53), p = 0,34 Zakażenie układu moczowego: OR = 1,44 (95% CI: 0,69; 2,95), p = 0,32 AEs: OR = 0,77 (95% CI: 0,24; 2,51), p = 0,67 SAEs: OR = 0,23 (95% CI: 0,03; 1,82), p = 0,16 Zakończenie leczenia: OR = 0,52 (95% CI: 0,04; 6,76), p = 0,62 	<p>Zastosowanie ocenianych terapii inhibitorami SGLT2 związane było ze spadkiem eGFR, w większości przypadków różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami oraz względem placebo były nieistotne statystycznie.</p> <p>Inhibitory SGLT2 istotnie zmniejszyły albuminurię, a spadek uACR był większy w przypadku pacjentów z wyjściowo umiarkowaną lub znacznie zwiększoną albuminurią.</p> <p>W przypadku większości ocenianych inhibitorów SGLT2 nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania zakażeń układu moczowego w porównaniu z grupą kontrolną.</p> <p>W opinii autorów potrzeba więcej badań RCT na większą skalę w celu potwierdzenia nefroprotekcynowego wpływu inhibitorów SGLT2 oraz bezpieczeństwa stosowanego leczenia u pacjentów z PChN z rozpoznaną cukrzycą typu 2.</p>

Poniżej wskazano i skrótowo opisano pozostałe przeglądy systematyczne, w których uwzględniono, wśród ocenianych interwencji, leczenie empagliflozyną 10 mg u pacjentów z PChN.

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową *Ameri 2022* była ocena skuteczności różnych terapii stosowanych jako leczenie dodane do leczenia standardowego u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową oraz z współistniejącą przewlekłą chorobą nerek. Zgodnie z wytycznymi, standardowe leczenie niewydolności serca obejmowało stosowanie inhibitorów układu neurohormonalnego, czyli beta-adrenolityków, ACEi/ARB, antagonistów mineralokortykoidów w maksymalnych tolerowanych dawkach, przy braku przeciwwskazań. Do przeglądu włączano badania RCT III fazy z populacją reprezentatywną dla chorych z niewydolnością serca. Wymagano, aby $\geq 90\%$ populacji stanowili pacjenci z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF $< 45\%$). Ostrą dekompensację NS mogło mieć $< 30\%$ pacjentów w badaniu. Oceniano złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacje z powodu niewydolności serca. Ogółem do przeglądu włączono 6 badań RCT, w których analizowane interwencje stanowiły iwabradyna, sakubitryl + walsartan, dapagliflozyna, empagliflozyna, werycyguat oraz mekarbil omekamtywu. Ze strony empagliflozyny uwzględniono jedno badanie – EMPEROR-REDUCED. Badanie nie spełniało kryteriów włączenia do analizy własnej, ponieważ populację stanowili pacjenci z niewydolnością serca, a rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia. W przeprowadzonej metaanalizie sieciowej wykorzystano podgrupy pacjentów przewlekłą chorobą nerek – z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wg CKD-EPI wyróżnione w badaniach włączonych do przeglądu. W analizie głównej inhibitory SGLT2 analizowano łącznie i nie przedstawiono wyników z wyodrębnieniem terapii empagliflozyną w dawce 10 mg. Empagliflozynę analizowano osobno wyłącznie w analizie wrażliwości. Wynik porównania EMPA z leczeniem standardowym wskazywał na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacje z powodu niewydolności serca podczas stosowania ocenianej interwencji, choć różnice nie były znamienne statystycznie. W porównaniu empagliflozyny z innymi ocenianymi lekami nie wykazano istotnych różnic pomiędzy interwencjami. Ogółem, w przeglądzie stwierdzono, że dodanie nowych leków do leczenia standardowego (inhibitory układu neurohormonalnego) powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia ocenianego punktu końcowego u chorych z niewydolnością serca i PChN, a największy efekt zaobserwowano w przypadku inhibitorów neuprolizyny, inhibitorów SGLT2 oraz iwabradyny.

Przegląd systematyczny *Garcia Sanchez 2022* oceniał skuteczność i bezpieczeństwo różnych leków stosowanych w leczeniu przewlekłej choroby nerek w populacji pacjentów dorosłych z PChN i albuminurią, z lub bez cukrzycy typu 2. Do ocenianych punktów końcowych należały zdarzenia nerkowe (w tym:

Jardiance (empagliflozyna) | u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

rozwój niewydolności nerek, leczenie nerkozastępcze, pogorszenie czynności nerek), sercowo-naczyniowe, jakość życia oraz bezpieczeństwo. Do opracowania włączono 89 badań, w których interwencję stanowiły m.in. leki hipotensyjne (ACEi, ARB, antagoniści kanałów wapniowych, antagoniści receptorów mineralokortykoidowych), leki hipolipemizujące oraz leki przeciwcukrzycowe (inhibitory SGLT2, inhibitory dipeptydylopeptydazy IV). Włączono jedno badanie, oceniające empagliflozynę (w dawkach 10 mg oraz 25 mg) – badanie EMPA-REG RENAL, które zostało uwzględnione w przeglądzie własnym. Ogółem, w badaniu odnotowano zmniejszenie ryzyka występowania ocenianych punktów końcowych (nerkowych oraz sercowo-naczyniowych) podczas stosowania inhibitorów SGLT2 oraz finerenonu jako leczenia dodanego do terapii standardowej (leki hamujące układ RAA).

W przeglądzie *Qu 2021* oceniano wpływ inhibitorów SGLT2 na stężenie hemoglobiny u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z przewlekłą chorobą nerek. Włączano badania RCT, w których porównywano ocenianą interwencję z placebo lub leczeniem standardowym, analizowanym punktem końcowym była zmiana stężenia hemoglobiny od poziomu wyjściowego, a okres obserwacji wynosił co najmniej 12 tygodni. Uwzględniono 4 badania RCT spełniające kryteria włączenia, w tym trzy badania oceniające kanagliflozynę oraz jedno badanie, w którym oceniano empagliflozynę – badanie EMPA-REG OUTCOME, które nie spełniało kryteriów włączenia do analizy własnej, ponieważ populację stanowili pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania. W ramach metaanalizy, przeprowadzono analizę, w której traktowano wszystkie oceniane interwencje razem oraz analizy z podziałem na poszczególne interwencje (w tym empagliflozynę 10 mg). Zaobserwowano zwiększenie stężenia hemoglobiny od poziomu wyjściowego podczas stosowania empagliflozyny w dawce 10 mg, a odnotowany wzrost był istotnie większy niż w grupie kontrolnej. Podobne wyniki, wskazujące na istotnie większy wzrost stężenia hemoglobiny w grupie interwencji odnotowano we wszystkich przeprowadzonych analizach.

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą *Yip 2022* była ocena wpływu inhibitorów SGLT2 na stężenie kwasu moczowego u pacjentów z lub bez cukrzycy typu 1 lub 2 na podstawie badań RCT. Do metaanalizy włączono 43 badania, w czternastu z nich ocenianą interwencję stanowiła empagliflozyna. Większość z tych badań nie spełniała kryteriów włączenia do analizy własnej, najczęściej z uwagi na populację różną od docelowej (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 lub niewydolnością serca, u których nie wymagano obecności PChN) lub stosowanie empagliflozyny w dawce innej niż 10 mg. Jedno z badań uwzględnionych w przeglądzie zostało włączone do analizy własnej – EMPA-REG RENAL. W przeprowadzonej przez autorów przeglądu metaanalizie wyniki wszystkich włączonych badań traktowano zbiorczo. Zaobserwowano istotny spadek stężenia kwasu moczowego podczas stosowania inhibitorów SGLT2

w porównaniu do placebo. Dodatkowo przeprowadzono analizy dla podgrup wyróżnionych w zależności od stosowanego inhibitora SGLT2, dawki leku, obecności cukrzycy typu 2 oraz obecności przewlekłej choroby nerek. Jednak w analizie dla empagliflozyny połączono wyniki dla różnych dawek leku (od 5 do 50 mg), a ocenianą populację stanowili pacjenci z różnych badań, obejmujący chorych z cukrzycą typu 2, PChN i niewydolnością serca. W związku z czym praca ta nie prezentowała wyników istotnych dla analizowanego problemu decyzyjnego.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w przeglądzie własnym. W żadnym z włączonych do analizy opracowań wtórnych nie uwzględniono badania EMPA-KIDNEY, zidentyfikowanego w ramach przeglądu własnego. Jednak we wszystkich przypadkach przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego przez autorów miało miejsce przed opublikowaniem wyników badania EMPA-KIDNEY (co nastąpiło w styczniu 2023 roku).

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 14 sierpnia 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1978 trafień: 331 w Pubmed, 1329 w Embase i 318 w Cochrane Library. Wśród nich zidentyfikowano 431 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 1547 pozycji, spośród których 1461 rekordów wykluczono na tym etapie – 40 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 197 nie odnosiło się do artykułów pełnotekstowych, a 958 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 112 przypadkach rekordy dotyczyły badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 18 oceniało niewłaściwą interwencję, a 136 dotyczyło badań przeprowadzonych w populacjach pacjentów innych, niż poszukiwana. Do analizy pełnych tekstów kwalifikowano badania pierwotne oceniające empagliflozynę, jak również badania kliniczne z randomizacją oceniające dapagliflozynę – w celu doboru badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 86 publikacji, spośród których 55 nie spełniło przyjętych kryteriów włączenia. Wśród wykluczonych publikacji, jedna przedstawiała badanie o nieodpowiedniej metodyce, w 12 prezentowano badania przeprowadzone w nieodpowiedniej populacji, w 23 ocenianą interwencję stanowiła terapia inna niż poszukiwana, a w 4 opisano badania kliniczne, w którym empagliflozynę porównano z nieodpowiednim komparatorem. W pierwszym etapie selekcji pełnych tekstów nie zidentyfikowano żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego wnioskowaną terapię empagliflozyną z drugim komparatorem – dapagliflozyną, wobec czego w drugim etapie przeprowadzono analizę pełnych tekstów prac oceniających dapagliflozynę, wytypowanych do porównania pośredniego. Spośród analizowanych w pełnym tekście artykułów analizowanych pod kątem włączenia do porównania pośredniego wykluczono 15 publikacji, w tym 1 opisującą badanie przeprowadzone w innej populacji niż poszukiwana (nie wszyscy pacjenci z PChN), 1 – dotyczące niewłaściwej interwencji (dapagliflozyna w niewłaściwej dawce), 1 – z uwagi na brak wyników (badanie w toku) oraz 12 prac opisujących badania wykazujące nadmierną heterogeniczność zastosowanego schematu badawczego w stosunku do badania z randomizacją stanowiącego główny dowód naukowy efektywności klinicznej ocenianej terapii empagliflozyną.

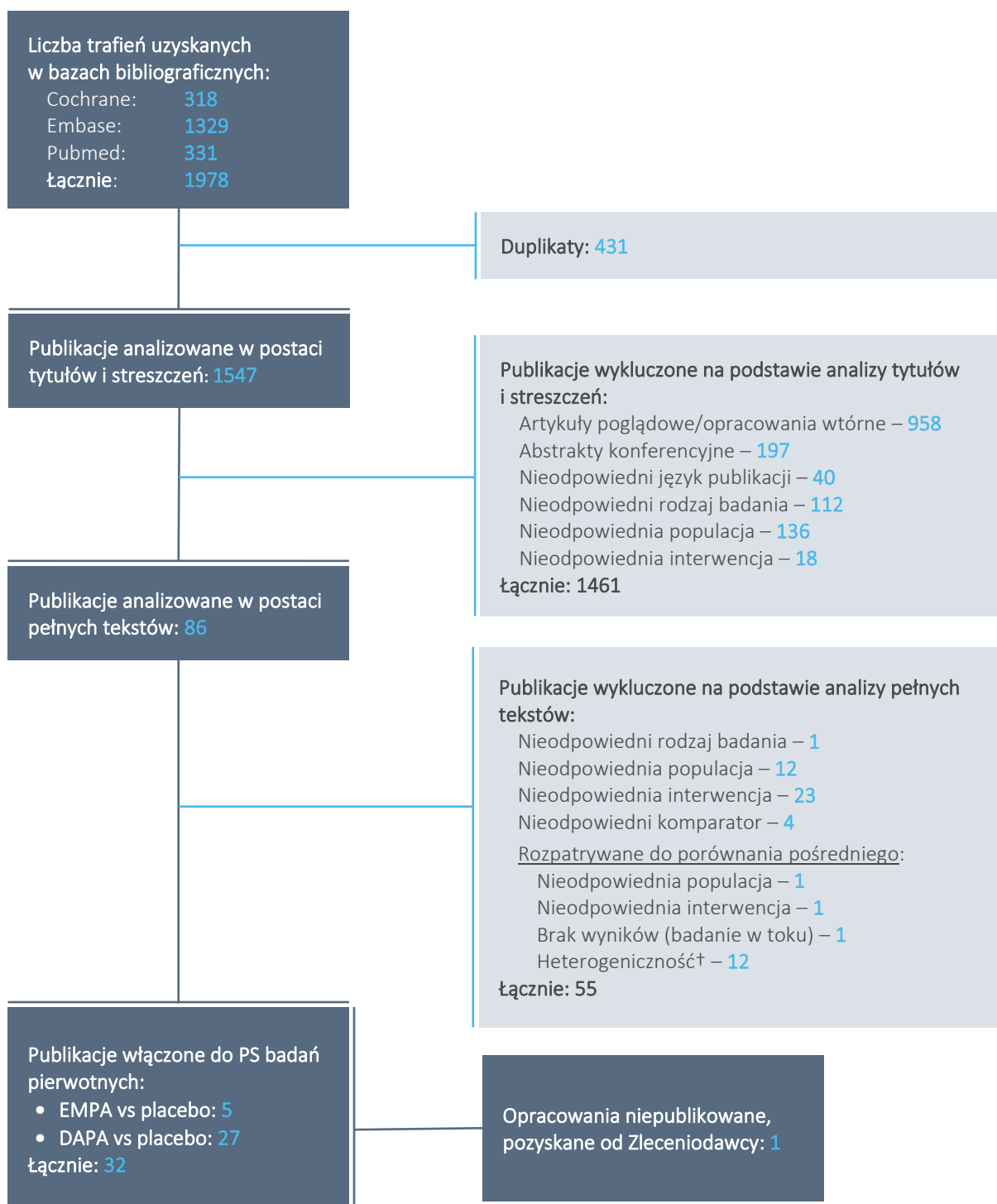
W wyniku opisanego wyżej procesu selekcji wyłoniono 31 pełnotekstowych publikacji spełniających przyjęte kryteria włączenia. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających przyjęte kryteria

w wyniku weryfikacji list referencyjnych publikacji włączonych do przeglądu badań wtórnych ani prac, które spełniły kryteria włączenia do badań pierwotnych, jak również w wyniku przeglądu rejestrów badań klinicznych i doniesień konferencyjnych. Od Zleceniodawcy analizy pozyskano niepublikowany raport końcowy z badania rejestracyjnego przeprowadzonego dla empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu (PChN), który włączono do analizy jako potencjalne źródło dodatkowych danych, niezawartych w odnalezionych publikacjach. Łącznie ze wspomnianym źródłem niepublikowanym kryteria włączenia do analizy spełniły 32 publikacje pełnotekstowe, z czego 5 prezentowało wyniki 3 badań oceniających empagliflozynę w porównaniu z placebo (EMPA vs placebo), a 27 – wyniki 1 badania oceniającego dapagliflozynę w porównaniu z placebo, wykorzystanego wyłącznie w porównaniu pośrednim (DAPA vs placebo).

Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście – włączonych oraz wykluczonych z przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z przyczynami wykluczenia, przedstawiono w załączniku.

Wyniki selekcji publikacji na kolejnych etapach analizy przedstawiono na diagramie.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



[†] nadmierna heterogeniczność względem badania EMPA-KIDNEY

Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych (n = 32) prezentowały wyniki 4 badań klinicznych, z których wszystkie stanowiły badania z randomizacją:

- Porównanie empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego z wyłącznym leczeniem standardowym +/- placebo (EMPA vs placebo): EMPA-KIDNEY (3 publikacje), EMPA-REG RENAL (1 publikacja), EMPRA (1 publikacja).
- Porównanie empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego z dapagliflozyną dodaną do leczenia standardowego (EMPA vs DAPA) – porównanie pośrednie przez wspólny komparator:
 - EMPA vs placebo: EMPA-KIDNEY (3 publikacje);
 - DAPA vs placebo: DAPA-CKD (27 publikacji).

Nie zidentyfikowano żadnego spełniającego przyjęte kryteria badania obserwacyjnego, oceniającego efektywność praktyczną terapii empagliflozyną 10 mg we wnioskowanej populacji pacjentów z PChN.

Tabela poniżej prezentuje zestawienie kluczowych cech włączonych do przeglądu badań z randomizacją, w których przeprowadzono porównanie EMPA vs placebo.

Tabela 7. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych: podstawowa charakterystyka badań z randomizacją włączonych do porównania EMPA vs placebo w populacji z PChN.

Badanie	Metodyka	Populacja	N [^]	Punkty końcowe	Okres obserwacji
EMPA-KIDNEY	RCT, grupy równoległe, podwójne zaślepienie	PChN, eGFR 20 do <90 ml/min/1,73 m ² (jeżeli eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m ² , uACR ≥200 mg/g)	6609	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia kliniczne (nerkowe, CV, hospitalizacje, zgony) • PROs • zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek • inne parametry kliniczne i laboratoryjne • bezpieczeństwo 	2,0 lata (mediana), badanie <i>event-driven</i>
EMPA-REG RENAL [†]	RCT, grupy równoległe, podwójne zaślepienie	PChN + T2DM, eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m ² [†]	193 [†]	<ul style="list-style-type: none"> • zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek • inne parametry kliniczne i laboratoryjne • bezpieczeństwo 	52 tyg. leczenia + 3 tyg. obserwacji bez leczenia
EMPRA	RCT, grupy równoległe, podwójne zaślepienie	PChN (kohorta 1: PChN + T2DM; kohorta 2: PChN bez T2DM), eGFR 15–59 ml/min/1,73 m ² ; albuminuria >30 mg/d lub uACR >30 mg/g, białkomocz <3,5 g/d	48 (kohorta 1: 24, kohorta 2: 24)	<ul style="list-style-type: none"> • zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek • inne parametry kliniczne i laboratoryjne • bezpieczeństwo 	12 tygodni

[^] liczba pacjentów randomizowanych do grup empagliflozyny w dawce 10 mg lub placebo;

[†] dane przedstawione w tabeli dotyczą wyłącznie podgrupy pacjentów, która mogła zostać przydzielona w wyniku randomizacji do leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg

Trzy zidentyfikowane badania RCT, porównujące EMPA (w dawce 10 mg dziennie) vs placebo w populacji chorych z rozpoznaniem PChN (EMPA-KIDNEY, EMPA-REG RENAL, EMPRA) były bardzo zróżnicowane pod względem przyjętych kryteriów włączenia – w tym wymaganych wyjściowych zakresów wartości eGFR oraz nasilenia albuminurii lub białkomoczu, przy czym populacja żadnej z włączonych prób nie odpowiadała w pełni wnioskowanym kryteriom refundacyjnym dla produktu leczniczego Jardiance u chorych z PChN. W porównaniu z RCT EMPA-KIDNEY badania EMPA-REG RENAL i EMPRA uwzględniały, w zakresie porównania EMPA 10 mg vs placebo, znacznie mniejsze próby pacjentów (odpowiednio 6609 vs 193 i 48 chorych), leczonych i obserwowanych w krótszym czasie (odpowiednio 2 lata [mediana] vs 52 i 12 tygodni). Różnice te wynikały z odmienności celu badania EMPA-KIDNEY, w stosunku do pozostałych odnalezionych RCT. Badanie EMPA-KIDNEY było badaniem rejestracyjnym, mającym potwierdzić skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny w leczeniu pacjentów z PChN, bez względu na współistnienie cukrzycy, na podstawie oceny wpływu tej terapii na istotne klinicznie punkty końcowe – zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe, zgony i hospitalizacje (pierwszorzędowy punkt końcowy: czas do progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych). Z tego względu badanie EMPA-KIDNEY obejmowało odpowiednio liczną populację pacjentów, a czas obserwacji nie był z góry określony – badanie trwało do momentu obserwacji określonej liczby zdarzeń (schemat *event-driven*). Badanie EMPA-REG RENAL miało na celu ocenę efektywności empagliflozyny jako terapii przeciwcukrzycowej, stąd u wszystkich pacjentów kwalifikowanych do badania wymagano współistnienia PChN i cukrzycy typu 2. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej, a zaplanowany okres leczenia i obserwacji i liczebność próby były odpowiednie do oceny tego punktu końcowego – nie oceniano wpływu terapii empagliflozyną na ryzyko zdarzeń klinicznych. Badanie EMPRA zostało przeprowadzone w celu eksploracyjnym – oceny wpływu stosowania tego leku na dynamikę molekularną systemu renina-angiotensyna. Leczeniu i obserwacji w tym badaniu poddano dwie małe, równoliczne kohorty chorych z i bez współistniejącej cukrzycy. Terapia w badaniu EMPRA trwała tylko 12 tygodni, a ocena wpływu leczenia empagliflozyną na istotne klinicznie punkty końcowe w tym badaniu nie była prowadzona (ani możliwa). Z uwagi na opisaną, dużą heterogeniczność włączonych badań oceniających EMPA vs placebo, dotyczącą kryteriów włączenia, ocenianych punktów końcowych oraz okresów leczenia i obserwacji, nie zostały one poddane metaanalizie i zostały opisane odrębnie. Ze względu na największą liczebność próby, najdłuższy okres obserwacji i ocenę istotnych klinicznie

punktów końcowych za podstawę oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii empagliflozyną uznano badanie rejestracyjne EMPA-KIDNEY.

Z wymienionych wyżej powodów także badanie EMPA-KIDNEY zostało uznane za właściwe do przeprowadzenia porównawczej oceny z drugim komparatorem, dapagliflozyną, w ramach porównania pośredniego. Wśród zidentyfikowanych w wyszukiwaniu badań z randomizacją oceniających dapagliflozynę w populacji PChN poszukiwano prób najbardziej zbliżonych do badania EMPA-KIDNEY pod względem schematu badawczego, czasu trwania leczenia i obserwacji, ocenianych punktów końcowych, populacji i postępowania zastosowanego w grupie kontrolnej. Wspomniane kryteria spełniło wyłącznie badanie DAPA-CKD. W kolejnej tabeli przedstawiono podstawową charakterystykę włączonego do porównania pośredniego badania DAPA-CKD, a także 5 badań z randomizacją, również oceniających dapagliflozynę w dawce dziennej 10 mg względem placebo w populacji pacjentów z rozpoznaniem PChN, wykluczonych z porównania pośredniego ze względu na nadmierną heterogeniczność względem badania EMPA-KIDNEY.

Tabela 8. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych: podstawowa charakterystyka badań z randomizacją oceniających DAPA vs placebo w populacji z PChN, analizowanych w pełnych tekstach pod kątem włączenia do porównania pośredniego DAPA vs EMPA.

Badanie	Metodyka	Populacja	N [^]	Punkty końcowe	Okres obserwacji
Badania włączone					
DAPA-CKD	RCT, grupy równoległe, podwójne zaślepienie	PChN, eGFR 25-75 i uACR 200-5000	6609	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia kliniczne (nerkowe, CV, hospitalizacje, zgony) • PROs • zdarzenia niepożądane • parametry laboratoryjne 	2,4 lat (mediana)
Badania wykluczone z powodu nadmiernej heterogeniczności względem badania EMPA-KIDNEY†					
Dekkers 2018	Analiza <i>post-hoc</i> w łącznej populacji podgrup z 11 badań RCT	PChN + T2DM, eGFR ≥ 12 do < 45 ml/min/1,73 m ²	162	<ul style="list-style-type: none"> • zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek • inne parametry kliniczne i laboratoryjne • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 tyg. • 24 tyg. • 104 tyg.
DELIGHT	RCT, grupy równoległe, podwójne zaślepienie	PChN + T2DM, eGFR 25–75 ml/min/1,73 m ² , uACR 30–3500 mg/g	293	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (redukcja HbA1c, masy ciała i SBP) • zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek • inne parametry kliniczne i laboratoryjne • bezpieczeństwo 	24 tyg. leczenia + 3 tyg. obserwacji bez leczenia
DERIVE	RCT, grupy równoległe, podwójne zaślepienie	PChN + T2DM, eGFR 45–59 ml/min/1,73 m ²	321	<ul style="list-style-type: none"> • zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek • inne parametry kliniczne i laboratoryjne • bezpieczeństwo 	24 tyg. leczenia + 3 tyg. obserwacji bez leczenia

Badanie	Metodyka	Populacja	N [^]	Punkty końcowe	Okres obserwacji
DIAMOND	RCT, <i>cross-over</i> , podwójne zaślepienie	PChN bez T2DM, eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m ² , białkomocz od 500 do ≤ 300 mg/d	53	<ul style="list-style-type: none"> • zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek • inne parametry kliniczne i laboratoryjne • bezpieczeństwo • farmakokinetyka 	6 tygodni
<i>Kohan 2014</i>	RCT, grupy równoległe, podwójne zaślepienie	PChN + T2DM, eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ²	169	<ul style="list-style-type: none"> • zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek • inne parametry kliniczne i laboratoryjne • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • 24 tyg. • 28 tyg. • 104 tyg.

[^] liczba pacjentów randomizowanych do grup dapagliflozyny w dawce 10 mg lub placebo;

[†] w tabeli przedstawiono wyłącznie badania porównujące dapagliflozynę 10 mg z placebo w populacji z PChN; z powodu heterogeniczności względem badania EMPA-KIDNEY wykluczono ponadto 2 inne badania, w których dapagliflozynę porównywano z innymi, aktywnymi komparatorami (DECADE, ROTATE-3) oraz 2 badania (*Curovic 2022*, *IMPROVE*), do których kwalifikowano pacjentów z cukrzycą typu 2 i albuminurią, ale nie postawiono jednoznacznego wymogu rozpoznania PChN; szczegółowe przyczyny wykluczenia wszystkich publikacji analizowanych w pełnych tekstach są dostępne w załączniku)

Zidentyfikowane badania z randomizacją, oceniające poszukiwany komparator – dapagliflozynę w dawce dziennej 10 mg – wykazywały się dużą heterogenicznością. Próba DAPA-CKD była jedyną, do której kwalifikowano zarówno pacjentów z wyjściowo współistniejącą cukrzycą (wyłącznie typu 2), jak i bez cukrzycy. Pozostałe badania obejmowały populacje ze współistniejącą cukrzycą typu 2 i PChN, z wyjątkiem jednego (DIAMOND), obejmującego wyłącznie pacjentów bez cukrzycy. Badanie DAPA-CKD było więc jedyną próbą zbliżoną pod względem udziału chorych z cukrzycą do próby EMPA-KIDNEY. Dwa z wykluczonych badań zostały przeprowadzone w schemacie *cross-over*, a w trzech wyniki oceniano w bardzo krótkim okresie obserwacji (6–24 tygodni). Dwa badania (*Dekkers 2018*, *Kohan 2014*) miały maksymalny okres obserwacji porównywalny medianą okresu obserwacji w badaniu EMPA-KIDNEY (104 tygodnie), jednak do obu kwalifikowano wyłącznie pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, w wąskich (i odmiennych) zakresach wartości eGFR (od 12 do < 45 ml/min/1,73 m² w badaniu *Dekkers 2018*, 30–59 ml/min/1,73 m² w badaniu *Kohan 2014*) i w żadnym z nich nie oceniano wpływu dapagliflozyny na redukcję ryzyka zdarzeń klinicznych. Wobec opisanej heterogeniczności przeprowadzenia metaanalizy badań oceniających dapagliflozynę 10 mg z placebo nie uznano za zasadne. Do porównania pośredniego EMPA vs DAPA wybrano badanie DAPA-CKD. Z uwagi na jednakowe interwencje w grupach kontrolnych badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD porównanie pośrednie przeprowadzono przez wspólny komparator, metodą Buchera. Szczegółową analizę heterogeniczności badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD przedstawiono w rozdziale opisującym wyniki porównania pośredniego.

Ponadto, jak zaznaczono wyżej, populacja żadnego ze zidentyfikowanych badań klinicznych oceniających empagliflozynę nie odpowiadała w pełni kryteriom włączenia wnioskowanym dla produktu leczniczego Jardiance w PChN. Populacja badania EMPA-KIDNEY nie obejmowała pacjentów z eGFR od 45

do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g. Populacje mniejszych RCT przeprowadzonych u chorych z PChN – badań EMPA-REG RENAL (w podgrupie, w której oceniono empagliflozynę w dawce 10 mg) i EMPRA – również tylko częściowo pokrywały się z populacją wnioskowaną, nie obejmowały też w całości podgrupy nieujętej w RCT EMPA-KIDNEY ani nie oceniały wpływu terapii na zdarzenia istotne klinicznie. W związku ze wspomnianym ograniczeniem analizę kliniczną uzupełniono o dodatkowe dane pochodzące z podgrup dużych badań z randomizacją, przeprowadzonych w szerszych populacjach pacjentów, w których chorzy z PChN mogli stanowić podgrupy. Wspomnianych danych uzupełniających poszukiwano poprzez weryfikację pełnych tekstów publikacji pierwotnie wykluczonych z przeglądu ze względu na niespełnione kryterium populacji oraz na drodze kontaktu ze Zleceniodawcą analizy. Zidentyfikowano opublikowaną pracę prezentującą dane dla podgrupy zbliżonej do poszukiwanej w dużej populacji łącznej dwóch pierwotnych badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (*Butler 2023*). Ponadto Zleceniodawca dysponował [REDACTED] [REDACTED]. Szczegółowe informacje dotyczące wspomnianych danych dodatkowych zawarto w odrębnym rozdziale, opisującym uzupełniające dane dla pacjentów z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g.

5 Empagliflozyna *versus* placebo, dodane do SoC – badania z randomizacją oceniające wpływ leczenia na zdarzenia istotne klinicznie (badanie EMPA-KIDNEY)

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją, oceniające wpływ dodania empagliflozyny w dawce 10 mg do standardowego leczenia stosowanego u chorych z PChN na zdarzenia istotne klinicznie w przebiegu tej choroby, w odpowiednio długim okresie obserwacji: EMPA-KIDNEY (*A multicentre international randomized parallel group double-blind placebo-controlled clinical trial of EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease*). Zidentyfikowane badanie EMPA-KIDNEY było międzynarodową, wieloośrodkową próbą kliniczną III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny, stosowanej raz dziennie, w szerokiej populacji dorosłych chorych z PChN – bez względu na współistnienie cukrzycy, w szerokim zakresie wartości eGFR.

Metodykę i wyniki badania EMPA-KIDNEY opisano w dwóch pełnotekstowych publikacjach (*EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023*). Publicznie dostępny był również protokół i plan analizy statystycznej (w załącznikach do publikacji *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022* i *Herrington 2023*). Ponadto Zleceniodawca analizy udostępnił pełny raport końcowy z badania klinicznego (ang. *Clinical Trial Report*), w celu uzupełnienia informacji niezbędnych do oceny HTA niezawartych w dostępnych publikacjach (*EMPA-KIDNEY CTR 2022*). Z uwagi na publikację wszystkich najważniejszych wyników badania EMPA-KIDNEY w artykule pełnotekstowym (*Herrington 2023*)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Informacje o zakresie danych dostępnych w poszczególnych pracach źródłowych podano w tabeli.

Tabela 9. Publikacje prezentujące wyniki badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie; EMPA vs placebo.

Źródło	Data odcięcia danych	Okres obserwacji, mediana (IQR) [lata]	Dane
EMPA-KIDNEY			
<i>EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022</i>	bd.	nd.	Główne założenia protokołu badania, przebiegi i wyniki rekrutacji, wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania. W załączeniu protokół (wersja 2.0) i plan analizy statystycznej (wersja 1.1).
<i>Herrington 2023</i>	05.07.2022	2,0 (1,5; 2,4)	Główne wyniki badania – analiza I-rzędowego i kluczowych II-rzędowych punktów końcowych badania (zdarzenia nerkowe i CV, hospitalizacje, zgony, zmiany wartości eGFR i albuminurii, analiza podgrup dla wybranych punktów końcowych), analiza bezpieczeństwa. W załączeniu protokół (wersja 1.4 [pierwotna] i 2.0 [ostateczna]) i plan analizy statystycznej (wersja 1.0 [pierwotna] i 1.2 [ostateczna]).
<i>EMPA-KIDNEY CTR 2022</i> [dane poufne]			Raport końcowy z badania klinicznego (<i>Clinical Trial Report</i>). [Redacted text]

W badaniu EMPA-KIDNEY pacjentów z rozpoznaniem PChN podzielono losowo, w stosunku 1:1, do dwóch równoległych grup, w których w połączeniu z leczeniem standardowym stosowano empagliflozynę, doustnie, w dawce 10 mg dziennie (EMPA) lub placebo maskujące empagliflozynę (placebo). Badanie było prowadzone w schemacie *event-driven*. Pierwotnie analizę wyników zaplanowano po wystąpieniu zdarzenia pierwszorzędnego punkt końcowego u 1070 pacjentów. Ostatecznie badanie prze-rwano wcześniej, po wystąpieniu 624 zdarzeń, zgodnie z rekomendacją niezależnego komitetu monitorującego, ze względu na spełnienie predefiniowanych w protokole kryteriów przewagi EMPA nad placebo w zaplanowanej analizie śródkresowej. Obserwację pacjentów w badaniu zakończono w dniu 5 lipca 2022 r. (data odcięcia danych do przeprowadzonych analiz).

Pierwszorzędnym punktem końcowym było wystąpienie progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, analizowane jako czas do pierwszego zdarzenia. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja (bez względu na przyczynę, pierwsza i kolejne) oraz zgon (bez względu na

przyczynę). W badaniu oceniono także inne punkty końcowe istotne klinicznie (w tym śmiertelność całkowitą, hospitalizacje, schyłkową niewydolność nerek, jakość życia), zastępcze punkty końcowe o wykazanym znaczeniu klinicznym – zmiany wartości eGFR i uACR, bezpieczeństwo i parametry laboratoryjne. Najważniejsze wyniki przeanalizowano w predefiniowanych podgrupach. Wszystkie punkty końcowe ocenione w badaniu EMPA-KIDNEY wymieniono w tabelarycznej charakterystyce badania (załącznik).

Zaplanowane analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z regułą *intention-to-treat* (ITT), w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (z wyjątkiem oceny części parametrów laboratoryjnych i fizykalnych, ocenionych w populacji chorych, dla których dostępne były wyniki pomiarów oraz oceny parametrów laboratoryjnych w miejscowych laboratoriach, dokonanych w subpopulacji pacjentów z Wielkiej Brytanii).

Podstawowe cechy metodyki badania EMPA-KIDNEY zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie; EMPA vs placebo.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Moc statystyczna	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
EMPA-KIDNEY ^{&}	<i>Superiority</i> (przewaga EMPA nad placebo)	IIA / 5/5	Mediana (IQR): 2,0 (1,5; 2,4) lat	Tak	EMPA vs placebo: 3304 vs 3305	ITT	241 (międzynarodowe)	Boehringer Ingelheim [^]

[&] Źródła danych: EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, protokół (wersja 2.0);

[^] główny sponsor badania; pozostałych sponsorów wymieniono w tabeli ze szczegółową charakterystyką badania (załącznik); badanie EMPA-KIDNEY zostało zainicjowane przez Uniwersytet w Oksfordzie i na tym ośrodku spoczywała odpowiedzialność za przeprowadzenie badania, analizę i publikację wyników

Na etapie screeningu 8544 pacjentów oceniono pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z badania, z których 8184 (95,8%) zakwalifikowano do fazy wstępnej (*run-in*) – pojedynczo zaślepionego etapu przyjmowania tabletek placebo, którego celem była identyfikacja pacjentów, którzy nie będą zdolni do przestrzegania protokołu badania w randomizowanej fazie leczenia, biorąc pod uwagę planowany, długi czas leczenia i obserwacji. W wyniku obserwacji w fazie wstępnej wykluczono dodatkowych 1575 pacjentów, a pozostałych 6609 osób (80,8% chorych włączonych do fazy wstępnej) zostało poddanych procedurze randomizacji. W obu ramionach badania, EMPA i placebo, stwierdzono bardzo wysoki odsetek pacjentów z obserwacją kompletną – odpowiednio 99,1% i 99,2%. W obu grupach <1% chorych wycofało pierwotnie wyrażoną zgodę na udział w badaniu i po 9 (0,3%) pacjentów w obu grupach zostało utraconych z obserwacji. W analizach skuteczności i bezpieczeństwa pierwszo- i drugorzędowych

punktów końcowych, w analizach zdarzeń niepożądanych oraz większości pozostałych punktów końcowych uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Przepływ pacjentów w badaniu EMPA-KIDNEY został podsumowany w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie; EMPA vs placebo.

Etap / populacja	EMPA-KIDNEY ^{&}	
	EMPA	placebo
Skrining	8544	
	360	
– Wykluczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niespełnione kryteria włączenia: 103 ▪ Spełnione ≥ 1 kryterium wykluczenia: 188 ▪ Niewyrażenie zgody na udział w badaniu: 26 ▪ Dyskwalifikujący poziom ciśnienia krwi w momencie skriningu: 19 ▪ Niekompletny skrining: 19 ▪ Brak możliwości pobrania wymaganych próbek: 5 	
Włączeni do fazy wstępnej (placebo)	8184	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zdarzenie niepożądane w fazie wstępnej: 95 ▪ Dyskwalifikujący poziom ciśnienia krwi w fazie wstępnej: 612 ▪ Wykluczenie z innej przyczyny w fazie wstępnej: 681 ▪ Nie podano przyczyny: 88 ▪ Wykluczenie w dniu wizyty randomizacyjnej: 99 	
Randomizacja	6609	
	3304 (100%)	3305 (100%)
Obserwacja kompletna [^]	3273 (99,1%)	3279 (99,2%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	22 (0,7%)	17 (0,5%)
Utrata z obserwacji	9 (0,3%)	9 (0,3%)
Analiza wyników – populacja ITT	3304 (100%)	3305 (100%)

[&] źródła danych: EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023;

[^] zgon przed datą 01.04.2022 r. (dzień rozpoczynający końcową fazę okresu obserwacji) lub kompletna obserwacja, z ostatnim znanym statusem „przeżycie”, zarejestrowanym po dniu 01.04.2022 r.

Badanie EMPA-KIDNEY, jako poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, zostało sklasyfikowane na poziomie IIA w hierarchii doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

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

Tabela 12. Randomizacja, zaślepienie i kompletność obserwacji w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie (skala Jadad); EMPA vs placebo.

Badanie	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Kompletność obserwacji
EMPA-KIDNEY ^{&}	5/5 (R2;B2;W1)	<p>Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji (ang. <i>minimized randomization algorithm</i>), zapewniającą wyjściowe zrównoważenie grup pod względem 6 następujących czynników rokowniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wieku [redacted] ▪ płci [redacted] ▪ obecności cukrzycy [redacted] ▪ wartości eGFR[†] [redacted] ▪ uACR[†] [redacted] ▪ regionu [redacted] <p>Algorytm minimalizacji zawierał element stochastyczny (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faza wstępna (<i>run-in</i>): pojedyncze zaślepienie (wyłącznie pacjenci) – wszyscy pacjenci przyjmowali tabletki powlekane placebo. ▪ Faza randomizowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ podwójne zaślepienie (pacjenci i personel medyczny) – pacjenci w grupie kontrolnej przyjmowali tabletki powlekane placebo, zaślepienie personelu medycznego; w obu grupach pacjenci przyjmowali doustnie jedną tabletkę dziennie, o tej samej porze dnia; ○ zaślepiona weryfikacja zdarzeń klinicznych zgłaszanych przez miejscowych badaczy: zdarzenia oceniane w badaniu były potwierdzane centralnie, przez klinicystów nieświadomych wyniku randomizacji[^]. 	Przedstawiono przepływ pacjentów, z uwzględnieniem chorych utraconych z obserwacji

[&] źródła danych: EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, protokół (wersja 2.0), EMPA-KIDNEY CTR 2022;

[†] wg wyników pomiarów w miejscowych laboratoriach, uzyskanych w ramach skriningu;

[^] potwierdzeniu (ang. *adjudication*) podlegały wskazane w protokole, wybrane zdarzenia, posiadające złożone kryteria diagnostyczne: wszystkie zgony, zdarzenia pierwotnie zgłoszone jako hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zawał serca, udar, uszkodzenie wątroby, kwasica ketonowa, amputacja w obrębie kończyny dolnej i ostre uszkodzenie nerek; pozostałe (w tym hospitalizacje) uznawano za możliwe do jednoznacznego stwierdzenia bez konieczności centralnej weryfikacji

Bardziej szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu EMPA-KIDNEY przeprowadzono przy użyciu narzędzia zalecanego przez *Cochrane Collaboration*. Wyniki oceny dla wybranych punktów końcowych, najważniejszych z punktu widzenia celu leczenia, przedstawiono w tabeli poniżej.

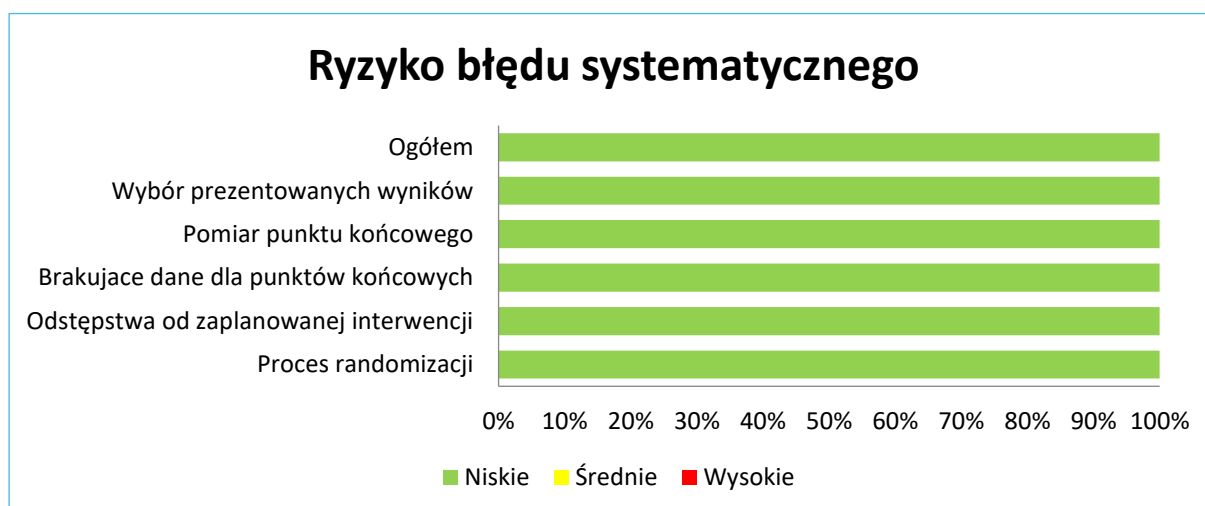
Tabela 13. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu z randomizacją EMPA-KIDNEY narzędziem RoB2; EMPA vs placebo.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące wyniki	Pomiar punktu końcowego	Selektywna publikacja wyników	Ogółem
Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo naczyniowych (I-rzędowy punkt końcowy)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Progresja choroby nerek	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Schyłkowa niewydolność nerek	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zgon, bez względu na przyczynę	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące wyniki	Pomiar punktu końcowego	Selektywna publikacja wyników	Ogółem
Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Zastosowane narzędzie oceny ryzyka błędu systematycznego wykazało niskie ryzyko *bias* w ocenie wszystkich uwzględnionych w tej ocenie, najważniejszych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa badania EMPA-KIDNEY. Wysoka jakość tego badania wynika z prawidłowo przeprowadzonej, centralnej randomizacji, podwójnego zaślepienia, bardzo wysokiego stopnia kompletności obserwacji, oparcia definicji punktów końcowych na obiektywnych, łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych i obiektywnym, centralnym, obiektywnym pomiarze parametru laboratoryjnego (kreatyniny). Wszystkie najważniejsze wyniki badania zostały opublikowane w pełnotekstowym, recenzowanym artykule (*Herrington 2023*). Oczekiwane dalsze publikacje z badania EMPA-KIDNEY – w zakresie analiz eksploracyjnych i *post-hoc*, będą miały znaczenie wyłącznie uzupełniające, ponadto wszystkie wyniki zaplanowanych analiz znajdują się w raporcie końcowym z badania, udostępnionym do weryfikacji AOTMiT (*EMPA-KIDNEY CTR 2022*). Szczegółowe wyniki oceny narzędziem RoB2, z komentarzami, zamieszczono w załączniku. Graficzne podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu EMPA-KIDNEY przedstawiono poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie wyników oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu EMPA-KIDNEY narzędziem RoB2; EMPA vs placebo.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte w badaniu EMPA-KIDNEY zostały szczegółowo opisane w protokole badania i publikacji prezentującej wyniki rekrutacji (*EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022*).

Populację objętą badaniem stanowili dorośli pacjenci z rozpoznaniem i ryzykiem progresji przewlekłej choroby nerek (PChN). Włączano pacjentów w szerokim zakresie wartości eGFR, od co najmniej 20 do poniżej 90 ml/min/1,73 m², przy czym u chorych z eGFR o wartości co najmniej 45 ml/min/1,73 m² wymagana była także obecność zwiększonej albuminurii, wyrażonej stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) ≥ 200 mg/g (lub, w przypadku niedostępności oznaczenia uACR – białkomoczu, wyrażonego stosunkiem białka do kreatyniny [uPCR] ≥ 300 mg/g). Ponadto, w celu zapewnienia właściwej reprezentatywności podgrup chorych z niskimi wartościami eGFR, udział chorych z eGFR >45 ml/min/1,73 m² został ograniczony do nie więcej niż ok. 1/3 badanej próby.

Do badania włączano zarówno pacjentów z obecną wyjściowo cukrzycą, jak i bez cukrzycy, przy czym w trakcie trwania badania wprowadzono do protokołu kryterium wykluczające pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 1. Protokół badania zawierał wymóg kwalifikacji do subpopulacji z i bez cukrzycy po co najmniej 1/3 ogółu włączonych pacjentów. Kwalifikacji do badania nie podlegali pacjenci już leczeni inhibitorem SGLT2 lub SGLT1/2 oraz chorzy w przypadku których istniały aktualne wskazania do stosowania leku z wymienionych grup – w tym pacjenci z cukrzycą typu 2 współistniejącą ze stwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, w przypadku braku istotnego ubytku filtracji kłębuszkowej (eGFR >60 ml/min/1,73 m²).

Kolejnym istotnym warunkiem kwalifikacji do badania było ustabilizowane, standardowe leczenie lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. monoterapia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB). Do badania włączani byli także pacjenci nietolerujący leczenia ACEi/ARB lub u których wspomniane leczenie nie było wskazane, pod warunkiem udokumentowania przyczyny niestosowania takiego leczenia.

Do badania rekrutowano pacjentów z chorobą nerek o dowolnej etiologii, z wyłączeniem wielotorbielowości nerek. Ponadto nie włączano chorych już otrzymujących leczenie nerkozastępcze – poddawanych przewlekłej dializoterapii, z funkcjonującym przeszczepem nerki lub w przypadku których zaplanowano już przeszczep nerki od żywego dawcy.

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w procesie kwalifikacji do badania EMPA-KIDNEY zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów zastosowane w rekrutacji do badania EMPA-KIDNEY; EMPA vs placebo.

EMPA-KIDNEY ^{&}	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Dowody obecności przewlekłej choroby nerek z ryzykiem progresji choroby nerek, na podstawie miejscowych wyników badań laboratoryjnych, zarejestrowanych ≥ 3 miesiące przed wizytą skringingową oraz na wizycie skringingowej: <ul style="list-style-type: none"> (1) eGFR (CKD-EPI, wzór z korektą wg rasy) od ≥ 20 i < 45 ml/min/1,73 m², niezależnie od nasilenia białkomoczu/albuminurii* <u>lub</u> (2) eGFR (CKD-EPI, wzór z korektą wg rasy) od ≥ 45 do < 90 ml/min/1,73 m² przy uACR ≥ 200 mg/g (lub uPCR ≥ 300 mg/g)* ▪ Brak wskazań, jak również przeciwwskazań, do stosowania empagliflozyny (lub innego inhibitora SGLT2 lub inhibitora SGLT1/2) w opinii miejscowego badacza (przerwanie leczenia empagliflozyną lub innym inhibitorem SGLT2 lub inhibitorem SGLT1/2 w celu włączenia do badania było niedozwolone) ▪ Leczenie inhibitorem RAS we właściwej dawce, o ile takie leczenie nie jest nietolerowane lub niewskazane

EMPA-KIDNEY[&]

- Kryteria wykluczenia**
- Aktualne leczenie inhibitorem SGLT2 lub SGLT1/2
 - Obecność cukrzycy typu 2 i uprzednio stwierdzonej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (zawał serca, dławica piersiowa, udar lub choroba naczyń obwodowych, w tym amputacja w obrębie kończyny dolnej), przy jednoczesnej wartości eGFR >60 ml/min/1,73 m² w momencie skriningu
 - Leczenie ACEi i ARB stosowanymi w skojarzeniu (lub przyjmowanie inhibitora reniny w skojarzeniu z ACEi lub ARB)
 - Przewlekła dializoterapia, funkcjonujący przeszczep nerki lub zaplanowany przeszczep nerki od żywego dawcy
 - Wielotorbielowatość nerek
 - Przebyta lub zaplanowana operacja bariatryczna
 - Kwasica ketonowa w ciągu 5 poprzedzających lat
 - Objawowe niedociśnienie lub skurczowe ciśnienie krwi <90 lub >180 mmHg w momencie skriningu
 - ALT lub AST >3 × GGN w momencie skriningu
 - Nadwrażliwość na empagliflozynę lub inny inhibitor SGLT2
 - Stosowanie jakiegokolwiek dożylnego immunosupresyjnego w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub aktualne leczenie prednizolonem w dawce >45 mg (lub równoważnikiem)[^]
 - Stosowanie jakiegokolwiek produktu eksperymentalnego w ciągu 30 dni poprzedzających wizytę skriningową
 - Znane problemy z przestrzeganiem harmonogramu wizyt w ośrodku lub z przestrzeganiem zaleceń dotyczących przyjmowania przepisanych leków
 - Znany wywiad medyczny mogący ograniczać zdolność pacjenta do stosowania leków w badaniu w przewidzianym okresie trwania badania (np. poważna choroba dróg oddechowych; rozsiew nowotworu złośliwego w czasie ostatnich 4 lat, innego niż nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry; niedawny wywiad nadużywania alkoholu lub substancji psychoaktywnych)
 - Trwająca ciąża, laktacja lub zdolność do zajścia w ciążę, w przypadku niestosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji
 - Cukrzyca typu 1[†]
 - Stwierdzenie podczas wizyty randomizacyjnej (≥1 z poniższych):
 - nieprzestrzegania zaleceń leczenia stosowanego w fazie *run-in*
 - niepodtrzymania zgody na poddanie się randomizacji i obserwacji trwającej przez ≥3 lata
 - uznania pacjenta przez badacza za nienadającego się do randomizacji (np. z uwagi na niestabilizowane leczenie inhibitorem RAS lub obecność wskazań do stosowania empagliflozyny)
 - wystąpienia kwasicy ketonowej, zawału serca, udaru, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, hospitalizacji z powodu zakażenia dróg moczowych lub ostrej niewydolności nerek w fazie *run-in*

[&] źródła danych: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, protokół (wersja 2.0)*;

^{*} subpopulacje z i bez cukrzycy musiały stanowić ≥1/3 próby, a pacjenci z eGFR >45 ml/min/1,73 m² nie mogli stanowić więcej niż ok. 1/3 próby;

[^] wg pierwotnej wersji protokołu z badania wykluczano pacjentów w immunosupresji lub leczonych prednizolonem w dawce >10 mg (lub równoważnikiem); kryterium to zostało zmienione na podane w tabeli powyżej w finalnej wersji protokołu (od 21 maja 2021 r.)

[†] kryterium wykluczenia nieobecne w pierwszej wersji protokołu, dodane w wersji finalnej (od 21 maja 2021 r.)

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W próbie poddanych randomizacji 6609 chorych z PChN średnia wieku wynosiła 63,8 lat, 33,2% włączonych chorych stanowiły kobiety, a 54,0% próby stanowili pacjenci bez cukrzycy. Ponad połowę badanej

grupy (58,4%) stanowili chorzy rasy białej, a 66,0% pacjentów zostało zrekrutowanych w Europie lub Ameryce Północnej (pacjenci z Europy – stanowili 40,1% próby).

Średnia wartość eGFR w badanej próbie chorych wynosiła 37,3 ml/min/1,73 m² [redacted], a pacjenci z eGFR <30 ml/min/1,73 m² – 34,5%. Mediana uACR wynosiła 329 mg/g, u prawie połowy pacjentów (48,3%) wartość tego wskaźnika nie przekraczała 300 mg/g, a pacjenci z normoalbuminurią (uACR <30 mg/g) stanowili około 20% próby.

Pacjenci obciążeni bardzo dużym ryzykiem klinicznych następstw PChN wg KDIGO stanowili 74,7% próby. Cukrzycowa choroba nerek stanowiła podłoże PChN u 31,1%, a choroba nadciśnieniowa lub naczyniowo-nerkowa – u 21,9% włączonych chorych; u 25,3% pacjentów jako przyczynę PChN zidentyfikowano chorobę kłębuszków nerkowych (12,4% chorych zakwalifikowanych do badania miało rozpoznaną nefropatię IgA).

W subpopulacji włączonych do badania pacjentów z cukrzycą (46,0%) zdecydowaną większość stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2 (44,4% próby). U 26,7% włączonych uczestników badania stwierdzono uprzednio chorobę sercowo-naczyniową, a niewydolność serca – u 10,0%. Lek hamujący układ RAS przyjmowało wyjściowo 85,2% pacjentów zakwalifikowanych do badania. Ponadto 66,2% chorych przyjmowało wyjściowo co najmniej jeden lek hipolipemizujący, 42,6% – lek moczopędny, [redacted].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo wyjściową charakterystykę demograficzną i kliniczną próby pacjentów w badaniu EMPA-KIDNEY, z podziałem na grupę leczoną empagliflozyną i grupę kontrolną.

Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu EMPA-KIDNEY; EMPA vs placebo.

Charakterystyka [^]		EMPA-KIDNEY ^{&}	
		EMPA (N = 3304)	placebo (N = 3305)
Charakterystyki demograficzne			
Wiek [lata]	Średnia (SD)	63,9 (13,9)	63,8 (13,9)
	<60	1136 (34,4%*)	1116 (33,8%*)
	≥60 do <70	853 (25,8%*)	867 (26,2%*)
	≥70	1315 (39,8%*)	1322 (40,0%*)
	Płeć żeńska	1097 (33,2%)	1095 (33,1%)
Rasa	Biała	1939 (58,7%)	1920 (58,1%)

Charakterystyka [^]		EMPA-KIDNEY ^{&}		
		EMPA (N = 3304)	placebo (N = 3305)	
Region	Azjatycka	1194 (36,1%)	1199 (36,3%)	
	Czarna	128 (3,9%)	134 (4,1%)	
	Mieszana	14 (0,4%)	7 (0,2%)	
	Inna	29 (0,9%)	45 (1,4%)	
	Europa	1344 (40,7%*)	1304 (39,5%*)	
	Ameryka Północna	844 (25,5%*)	873 (26,4%*)	
	Azja	1116 (33,8%*)	1128 (34,1%*)	
Charakterystyki kliniczne				
Charakterystyki związane z chorobą nerek				
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Średnia (SD)	37,4 (14,5)	37,3 (14,4)	
	<30	1131 (34,2%)	1151 (34,8%)	
	≥30 do <45	1467 (44,4%)	1461 (44,2%)	
	≥45	706 (21,4%)	693 (21,0%)	
uACR [mg/g]	Średnia geometryczna (95% CI)	219 (205; 234)	226 (211; 242)	
	Mediana (IQR)	331 (46; 1061)	327 (54; 1074)	
	<30	665 (20,1%)	663 (20,1%)	
	≥30 do ≤300	927 (28,1%)	937 (28,4%)	
	>300	1712 (51,8%)	1705 (51,6%)	
eGFR [ml/min/1,73 m ²] i uACR [mg/g]	eGFR <45 i uACR <200	1182 (35,8%*)	1203 (36,4%*)	
	eGFR <45 i uACR ≥200	1416 (42,9%*)	1409 (42,6%*)	
	eGFR ≥45	706 (21,4%*)	693 (21,0%*)	
Ryzyko następstw PChN wg KDIGO	Małe, umiarkowanie zwiększone lub duże	839 (25,4%)	833 (25,2%)	
	Bardzo duże	2465 (74,6%)	2472 (74,8%)	
Przyczyna choroby nerek	Cukrzycowa choroba nerek	1032 (31,2%)	1025 (31,0%)	
	Choroba nadciśnieniowa lub naczyniowo-nerkowa	706 (21,4%)	739 (22,4%)	
	Choroba kłębuszków nerkowych	Ogółem	853 (25,8%)	816 (24,7%)
		Nefropatia IgA	817 (12,4%*)	
		Inna	852 (12,9%*)	
	Inna	387 (11,7%)	421 (12,7%)	
Nieznana	326 (9,9%)	304 (9,2%)		

Charakterystyka [^]		EMPA-KIDNEY ^{&}	
		EMPA (N = 3304)	placebo (N = 3305)
Inne pomiary kliniczne i laboratoryjne			
BMI [kg/m ²]	Średnia (SD)	29,7 (6,7)	29,8 (6,8)
	≥30	1340 (40,6%*)	1337 (40,5%*)
Ciśnienie tętnicze krwi, średnia (SD) [mm Hg]	Skurczowe	136,4 (18,1)	136,7 (18,4)
	Rozkurczowe	78,1 (11,7)	78,1 (11,9)
Hemoglobina glikowana [mmol/mol]	Średnia (SD)	45 (13,5)	45 (13,7)
	≥48	977 (29,6%*)	999 (30,2%*)
NT-proBNP, mediana (IQR) [ng/l]		162,0 (70,0; 421,2)	158,5 (67,7; 417,4)
Hematokryt, średnia (SD) [%]		39,1 (5,1)	39,1 (5,1)
Choroby współistniejące / w wywiadzie			
Cukrzyca	Ogółem	1525 (46,2%)	1515 (45,8%)
	Cukrzyca typu 1	34 (1,0%*)	34 (1,0%*)
	Cukrzyca typu 2	1470 (44,5%*)	1466 (44,4%*)
	Inna lub nieznaną	21 (0,6%*)	15 (0,5%*)
Choroba sercowo-naczyniowa		861 (26,1%)	904 (27,4%)
Niewydolność serca		324 (9,8%*)	334 (10,1%*)
Choroba naczyń obwodowych		244 (7,4%*)	226 (6,8%*)
Wyjściowo stosowane leczenie			
Inhibitor RAS		2831 (85,7%)	2797 (84,6%)
Lek moczopędny	Dowolny	1362 (41,2%)	1453 (44,0%)
	Pętłowy	851 (25,8%*)	896 (27,1%*)
	Tiazydowy	547 (16,6%*)	575 (17,4%*)
	Antagonista receptora mineralokortykosteroidowego	229 (6,9%*)	246 (7,4%*)
	Oszczędzający potas lub inny	30 (0,9%*)	8 (0,2%*)
	Beta-bloker	1396 (42,3%*)	1365 (41,3%*)
Leczenie przeciwplytkowe		1105 (33,4%*)	1134 (34,3%*)
Lek przeciwkrzepliwy (inny)		161 (4,9%*)	155 (4,7%*)
Leki stosowane w leczeniu cukrzycy	█	█	█
	Biguanid (np. metformina)	332 (10,0%*)	337 (10,2%*)
	Sulfonylomocznik	310 (9,4%*)	275 (8,3%*)
	Insulina	823 (24,9%*)	840 (25,4%*)
	Inhibitor DPP-4	446 (13,5%*)	436 (13,2%*)
Agonista GLP-1		173 (5,2%*)	164 (5,0%*)

Charakterystyka [^]	EMPA-KIDNEY ^{&}	
	EMPA (N = 3304)	placebo (N = 3305)
Inny lek przeciwcukrzycowy	173 (5,2%*)	141 (4,3%*)
Lek hipolipemizujący	2190 (66,3%)	2188 (66,2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wartości przedstawione w tabeli to n (%), o ile nie podano inaczej;

[&] źródła danych: EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022

Grupy porównywane w badaniu były wyjściowo wysoce zrównoważone pod względem wszystkich analizowanych charakterystyk demograficznych i klinicznych, jak również wyjściowo stosowanych farmakoterapii.

5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna

Kryteria włączenia do badania EMPA-KIDNEY były zbliżone do wskazań wnioskowanego dla leku Jardiance. Szczegółowe porównanie kluczowych kryteriów kwalifikacji do badania i wnioskowanych kryteriów refundacyjnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wiarygodność zewnętrzna badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie – ocena zgodności kluczowych kryteriów włączenia do badania EMPA-KIDNEY z wnioskowanymi kryteriami refundacji; EMPA vs placebo.

Kryterium	RCT EMPA-KIDNEY	Populacja odpowiadająca kryteriom wnioskowanego wskazania	Zgodność [^]
Rozpoznanie	PChN z ryzykiem progresji	PChN	+++ ¹
GFR [ml/min/1,73 m ²]	(1) eGFR (CKD-EPI): od 20 do <45, lub uACR/uPCR: nie określono	(1) eGFR: od 20 do <45, uACR/uPCR: nie określono	+ ²
Albuminuria lub białkomocz [mg/g]	(2) eGFR (CKD-EPI): od 45 do <90, uACR: ≥200 (lub uPCR ≥300)	(2) eGFR: od 45 do <90, albuminuria lub białkomocz	
Leczenie dotychczas stosowane lub skojarzone	ACEi lub ARB w monoterapii, w stabilnej, maksymalnej tolerowanej dawce, lub nietolerancja/leczenie niewskazane	ACEi/ARB ≥4 tyg. lub przeciwwskazane	++ ³

[^] „-” – kryteria niezgodne; „+” – niepełna zgodność; „++” – duża zgodność; „+++” – pełna zgodność;

¹ ryzyko progresji PChN jest określone kryteriami dotyczącymi wartości eGFR oraz albuminurii lub białkomoczu (KDIGO 2012); przyjęte kryteria wskazują na pacjentów z umiarkowanym zwiększonym, dużym lub bardzo dużym ryzykiem progresji choroby nerek we wnioskowanej populacji – tak samo, jak w populacji badania EMPA-KIDNEY;

² zarówno populacja badania, jak i populacja wnioskowana obejmują pacjentów z eGFR od 20 do <45 ml/min/1,73 m², zarówno ze zwiększoną albuminurią, jak i normoalbuminurią, natomiast subpopulacja chorych z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² jest nieco szersza w populacji wnioskowanej (do stwierdzenia białkomoczu wystarczające jest stwierdzenie śladu białka w teście paskowym, co odpowiada wskaźnikowi uPCR ≥150 mg/g i uACR ≥30 mg/g) niż w populacji badania (uACR ≥200 mg/g lub uPCR ≥300 mg/g);

³ w badaniu EMPA-KIDNEY stabilność standardowego leczenia była poddawana weryfikacji w toku trwającej od 8 do 12 tygodni fazy wstępnej (ang. *run-in*), poprzedzającej randomizację i rozpoczęcie leczenia empagliflozyną, zatem można przyjąć, że większość pacjentów włączonych do fazy randomizowanej stosowała ACEi lub ARB przez określony we wniosku o refundację okres co najmniej 4 tygodni; we wniosku o refundację nie zawarto wprost możliwości włączenia pacjentów nietolerujących ACEi/ARB, jednak należy uznać, że chorych nietolerujących takiej terapii można uwzględnić wśród pacjentów z przeciwwskazaniami do jej stosowania

Porównanie kryteriów kwalifikacji do badania EMPA-KIDNEY z wnioskowanymi kryteriami uprawniającymi do refundacji leku Jardiance w leczeniu PChN przedstawiono również (w przybliżeniu) graficznie, na siatce kategorii ryzyka następstw klinicznych PChN wg KDIGO.

Rycina 1. Wiarygodność zewnętrzna badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie – przybliżony zakres populacji wnioskowanej, w porównaniu do populacji badania EMPA-KIDNEY na siatce kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO; EMPA vs placebo.

				Kategorie stałej albuminurii (iloraz stężeń albuminy do kreatyniny)			
				A1	A2	A3	
				Przedziałowa do nieznacznie zwiększonej	Umiarkowanie zwiększona	Znacznie zwiększona	
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol	
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²)	G1	Prawidłowe lub zwiększone	≥ 90				
	G2	Nieznacznie zmniejszone	60–89				
	G3a	Nieznacznie do umiarkowanie zmniejszonego	45–59				
	G3b	Umiarkowanie do znacznie zmniejszonego	30–44	EMPA-KIDNEY	POPULACJA WNISKOWANA		
	G4	Znacznie zmniejszone	15–29				
	G5	Niewydolność nerek	< 15				
				Ryzyko małe (jeśli nie występuje żadna inna nieprawidłowość, nie ma PChN)	Ryzyko umiarkowanie zwiększone	Ryzyko duże	Ryzyko bardzo duże

Zarówno populacja badania EMPA-KIDNEY, jak i populacja wnioskowana, obejmują pacjentów z PChN i umiarkowanie zwiększonym, dużym lub bardzo dużym ryzykiem progresji choroby nerek, określonym wielkością ubytku eGFR i nasileniem albuminurii (KDIGO 2012).

Populacja badania, jak i populacja wnioskowana obejmują pacjentów z eGFR od 20 do <45 ml/min/1,73 m², zarówno ze zwiększoną albuminurią, jak i normoalbuminurią, natomiast subpopulacja chorych z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² jest nieco szersza w populacji wnioskowanej (do stwierdzenia białkomoczu wystarczające jest stwierdzenie śladu białka w teście paskowym, co odpowiada wskaźnikowi uPCR ≥150 mg/g i uACR ≥30 mg/g) niż w populacji badania (uACR ≥200 mg/g lub uPCR ≥300 mg/g). Można zauważyć, że podgrupa pacjentów spełniających kryteria wnioskowanego wskazania nie-reprezentowana w badaniu EMPA-KIDNEY, tj. chorzy z eGFR w zakresie od 45 do poniżej 90 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminurią¹ (uACR od 30 do <200 mg/g), charakteryzuje się umiarkowanie zwiększonym lub

¹ Aktualnie nie zaleca się stosowania określeń „mikroalbuminuria” i „makroalbuminuria”, odpowiadających odpowiednio wartościom uACR ≥30 do ≤300 mg/g i uACR >300 mg/g (obecnie stosowane są terminy, odpowiednio, albuminuria „umiarkowanie zwiększona” i „znacznie zwiększona”; por. APD Jardiance 2023); dla zachowania przejrzystości przeprowadzonej ekstrakcji danych w analizie własnej zachowano jednak historyczną terminologię odpowiadającą określeniom zastosowanym w publikacjach źródłowych.

dużym ryzykiem progresji choroby nerek wg KDIGO. Inne podgrupy o tak określonym ryzyku progresji były częściowo kwalifikowane do badania, omawiana subpopulacja nie stanowi zatem podgrupy o rokowaniu znacząco odmiennym od chorych uwzględnionych w badaniu EMPA-KIDNEY. Opisane, nieznaczne poszerzenie wnioskowanej populacji poza populację badania wynika z ograniczeń możliwości ilościowego oznaczenia albuminurii w rzeczywistej praktyce klinicznej, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Jak wskazują opublikowane opinie polskich ekspertów klinicznych, warunkiem rzeczywistego udostępnienia inhibitorów SGLT2 u pacjentów z PChN jest dopuszczenie możliwości stosowania tych leków na podstawie dodatniego wyniku jakościowego oznaczenia białkomoczu testem paskowym, zgodnie z zaleceniami KDIGO (*Adamczak 2023, Hryszko 2023, Krajewska 2023, Naumnik 2023*).

Zgodnie z przedmiotowym wnioskiem, do refundacji empagliflozyny byłiby uprawnieni pacjenci, u których standardowe leczenie lekiem z grupy ACEi lub ARB było już stosowane od co najmniej 4 tygodni oraz chorzy z przeciwwskazaniami do takiego leczenia. W badaniu EMPA-KIDNEY stabilność standardowego leczenia była poddawana weryfikacji w toku trwającej od 8 do 12 tygodni fazy wstępnej (ang. *run-in*), poprzedzającej randomizację i rozpoczęcie leczenia empagliflozyną, zatem można przyjąć, że większość pacjentów włączonych do fazy randomizowanej stosowała ACEi lub ARB przez określony we wniosku o refundację okres co najmniej 4 tygodni lub udokumentowano przyczynę niestosowania leczenia standardowego (tj. nietolerancję lub brak wskazań). We wniosku o refundację, w przeciwieństwie do protokołu badania EMPA-KIDNEY, nie zawarto wprost możliwości leczenia empagliflozyną pacjentów nietolerujących ACEi/ARB, jednak wspomnianą grupę chorych można zaliczyć do pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania ACEi/ARB.

Do badania EMPA-KIDNEY nie włączano pacjentów, u których występowały wskazania do zastosowania inhibitorów SGLT2 lub SGLT1/2 już zarejestrowane, inne niż PChN. Dzięki temu populacja badania w największym stopniu reprezentuje pacjentów, którzy będą stosować empagliflozynę we wskazaniu aktualnie wnioskowanym (tj. z powodu rozpoznania PChN, a nie cukrzycy typu 2 lub niewydolności serca).

W trakcie trwania badania z protokołu usunięto możliwość kwalifikacji pacjentów z cukrzycą typu 1. Jest to zgodne z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Jardiance, w której zaznaczono, że leku tego, z uwagi na częste występowanie kwasicy ketonowej, nie należy stosować u pacjentów z tym rozpoznaniem (*ChPL Jardiance 2023*).

Ponadto z badania EMPA-KIDNEY wykluczano kategorie chorych standardowo niekwalifikowanych do prób klinicznych: z ciężkimi schorzeniami (niezwiązanymi z chorobą nerek) o krótkim oczekiwanym przeżyciu, kobiety w ciąży lub karmiące piersią, osoby niezdolne do przestrzegania zaleceń stosowania leku

i innych procedur badania. Tego typu kryteria stanowią ograniczenie wiarygodności zewnętrznej wiążącości badań z randomizacją.

W badaniu EMPA-KIDNEY pacjenci z cukrzycą stanowili 46% badanej próby, co odpowiada rozpowszechnieniu tej choroby w rzeczywistej populacji chorych z PChN, szacowanemu na 30-50% (Stompór 2019). Pacjenci rasy białej stanowili ok. 60% próby, co jest odsetkiem niższym niż oczekiwany w polskiej populacji pacjentów. Ocena wpływu rasy na skuteczność ocenianego leczenia była jednak możliwa na podstawie analizy w podgrupach.

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

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

Niezależnie od przypisanej grupy, leczenie standardowe w badaniu EMPA-KIDNEY stanowiła monoterapia lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. pojedynczym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB). Pacjenci kwalifikowani do badania musieli być leczeni ACEi lub ARB w odpowiedniej dawce; możliwe było także włączenie do badania pacjentów nietolerujących leczenia ACEi/ARB, lub u których wspomniane leczenie nie jest wskazane (np. z uwagi na inne jednocześnie stosowane leki lub choroby współistniejące, czy też znikomy białkomocz), pod warunkiem udokumentowania przyczyny niestosowania takiego leczenia. Stabilność standardowego leczenia była poddawana weryfikacji w toku trwającej od 8 do 12 tygodni fazy wstępnej (ang. *run-in*), poprzedzającej randomizację i rozpoczęcie leczenia empagliflozyną. Pacjenci, w przypadku których konieczność rozpoczęcia leczenia inhibitorem RAS stwierdzono w trakcie rekrutacji do badania byli wykluczani, ale mieli możliwość poddania się ponownemu skriningowi w późniejszym terminie – po stabilizacji leczenia we właściwej dawce.

W pozostałym zakresie opieka medyczna nad pacjentami uczestniczącymi w badaniu była prowadzona przez miejscowych lekarzy, których proszono o zapewnienie właściwej, zindywidualizowanej opieki. Opieka ta miała obejmować postępowanie mające na celu zmniejszanie ryzyka progresji choroby nerek, choroby sercowo-naczyniowej oraz innych schorzeń częstych u pacjentów z PChN (takich jak zespół

zaburzeń mineralnych i kostnych, niedokrwistość nerkopochodna i kwasica metaboliczna), poprzez modyfikację czynników ryzyka poddających się leczeniu, w tym kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą, kontrolę ciśnienia tętniczego krwi i leczenie dyslipidemii. Zalecano, aby opisana opieka była świadczona zgodnie z uznawanymi w danym regionie – miejscowymi, krajowymi lub międzynarodowymi wytycznymi.

Jak pokazano w analizie charakterystyki wyjściowej badanej próby (rozdz. 5.2.2), niezależnie od przypisanej grupy pacjenci włączeni do badania EMPA-KIDNEY stosowali standardową farmakoterapię, zalecaną u chorych z PChN, w postaci leku z grupy ACEi lub ARB w monoterapii (85,2%) albo leki te nie były u nich stosowane z uwagi na brak wskazań do ich stosowania lub nietolerancję. Pacjenci włączeni do badania często przyjmowali także leczenie hipolipemizujące (66,2%) i leki moczopędne (42,6%), beta-bloker (41,8%) oraz leki przeciwplatekcyjne lub antykoagulanty (38,7%). Wśród leków przeciwcukrzycowych najczęściej stosowana była insulina (25,2%), inhibitory DPP-4 (13,3%) i biguanidy (10,1%).

W tabeli poniżej przedstawiono przebieg badania EMPA-KIDNEY, z uwzględnieniem charakterystyki badanego leczenia.

Tabela 17. Przebieg badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie, z uwzględnieniem stosowanych interwencji (badanie EMPA-KIDNEY); EMPA vs placebo.

Faza badania	Czas trwania	EMPA-KIDNEY ^{&}	
		EMPA	placebo
Wizyta kwalifikacyjna	–		
Faza wstępna*	8–12 tygodni	Leczenie standardowe + placebo imitujące empagliflozynę (1 tabletkę dziennie, doustnie)	
Wizyta randomizacyjna	–		
Faza leczenia w grupach zgodnych z wynikami randomizacji	Zróżnicowany – od dnia randomizacji do zakończenia badania [†] . Wizyty kontrolne w 2. i 6. miesiącu, a następnie co 6 miesięcy.	Leczenie standardowe + empagliflozyna 10 mg (1 tabletkę dziennie, doustnie)	Leczenie standardowe + placebo imitujące empagliflozynę (1 tabletkę dziennie, doustnie)

[&] źródła danych: EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, protokół (wersja 2.0);

* głównym celem pojedynczo zaślepionej (pacjent) fazy wstępnej była identyfikacja pacjentów, którzy nie będą zdolni do przestrzegania protokołu badania w randomizowanej fazie leczenia, biorąc pod uwagę planowany, długi czas leczenia i obserwacji, jak również ocena stosowanego u pacjenta leczenia standardowego inhibitorem RAS (czy jest prowadzone w odpowiedniej dawce lub czy pacjent wymaga rozpoczęcia takiego leczenia) oraz ewentualnych wskazań zarejestrowanych do stosowania empagliflozyny (kryterium wykluczające);

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

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje o [REDACTED] i okresie obserwacji w badaniu EMPA-KIDNEY.

Tabela 18. Czas [REDACTED] i obserwacji w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie (badanie EMPA-KIDNEY); EMPA vs placebo.

Badanie	Grupa	[REDACTED]		Okres obserwacji	
		[REDACTED]	[REDACTED]	Mediana (IQR) [mies.]	Czas całkowity [P-Y]
EMPA-KIDNEY ^{&}	EMPA (N = 3304)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	placebo (N = 3305)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[&] źródła danych: EMPA-KIDNEY CTR 2022

[REDACTED],
[REDACTED].
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Mediana okresu obserwacji wynosiła w obu grupach 2 lata, [REDACTED]

[REDACTED] (EMPA-KIDNEY CTR 2022).

5.4 Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania EMPA-KIDNEY był złożony punkt końcowy, analizowany jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia: progresja choroby nerek – zdefiniowana jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwałe spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m², trwałe spadek eGFR o $\geq 40\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych – lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W badaniu oceniono ponadto inne punkty końcowe istotne klinicznie: śmiertelność całkowitą (czas do zgonu bez względu na przyczynę) i według przyczyn (w tym zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z powodu niewydolności serca i zgon przyczyn nerkowych), hospitalizacje, poszczególne zdarzenia progresji choroby nerek (w tym: schyłkowa niewydolność nerek), poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, wystąpienie cukrzycy i dny moczanowej [REDACTED]. Ocenie poddano także parametry

laboratoryjne stosowane w ocenie stanu i rokowania pacjentów z PChN, w tym zmiany wartości eGFR i nasilenia albuminurii (uACR).

Wszystkie zgony, jak również zdarzenia pierwotnie zgłoszone jako hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zawał serca, udar, uszkodzenie wątroby, kwasica ketonowa, amputacja w obrębie kończyny dolnej oraz ostre uszkodzenie nerek podlegały potwierdzeniu (ang. *adjudication*) przez niezależną komisję. Tego typu weryfikacja nie była wymagana w odniesieniu do innych zdarzeń (np. hospitalizacji) ani wyników opartych na pomiarach laboratoryjnych.

Zestawienie punktów końcowych ekstrahowanych zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia do analizy własnej z publikacji lub niepublikowanych źródeł, dostępnych dla badania EMPA-KIDNEY, zawarto w tabeli poniżej. Pełny wykaz punktów końcowych, których ocenę zaplanowano w badaniu EMPA-KIDNEY zgodnie z protokołem i planem statystycznym badania, jest dostępny w tabeli z charakterystyką badania (w załączniku).

Tabela 19. Punkty końcowe skuteczności ekstrahowane do analizy własnej z badania EMPA-KIDNEY.

EMPA-KIDNEY ^{&}	
Punkt końcowy	Sposób analizy
Zdarzenia kliniczne	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Progresa choroby nerek (schyłkowa niewydolność nerek [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki] lub trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub trwały spadek eGFR o ≥40% lub zgon z przyczyn nerkowych) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych*; określenie „trwały” (ang. <i>sustained</i>) rozumiano jako: uzyskany w dwóch kolejnych pomiarach podczas zaplanowanych wizyt w okresie obserwacji (w odstępie ≥30 dni) lub podczas ostatniej zaplanowanej wizyty lub ostatniej wizyty poprzedzającej zgon (lub wycofanie zgody na udział w badaniu); dializoterapię uznawano za „przewlekłą” w przypadku jej trwania przez ≥90 dni. ▪ Składowe złożonego punktu końcowego progresa choroby nerek: <ul style="list-style-type: none"> – schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii [≥90 dni] lub przeszczep nerki) lub trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub zgon z przyczyn nerkowych[£] – schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki)[£] – trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m^{2£} – trwały spadek eGFR o ≥40% (od momentu randomizacji)[£] ▪ Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych[†] ▪ Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza) ▪ Zgon, bez względu na przyczynę[†] ▪ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych[‡] ▪ Zgony wg przyczyn[£] ▪ Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych[‡] ▪ Progresa choroby nerek[‡] ▪ Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon, bez względu na przyczynę[£] ▪ Progresa choroby nerek lub zgon, bez względu na przyczynę[£] 	<p>Analiza czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia w modelu Cox’a. Parametr efektywności: HR (95% CI)</p>

EMPA-KIDNEY[&]

- Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE; ang. *MAjor Cardiovascular Event*), zdefiniowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca [dalej: 4P-MACE; ang. *4-point MACE*][£]
- Nowe rozpoznanie cukrzycy (zdefiniowane jako rozpoznanie kliniczne, rozpoczęcie leczenia hipoglikemizującego lub stężenie HbA1c ≥ 48 mmol/mol – wg co najmniej pojedynczego pomiaru w laboratorium centralnym) w podgrupie pacjentów wolnych od cukrzycy w momencie randomizacji; ogółem oraz odrębnie u chorych z wyjściową normoglikemią (stężenie HbA1c < 39 mmol/mol) oraz ze stanem przedcukrzycowym (stężenie HbA1c od ≥ 39 do < 48 mmol/mol)[£]
- Dna moczanowa (zgłoszona przez pacjenta)[£]

Analiza czasu do wystąpienia zdarzenia w modelu *joint frailty*.

Parametr efektywności: HR (95% CI)

- Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne)[†]

Zastępcze punkty końcowe

- Roczny spadek wartości eGFR, odrębnie dla dwóch przedziałów czasowych[£]:
 - od wartości wyjściowej do końcowej wizyty w okresie obserwacji (*total slope*)
 - od ukończenia 2. miesiąca w leczeniu/obserwacji do końcowej wizyty w okresie obserwacji (*chronic slope/long-term slope*)
- Średnia wartość uACR (średnia ważona obliczona dla wszystkich punktów czasowych obserwacji po randomizacji; mocznik pobrany w dniu wizyty randomizacyjnej oraz po 2 mies., po 18 mies. i na wizycie końcowej)
- Średnie stężenie HbA1c, ogółem i odrębnie w podgrupach z/bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy (średnia ważona obliczona dla wszystkich punktów czasowych obserwacji po randomizacji; krew pobrana w dniu wizyty randomizacyjnej oraz po 2 mies., po 18 mies. i na wizycie końcowej)

Analiza wyników ciągłych w modelach pomiarów powtarzanych.
Parametr efektywności: MD (95% CI)

Punkty końcowe oceniane z perspektywy na pacjenta

[&] źródła danych: *Herrington 2023*, protokół (wersja 2.0), plan analizy statystycznej (wersja 1.1);

^{*} pierwszorzędowy punkt końcowy badania EMPA-KIDNEY;

[†] kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania EMPA-KIDNEY;

[‡] inny drugorzędowy punkt końcowy badania EMPA-KIDNEY;

[£] trzeciorzędowy punkt końcowy badania EMPA-KIDNEY;

Wszystkie analizy, o ile nie zaznaczono inaczej, przeprowadzono zgodnie z regułą ITT, w okresie obserwacji o medianie 2 lat.

Czas wolny od zdarzenia w analizach typu czas-do-zdarzenia był obliczany jako czas od dnia randomizacji do dnia wystąpienia pierwszego ocenianego zdarzenia lub daty ucięcia obserwacji pacjenta, u którego nie wystąpiło oceniane zdarzenie. Analizy typu czas-do-zdarzenia, wykonane przez autorów badania w przypadku większości ocenianych wyników skuteczności, przeprowadzono w modelu

proporcjonalnych hazardów Cox'a, z wyjątkiem analizy hospitalizacji, uwzględniającej pierwsze i kolejne zdarzenia hospitalizacji, w której wykorzystano model *joint frailty*. W obu wymienionych modelach zastosowano korektę wyjściowych różnic pomiędzy grupami EMPA i kontrolną w odniesieniu do wieku, płci, wywiadu cukrzycy, eGFR, uACR i regionu geograficznego. Wynikami opisanych analiz były wartości HR z 95% CI – ekstrahowane do przeglądu własnego. Autorzy badania nie szacowali wartości HR w przypadku wystąpienia zbyt małej liczby zdarzeń ($n < 10$) – w takich sytuacjach oraz w przypadku innych punktów końcowych, dla których autorzy badania nie oszacowali granic 95% CI wokół oszacowania wielkości efektu, przeprowadzono obliczenia własne parametrów RR i RD (zgodnie z zasadami opisanymi w rozdz. 2.5 *Analiza statystyczna*).

W analizie rocznej zmiany wartości eGFR autorzy badania zastosowali model *shared-parameter* oraz modele mieszane dla pomiarów powtarzanych (MMRM; ang. *Mixed Model Repeated Measures*), z korektą wyjściowych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wieku, płci, wywiadu cukrzycy, uACR i regionu. Modele MMRM wykorzystywano także w analizie innych zmiennych ciągłych (zmian wartości laboratoryjnych lub fizykalnych względem wartości wyjściowych). Wynikiem była wartość MD z 95% CI, ekstrahowana do przeglądu własnego lub wartość MD z SE – w takich sytuacjach przeprowadzono oszacowania własne, w celu wyznaczenia granic 95% CI wokół różnicy zmian (zgodnie z zasadami opisanymi w rozdz. 2.5 *Analiza statystyczna*).

Dalsze szczegóły dotyczące metodyki analiz statystycznych przeprowadzonych w badaniach EMPA-KIDNEY przedstawiono w tabeli z charakterystyką badania (załącznik).

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

5.4.1 Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo naczyniowych – pierwszorzędowy punkt końcowy

5.4.1.1 Analiza w populacji ITT

Ocena wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych była głównym celem badania EMPA-KIDNEY (pierwszorzędowy punkt końcowy). Wyniki oceny I-rzędowego, złożonego punktu końcowego oraz jego składowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Progresa choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Złożony punkt końcowy					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
Progresa choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	432 (13,1%)	6,85	558 (16,9%)	8,96	0,72 (0,64; 0,82) p < 0,001
Składowe złożonego punktu końcowego					
Progresa choroby nerek	384 (11,6%)	6,09	504 (15,2%)	8,09	0,71 (0,62; 0,81)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	59 (1,8%)	0,91	69 (2,1%)	1,06	0,84 (0,60; 1,19)

W badaniu EMPA-KIDNEY, w okresie obserwacji o medianie 2 lat, leczenie empagliflozyną dodane do leczenia standardowego związane było z istotnym statystycznie ($p < 0,001$) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego tego badania, tj. progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, o 28% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 13,1% vs 16,9%; HR = 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82).

Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do obu składowych opisanego, złożonego I-rzędowego punktu końcowego – zmniejszenie częstości w grupie EMPA, w porównaniu do grupy placebo obserwowano zarówno w zakresie progresji choroby nerek, jak i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Niemniej korzystny wpływ leczenia empagliflozyną był silniej zaznaczony w odniesieniu do redukcji ryzyka progresji choroby nerek – redukcja ryzyka istotna statystycznie, o 29% względem grupy kontrolnej; 11,6% vs 15,2%; HR = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,81). Redukcja ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 16%) w grupie EMPA vs placebo nie była statystycznie istotna; 1,8% vs 2,1%; HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,19), przy czym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpiło znacznie mniej niż zdarzeń progresji choroby nerek, co ograniczyło moc statystycznej weryfikacji istotności tej różnicy.

Tabela 21.

[Redacted Table Content]

5.4.1.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (I-rzędowy punkt końcowy) w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości eGFR i uACR, predefiniowanych w protokole badania, [Redacted]. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie EMPA-KIDNEY zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania i brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 22. Progresa choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Populacja	EMPA, n/N (%)	placebo, n/N (%)	HR (95% CI)	
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	432/3304 (13,1%)	558/3305 (16,9%)	0,72 (0,64; 0,82)	
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²]				
Analiza zaplanowana	<30	247/1131 (21,8%)	317/1151 (27,5%)	0,73 (0,62; 0,86)
	≥30 do <45	140/1467 (9,5%)	175/1461 (12,0%)	0,78 (0,62; 0,97)
	≥45	45/706 (6,4%)	66/693 (9,5%)	0,64 (0,44; 0,93)
Wartość uACR [mg/g]				
Analiza zaplanowana	<30	42/665 (6,3%)	42/663 (6,3%)	1,01 (0,66; 1,55)
	≥30 do ≤300	67/927 (7,2%)	78/937 (8,3%)	0,91 (0,65; 1,26)
	>300	323/1712 (18,9%)	438/1705 (25,7%)	0,67 (0,58; 0,78)

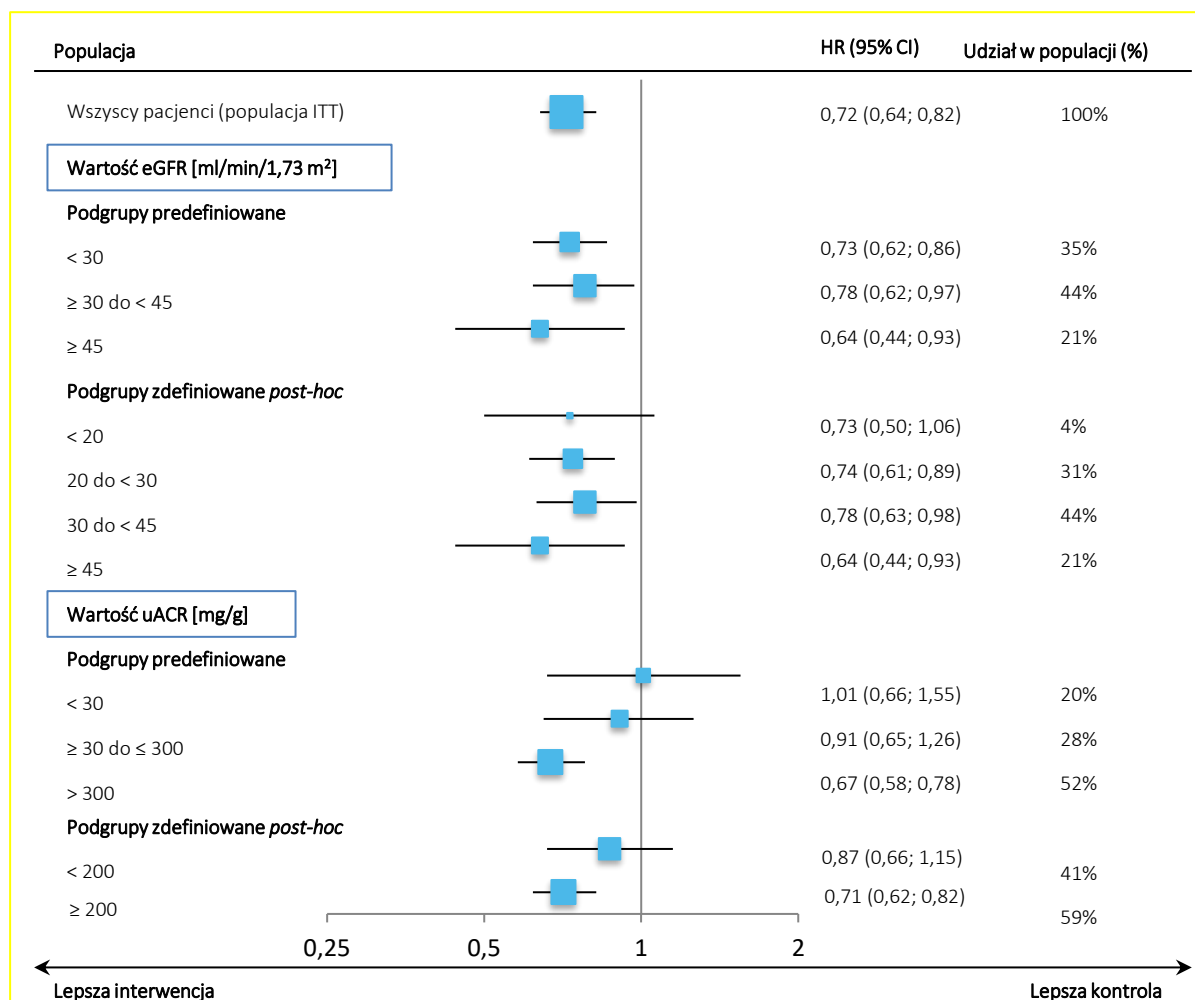
Korzystny efekt dodania empagliflozyny do leczenia standardowego, w postaci redukcji ryzyka progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych był spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych na podstawie wielkości wyjściowego ubytku eGFR. Korzyść z ocenianego leczenia była widoczna zarówno u pacjentów z nieznacznym do umiarkowanego (≥ 45 ml/min/1,73 m²; HR = 0,64), umiarkowanym do znacznego (≥ 30 do <45 ml/min/1,73 m²; HR = 0,78), jak i znacznym (<30 ml/min/1,73 m²; HR = 0,73) zmniejszeniem eGFR.

Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej wartości wskaźnika uACR wskazywała na możliwość uzyskiwania większej korzyści z leczenia empagliflozyną wśród chorych z bardziej nasiloną albuminurią: największą korzyść (HR = 0,67) obserwowano u chorych z uACR >300 mg/g, mniejszą (HR = 0,91) – w podgrupie z uACR w zakresie 30–300 mg/g, natomiast w podgrupie z uACR <30 mg/g

wartość HR wskazywała na brak efektu (HR = 1,01). Jednocześnie w podgrupie z najmniej nasiloną albuminurią (uACR <30 mg/g) wystąpiła najmniejsza liczba ocenianych zdarzeń, co utrudnia miarodajną ocenę wpływu empagliflozyny na analizowany punkt końcowy w tej podgrupie.

Wyniki analizy I-rzędowego punktu końcowego w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR zaprezentowano także na wykresie poniżej.

Wykres 3. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



5.4.1.3 Analiza w pozostałych podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (I-rzędowy punkt końcowy) w pozostałych podgrupach predefiniowanych w protokole badania. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie EMPA-KIDNEY zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania i brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 23. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w pozostałych podgrupach; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Populacja	EMPA, n/N (%)	placebo, n/N (%)	HR (95% CI)
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	432/3304 (13,1%)	558/3305 (16,9%)	0,72 (0,64; 0,82)
Wcześniejsze/współistniejące choroby			
Cukrzyca			
Tak	218/1525 (14,3%)	306/1515 (20,2%)	0,64 (0,54; 0,77)
Nie	214/1779 (12,0%)	252/1790 (14,1%)	0,82 (0,68; 0,99)
Choroba sercowo-naczyniowa			
Tak	122/861 (14,2%)	170/904 (18,8%)	0,73 (0,58; 0,92)
Nie	310/2443 (12,7%)	388/2401 (16,2%)	0,73 (0,63; 0,85)
Niewydolność serca			
Tak	50/324 (15,4%)	50/334 (15,0%)	1,00 (0,67; 1,47)
Nie	382/2979 (12,8%)	508/2970 (17,1%)	0,70 (0,61; 0,80)
Choroba naczyń obwodowych			
Tak	41/244 (16,8%)	46/226 (20,4%)	0,77 (0,51; 1,18)
Nie	391/3060 (12,8%)	512/3079 (16,6%)	0,72 (0,63; 0,82)
Przyczyna choroby nerek			
Cukrzycowa choroba nerek	161/1032 (15,6%)	223/1025 (21,8%)	0,65 (0,53; 0,80)
Choroba nadciśnieniowa lub naczyniowo-nerkowa	82/706 (11,6%)	96/739 (13,0%)	0,82 (0,61; 1,11)
Choroba kłębuszków nerkowych	117/853 (13,7%)	142/816 (17,4%)	0,77 (0,60; 0,98)
Inna/nieznana	72/713 (10,1%)	97/725 (13,4%)	0,73 (0,54; 1,00)
Charakterystyki pacjentów			
Wiek [lata]			
<60	176/1136 (15,5%)	222/1116 (19,9%)	0,72 (0,59; 0,88)
≥60 do <70	120/853 (14,1%)	142/867 (16,4%)	0,81 (0,64; 1,04)

Populacja	EMPA, n/N (%)	placebo, n/N (%)	HR (95% CI)
≥70	136/1315 (10,3%)	194/1322 (14,7%)	0,65 (0,52; 0,81)
Płeć			
Mężczyźni	307/2207 (13,9%)	394/2210 (17,8%)	0,75 (0,65; 0,87)
Kobiety	125/1097 (11,4%)	164/1095 (15,0%)	0,66 (0,52; 0,83)
Region			
Europa	188/1344 (14,0%)	190/1304 (14,6%)	0,88 (0,72; 1,08)
Ameryka Północna	87/844 (10,3%)	133/873 (15,2%)	0,67 (0,51; 0,87)
Chiny i Malezja	124/812 (15,3%)	171/820 (20,9%)	0,67 (0,53; 0,85)
Japonia	33/304 (10,9%)	64/308 (20,8%)	0,50 (0,33; 0,76)
Skurczowe ciśnienie krwi			
<130	127/1190 (10,7%)	145/1208 (12,0%)	0,85 (0,67; 1,08)
≥130 do <145	147/1126 (13,1%)	177/1063 (16,7%)	0,70 (0,56; 0,87)
≥145	158/988 (16,0%)	236/1034 (22,8%)	0,68 (0,56; 0,83)
Rozkurczowe ciśnienie krwi			
<75	162/1294 (12,5%)	197/1286 (15,3%)	0,72 (0,58; 0,89)
≥75 do <85	134/1019 (13,2%)	172/1033 (16,7%)	0,78 (0,62; 0,98)
≥85	136/991 (13,7%)	189/986 (19,2%)	0,68 (0,55; 0,85)
BMI [kg/m²]			
<25	122/798 (15,3%)	148/821 (18,0%)	0,70 (0,55; 0,89)
≥25 do <30	145/1166 (12,4%)	173/1147 (15,1%)	0,78 (0,63; 0,98)
≥30	165/1340 (12,3%)	237/1337 (17,7%)	0,68 (0,56; 0,83)
Wartości parametrów laboratoryjnych w momencie randomizacji			
HbA1c [mmol/mol]			
<39	183/1329 (13,8%)	229/1353 (16,9%)	0,77 (0,63; 0,94)
≥39 od <48	114/998 (11,4%)	134/953 (14,1%)	0,75 (0,58; 0,96)
≥48	135/977 (13,8%)	195/999 (19,5%)	0,65 (0,52; 0,81)
NT-proBNP [ng/l]			
<110	95/1245 (7,6%)	129/1265 (10,2%)	0,76 (0,58; 0,99)
≥110 do <330	132/1063 (12,4%)	170/1060 (16,0%)	0,72 (0,57; 0,90)
≥330	205/996 (20,6%)	259/980 (26,4%)	0,67 (0,56; 0,81)

Populacja	EMPA, n/N (%)	placebo, n/N (%)	HR (95% CI)
Hematokryt [%]			
<37	209/907 (23,0%)	245/911 (26,9%)	0,70 (0,58; 0,84)
≥37 do <41	151/1270 (11,9%)	203/1270 (16,0%)	0,73 (0,59; 0,90)
≥41	72/1127 (6,4%)	110/1124 (9,8%)	0,67 (0,50; 0,91)
Ryzyko progresji PChN			
Kategoria ryzyka wg KDIGO – ryzyko następstw klinicznych choroby nerek			
Niskie, umiarkowane lub wysokie	44/839 (5,2%)	41/833 (4,9%)	1,13 (0,74; 1,72)
Bardzo wysokie	388/2465 (15,7%)	517/2472 (20,9%)	0,69 (0,61; 0,79)
Leki stosowane w momencie randomizacji			
Inhibitor RAS			
Tak	351/2831 (12,4%)	460/2797 (16,4%)	0,71 (0,62; 0,82)
Nie	81/473 (17,1%)	98/508 (19,3%)	0,79 (0,59; 1,06)
Beta-bloker			
Tak	204/1396 (14,6%)	254/1365 (18,6%)	0,73 (0,61; 0,88)
Nie	228/1908 (11,9%)	304/1940 (15,7%)	0,72 (0,60; 0,85)
Lek moczopędny			
Tak	199/1362 (14,6%)	265/1453 (18,2%)	0,72 (0,60; 0,87)
Nie	233/1942 (12,0%)	293/1852 (15,8%)	0,73 (0,61; 0,87)

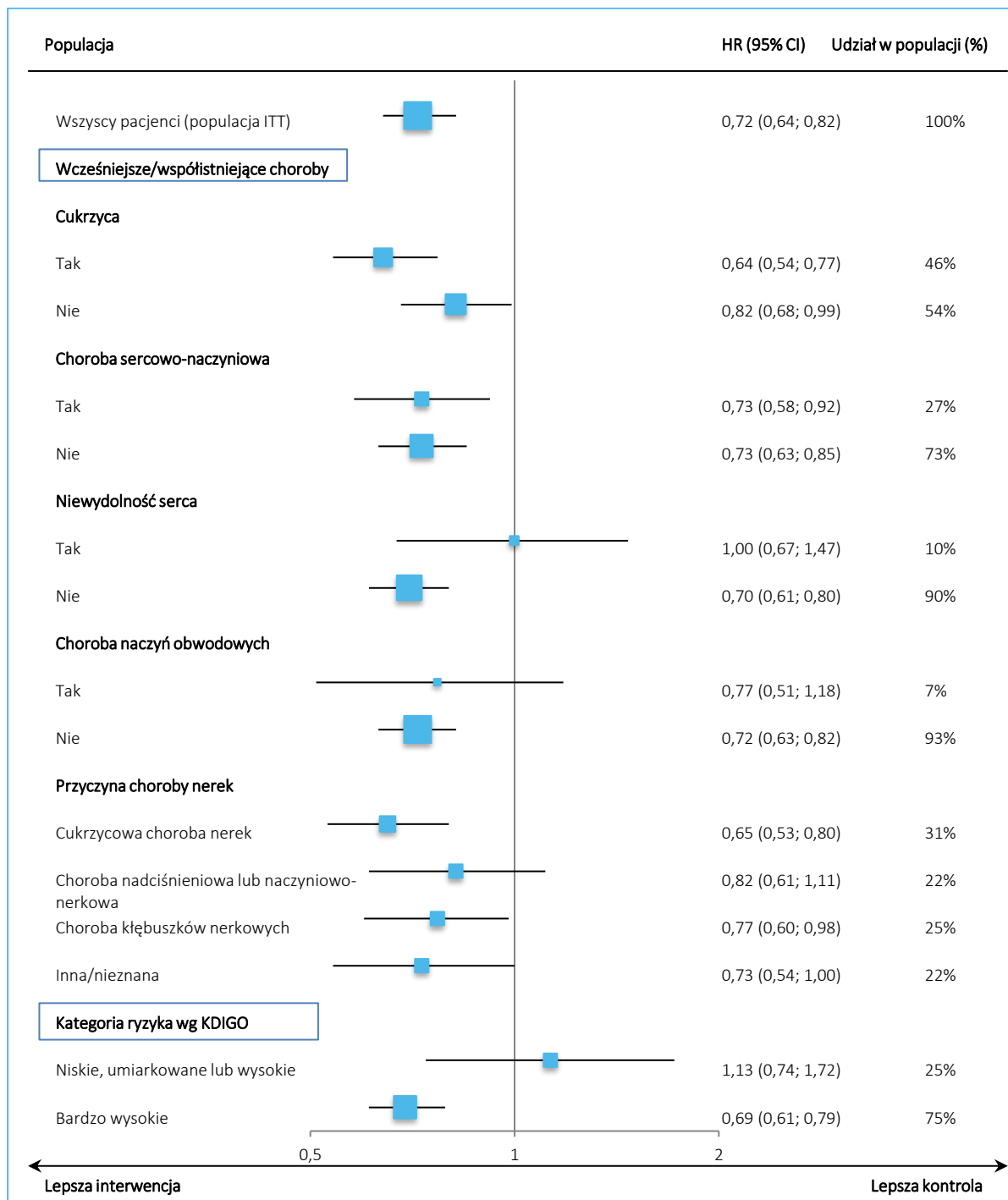
^

Korzystny efekt dodania empagliflozyny do leczenia standardowego, w postaci redukcji ryzyka progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z, jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, jak również bez względu na wiek, płeć, etiologię przewlekłej choroby nerek i wywiad choroby sercowo-naczyniowej. Wielkość korzyści z zastosowania empagliflozyny była także zbliżona w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowo stosowanych leków.

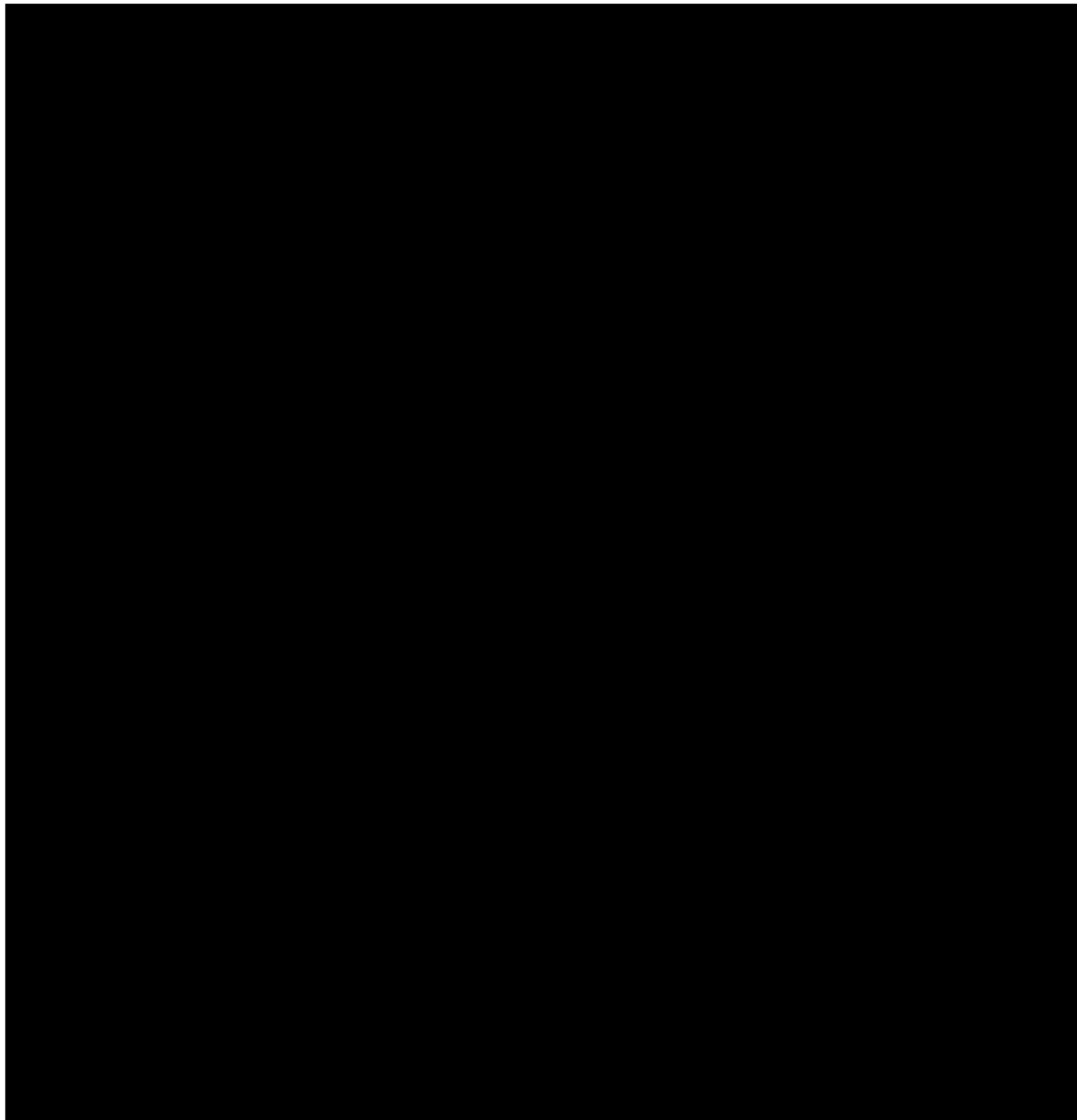
Wartości HR sugerujące brak efektu empagliflozyny odnotowano w podgrupie chorych ze współistniejącą niewydolnością serca (HR = 1,00) oraz pacjentów z kategorią ryzyka wg KDIGO niską, umiarkowaną lub wysoką (HR = 1,13). Pierwsza z wymienionych podgrup (pacjenci z niewydolnością serca) miała małą liczebność – ok. 10% badanej próby, a w drugiej (niskie/umiarkowane/wysokie ryzyko wg KDIGO) rzadko występowały oceniane zdarzenia (u ok. 5% pacjentów w obu porównywanych grupach), wobec czego w tych podgrupach jednoznaczna ocena efektu EMPA w odniesieniu do rozpatrywanego punktu końcowego nie była możliwa.

Wyniki analizy I-rzędowego punktu końcowego w predefiniowanych subpopulacjach zaprezentowano również na wykresach poniżej.

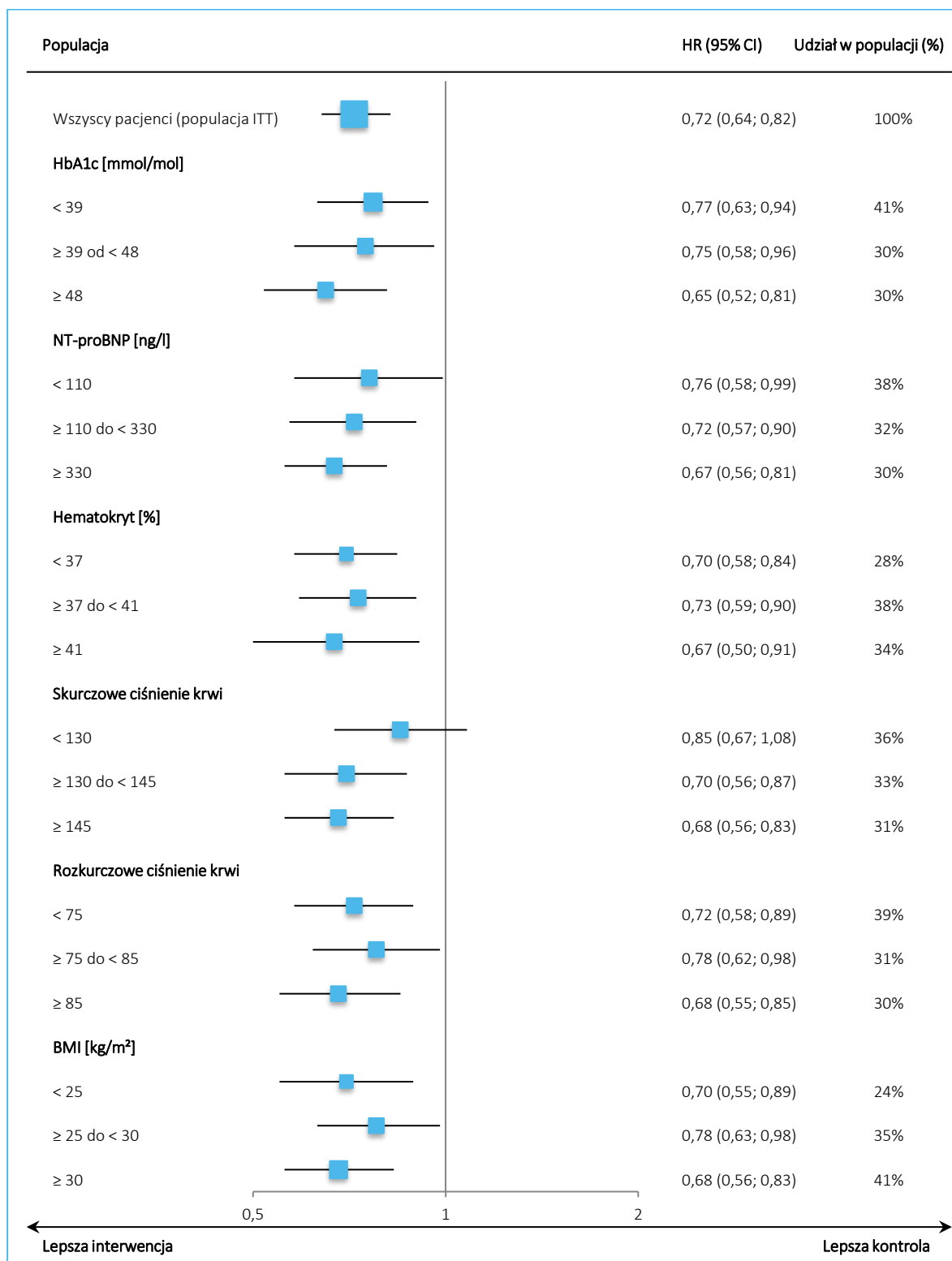
Wykres 4. Progresa choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wcześniejszych/współistniejących chorób i kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



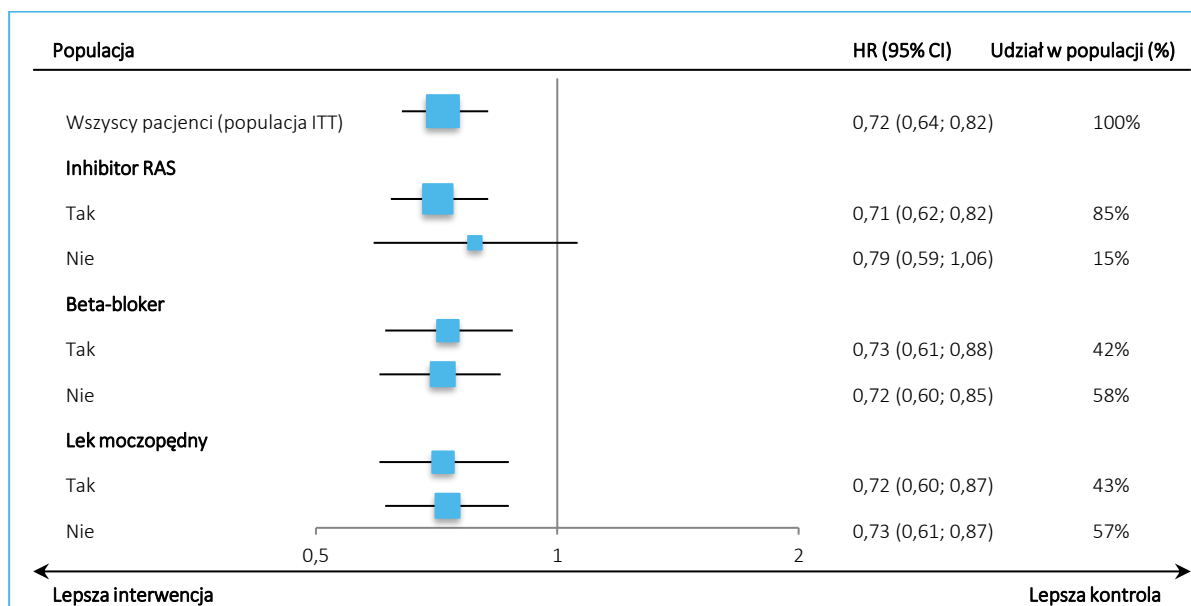
Wykres 5. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych charakterystyk demograficznych; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



Wykres 6. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości parametrów klinicznych i laboratoryjnych; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



Wykres 7. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowo stosowanych leków; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



5.4.2 Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

5.4.2.1 Analiza w populacji ITT

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oceniono w badaniu EMPA-KIDNEY jako jeden z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych tego badania. Wyniki oceny tego złożonego punktu końcowego oraz jego składowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Złożony punkt końcowy					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	131 (4,0%)	2,04	152 (4,6%)	2,37	0,84 (0,67; 1,07) p = 0,15
Składowe złożonego punktu końcowego					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	88 (2,7%)	■	107 (3,2%)	■	0,80 (0,60; 1,06)

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	59 (1,8%)	0,91	69 (2,1%)	1,06	0,84 (0,60; 1,19)

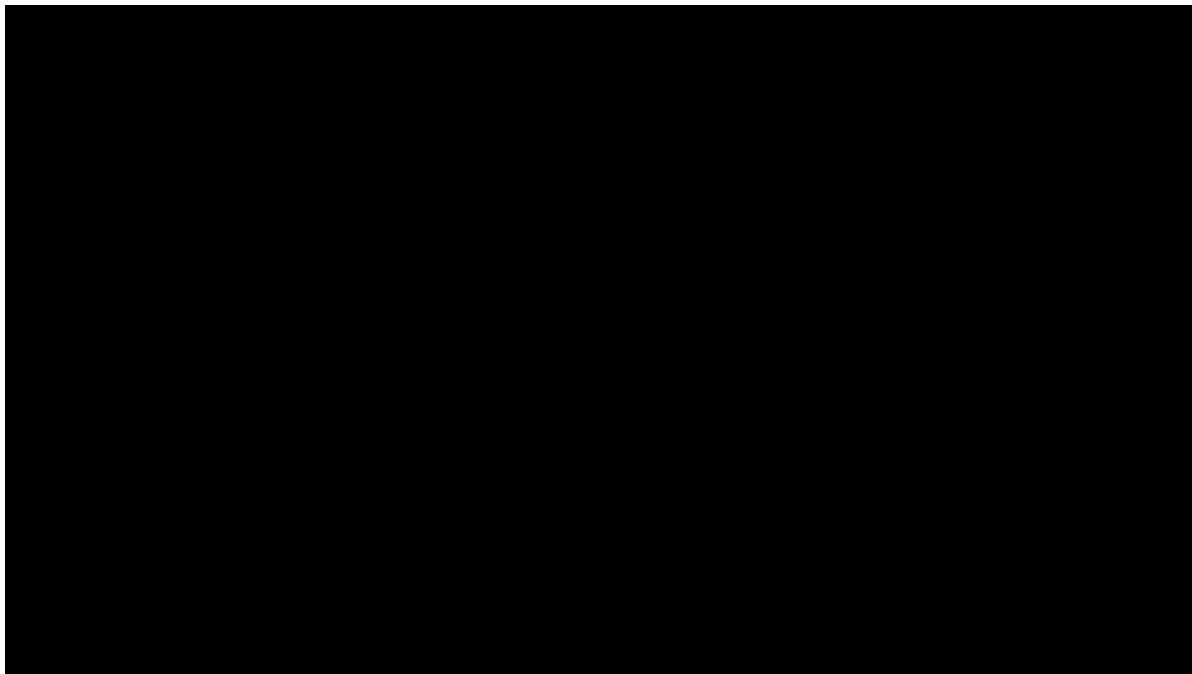
W okresie obserwacji o medianie 2 lat, pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpiła u niewielkiej liczby pacjentów w obu porównywanych grupach badania EMPA-KIDNEY – 4,0% vs 4,6%, odpowiednio w grupach EMPA i placebo. Obserwowane liczbowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia ocenianego punktu końcowego u pacjentów leczonych empagliflozyną, o 16% względem grupy kontrolnej, nie było istotne statystycznie: HR = 0,84 (95% CI: 0,67; 1,07), p = 0,15.

Kierunek obserwowanej różnicy był spójny w odniesieniu do obu składowych opisanego, złożonego punktu końcowego – liczbowo pacjenci w grupie EMPA rzadziej doświadczali zarówno hospitalizacji z powodu niewydolności serca (o 20%), jak i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 16%), w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo. Niemniej niewielkie odsetki chorych z ocenianymi zdarzeniami (odpowiednio 2,7% vs 3,2% i 1,8% vs 2,1%) ograniczyły możliwość statystycznego potwierdzenia opisywanych różnic.

5.4.2.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

Analiza ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w podgrupach została przeprowadzona dla podgrup określonych jako „kluczowe”, w tym dla poszukiwanych podgrup wyróżnionych wg wyjściowych wartości eGFR i uACR. Wyniki były dostępne w raporcie końcowym z badania (*EMPA-KIDNEY CTR 2022*). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie EMPA-KIDNEY zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT (w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych), a brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w ocenie innych punktów końcowych i w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Wykres 8. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022*).



5.4.3 Hospitalizacja, bez względu na przyczynę

5.4.3.1 Czas do pierwszej lub kolejnych hospitalizacji

5.4.3.1.1 Analiza w populacji ITT

Czas do wystąpienia pierwszej i kolejnych hospitalizacji, bez względu na ich przyczynę, został oceniony w badaniu EMPA-KIDNEY jako jeden z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Wyniki przeprowadzonej oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Czas do pierwszej i kolejnych hospitalizacji – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023*).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI) p = 0,003
	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne)	1611	24,8	1895	29,2	0,86 (0,78; 0,95) p = 0,003

* obliczono na podstawie dostępnych danych

W okresie obserwacji o medianie 2 lat, stosowanie empagliflozyny jako leczenia dodanego do leczenia standardowego związane było z istotnym statystycznie (p = 0,003) zmniejszeniem ryzyka pierwszej, jak

i kolejnych hospitalizacji, bez względu na ich przyczynę, o 14% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 24,8 vs 29,2 zdarzenia / 100 pacjento-lat; HR = 0,86 (95% CI: 0,78; 0,95).

5.4.3.1.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

Analiza ryzyka hospitalizacji (pierwszej i kolejnych, bez względu na przyczynę) w podgrupach została przeprowadzona dla podgrup określonych jako „kluczowe”, w tym dla poszukiwanych podgrup wyróżnionych wg wyjściowych wartości eGFR i uACR. Wyniki były dostępne w raporcie końcowym z badania (EMPA-KIDNEY CTR 2022). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie EMPA-KIDNEY zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT (w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych), a brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w ocenie innych punktów końcowych i w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 27. Czas do pierwszej i kolejnych hospitalizacji – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

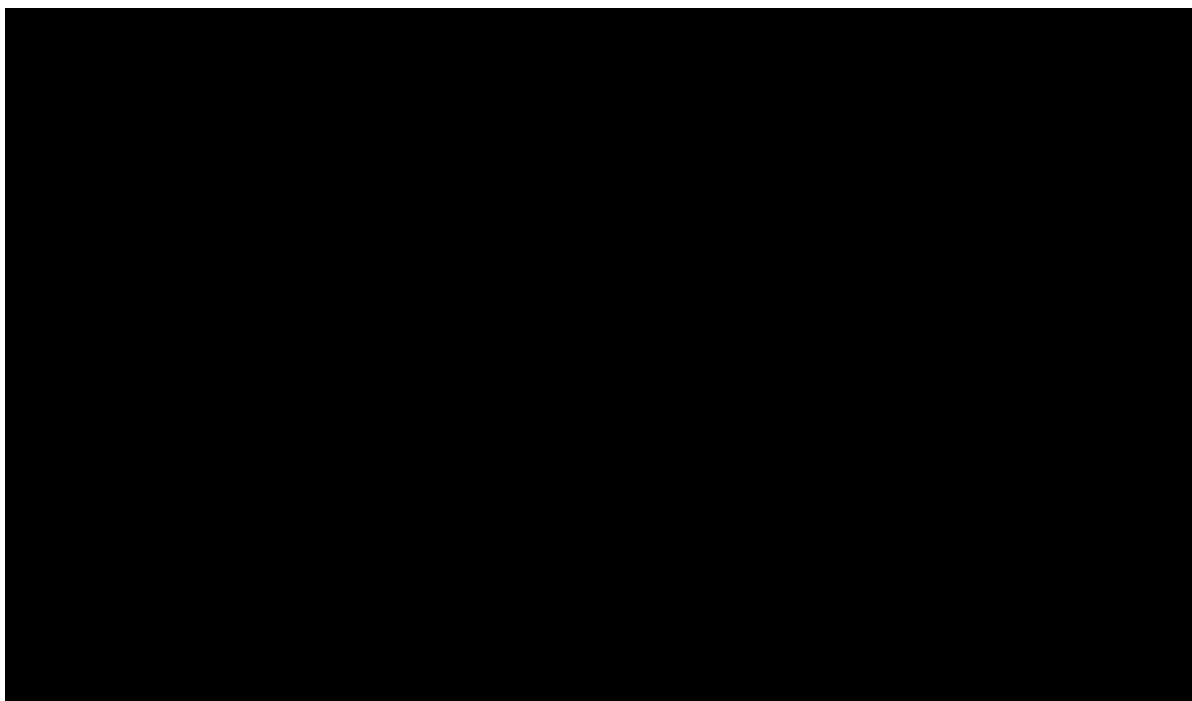
Populacja	EMPA		placebo		HR (95% CI)
	n zdarzeń/N	n zdarzeń/100 p-y	n zdarzeń	n zdarzeń/100 p-y	
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	1611	24,8	1895	29,2	0,86 (0,78; 0,95)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

[Redacted text]

Wyniki analizy ryzyka hospitalizacji w podgrupach wg eGFR i uACR zaprezentowano również na wykresie.

Wykres 9. Czas do pierwszej i kolejnych hospitalizacji – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



5.4.3.2 Czas do pierwszej hospitalizacji

Czas do wystąpienia pierwszej hospitalizacji nie stanowił predefiniowanego punktu końcowego w badaniu EMPA-KIDNEY, ale w publikacji *Herrington 2023* podano liczby pacjentów, u których wystąpiła co najmniej jedna hospitalizacja. [redacted]

[redacted] był dostępny w raporcie końcowym z badania (*EMPA-KIDNEY CTR 2022*). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Czas do pierwszej hospitalizacji – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022*).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza) [^]	960 (29,1%)	[redacted]	1035 (31,3%)	[redacted]	[redacted]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] [redacted]

Co najmniej jedna hospitalizacja wystąpiła u 29,1% pacjentów leczonych empagliflozyną i u 31,3% chorych przyjmujących placebo. U chorych leczonych empagliflozyną ryzyko wystąpienia co najmniej jednej

hospitalizacji

5.4.4 Zgon, bez względu na przyczynę

5.4.4.1 Analiza w populacji ITT

Wyniki oceny śmiertelności całkowitej, w której uwzględniono wszystkie zgony, jakie wystąpiły w populacji pacjentów włączonych do badania EMPA-KIDNEY, bez względu na przyczynę i ostatecznie otrzymane leczenie (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Zgon, bez względu na przyczynę – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI) p = 0,21
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Zgon, bez względu na przyczynę	148 (4,5%)	2,28	167 (5,1%)	2,58	0,87 (0,70; 1,08), p = 0,21

W okresie obserwacji o medianie 2 lat, odnotowano zgony niewielkiej liczby pacjentów w obu porównywanych grupach badania EMPA-KIDNEY – 4,5% vs 5,1%, odpowiednio w grupach EMPA i placebo. Obserwowane liczbowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia ocenianego punktu końcowego u pacjentów leczonych empagliflozyną, o 13% względem grupy kontrolnej, nie było istotne statystycznie: HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,08), p = 0,21. Niewielkie odsetki chorych ograniczyły możliwość statystycznego potwierdzenia opisywanej różnicy.

5.4.4.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

Analiza ryzyka zgonu w podgrupach została przeprowadzona dla podgrup określonych jako „kluczowe”, w tym dla poszukiwanych podgrup wyróżnionych wg wyjściowych wartości eGFR i uACR. Wyniki były dostępne w raporcie końcowym z badania (EMPA-KIDNEY CTR 2022). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie EMPA-KIDNEY zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT (w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych), a brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w ocenie innych punktów końcowych i w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

5.4.4.3 Zgony według przyczyn

W badaniu EMPA-KIDNEY analizie poddano także zgony według przyczyn – wyróżniając szersze kategorie przyczyn sercowo-naczyniowych i przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, jak również w bardziej szczegółowych podkategoriach. Wyniki tej oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zgony według przyczyn – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023*).

Kategoria / przyczyna zgonu	EMPA, (N = 3304)	placebo, (N = 3305)	HR (95% CI)
Zgony, ogółem	148 (4,5%)	167 (5,1%)	0,87 (0,70; 1,08)
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych			
<u>Sercowo-naczyniowe, ogółem</u>	<u>59 (1,8%)</u>	<u>69 (2,1%)</u>	<u>0,84 (0,60; 1,19)</u>
Wierćcowe	13 (0,4%)	12 (0,4%)	1,07 (0,49; 2,35)
Inne kardiologiczne	25 (0,8%)	34 (1,0%)	0,73 (0,44; 1,22)
Udar	9 (0,3%)	6 (0,2%)	1,43 (0,51; 4,03)
Inne sercowo-naczyniowe	2 (0,1%)	6 (0,2%)	0,30 (0,06; 1,53)
Przypuszczalnie sercowo-naczyniowe	10 (0,3%)	11 (0,3%)	0,87 (0,37; 2,06)
Zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe			
<u>Inne niż sercowo-naczyniowe, ogółem</u>	<u>89 (2,7%)</u>	<u>98 (3,0%)</u>	<u>0,89 (0,67; 1,18)</u>
Choroba nerek	4 (0,1%)	4 (0,1%)	0,90 (0,22; 3,66)
Zakażenie	36 (1,1%)	47 (1,4%)	0,75 (0,48; 1,16)
Nowotwór złośliwy	28 (0,8%)	24 (0,7%)	1,14 (0,66; 1,96)
Inne przyczyny medyczne	14 (0,4%)	17 (0,5%)	0,81 (0,40; 1,64)
Inne przyczyny niemedyczne	7 (0,2%)	6 (0,2%)	1,18 (0,39; 3,52)

Z uwagi na ogółem małe liczby zgonów pacjentów w badaniu EMPA-KIDNEY nie wykazano istotnych statystycznie różnic w żadnej z analizowanych kategorii zgonów zgrupowanych wg przyczyny.

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych stwierdzono u, odpowiednio, 1,8% i 2,1% pacjentów w grupie EMPA i grupie kontrolnej: HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,19). Częstość zgonów z przyczyn wieńcowych, innych przyczyn kardiologicznych, udarów, innych przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z przyczyn przypuszczalnie sercowo-naczyniowych była w obu grupach zbliżona.

Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe wystąpił u, odpowiednio, 2,7% vs 3,0% pacjentów w grupie EMPA i grupie kontrolnej: HR = 0,89 (95% CI: 0,67; 1,18). Częstość zgonów z powodu choroby nerek, zakażenia, nowotworu złośliwego, innych przyczyn medycznych oraz z przyczyn niemedycznych była w obu grupach zbliżona.

5.4.5 Progresja choroby nerek

5.4.5.1 Analiza w populacji ITT

W badaniu EMPA-KIDNEY oceniono ryzyko progresji choroby nerek, zdefiniowanej jako złożony punkt końcowy – czas do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: schyłkowej niewydolności nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwałego spadku eGFR do poniżej 10 ml/min/1,73 m², trwałego spadku eGFR o co najmniej 40% względem wartości wyjściowej lub zgonu z przyczyn nerkowych. Analizę statystyczną przeprowadzono także odrębnie dla każdej z wymienionych składowych, jak również dla wariantu definicji progresji choroby nerek nieuwzględniającej komponenty spadku wartości eGFR o $\geq 40\%$. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Progresja choroby nerek – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022*).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Złożony punkt końcowy					
Progresja choroby nerek (schyłkowa niewydolność nerek [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki] lub trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m ² lub trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych)	384 (11,6%)	6,09	504 (15,2%)	8,09	0,71 (0,62; 0,81)
Składowe złożonego punktu końcowego					
Schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki)	108 (3,3%)	■	158 (4,8%)	■	0,67 (0,52; 0,85)
Trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m ²	116 (3,5%)	■	167 (5,1%)	■	0,69 (0,54; 0,87)
Trwały spadek wartości eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości wyjściowej	359 (10,9%)	■	474 (14,3%)	■	0,70 (0,61; 0,81)
Zgon z przyczyn nerkowych	4 (0,1%)	■	4 (0,1%)	■	0,90 (0,22; 3,66) p $\geq 0,05^{\wedge}$
Warianty złożonego punktu końcowego (ocena wg alternatywnych definicji)					
Schyłkowa niewydolność nerek, trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m ² lub zgon z przyczyn nerkowych	158 (4,8%)	■	221 (6,7%)	■	0,69 (0,56; 0,85)

[^] dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej)

W badaniu EMPA-KIDNEY, w okresie obserwacji o medianie 2 lat, leczenie empagliflozyną dodane do leczenia standardowego związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby nerek, o 29% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 11,6% vs 15,2%; HR = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,81).

Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do wszystkich składowych opisanego, złożonego punktu końcowego. Pacjenci leczeni empagliflozyną byli istotnie mniej narażeni na ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (czyli rzadziej wymagali rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego) – o 33% względem grupy kontrolnej: 3,3% vs 4,8%; HR = 0,67 (95% CI: 0,52; 0,85). Także istotnie rzadziej w grupie EMPA odnotowywano trwałe spadki wartości eGFR do <10 ml/min/1,73 m² (redukcja ryzyka o 31% względem grupy kontrolnej: 3,5% vs 5,1%; HR = 0,69 [95% CI: 0,54; 0,87]) oraz trwałe spadki wartości eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości wyjściowej (redukcja ryzyka o 30% względem grupy kontrolnej: 10,9% vs 14,3%; HR = 0,70 [95% CI: 0,61; 0,81]). Z kolei zgon z przyczyn nerkowych wystąpił tylko u 4 pacjentów w grupie EMPA i 4 pacjentów w grupie kontrolnej, a wynik porównania grup nie był istotny statystycznie: 0,1% vs 0,1%; HR = 0,90 (95% CI: 0,22; 3,66).

Modyfikacja definicji progresji choroby nerek, poprzez uwzględnienie składowych schyłkowej niewydolności nerek, trwałego spadku eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub zgonu z przyczyn nerkowych (bez uwzględnienia trwałego spadku wartości eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości wyjściowej) nie zmieniała wniosków z przedstawionej oceny. Ryzyko tak zdefiniowanej progresji choroby nerek było zmniejszone w grupie EMPA, o 31% względem placebo, a wynik był istotny statystycznie: 4,8% vs 6,7%; HR = 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85).

5.4.5.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko progresji choroby nerek w podgrupach wyodrębnionych według wyjściowych wartości eGFR i uACR, predefiniowanych w protokole badania. Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie EMPA-KIDNEY zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania i brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 33. Progresa choroby nerek – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

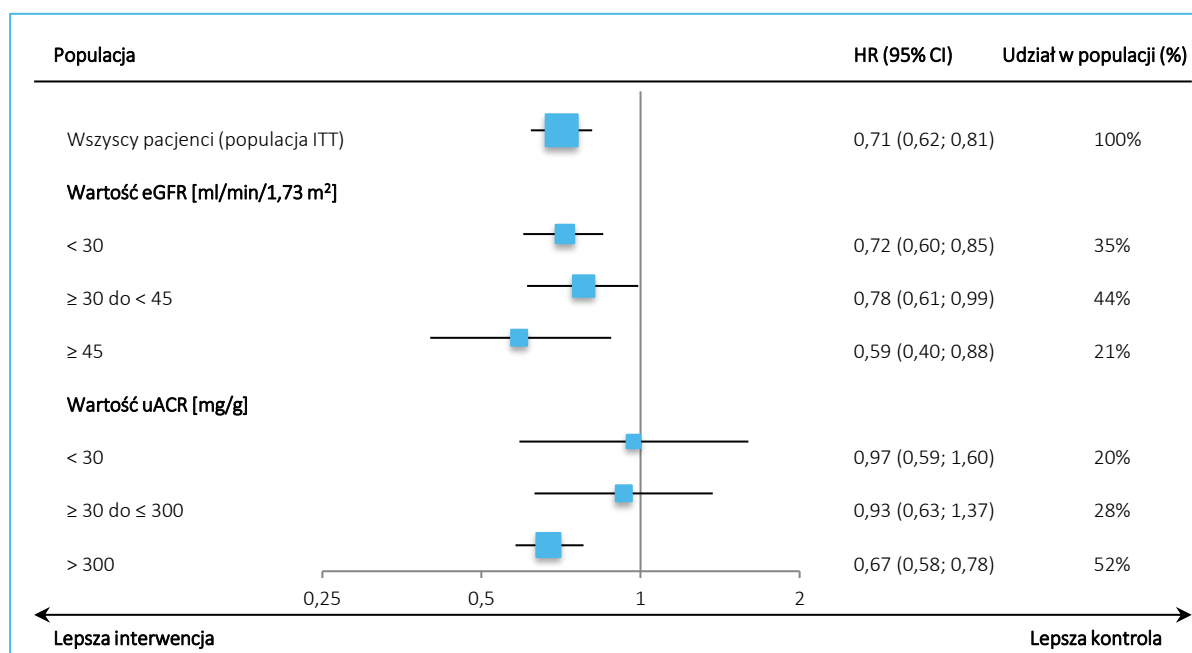
Populacja	EMPA, n/N (%*)	placebo, n/N (%*)	HR (95% CI)
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	384/3304 (11,6%)	504/3305 (15,2%)	0,71 (0,62; 0,81)
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²]			
<30	225/1131 (19,9%)	292/1151 (25,4%)	0,72 (0,60; 0,85)
≥30 do <45	118/1467 (8,0%)	148/1461 (10,1%)	0,78 (0,61; 0,99)
≥45	41/706 (5,8%)	64/693 (9,2%)	0,59 (0,40; 0,88)
Wartość uACR [mg/g]			
<30	30/665 (4,5%)	31/663 (4,7%)	0,97 (0,59; 1,60)
≥30 do ≤300	48/927 (5,2%)	55/937 (5,9%)	0,93 (0,63; 1,37)
>300	306/1712 (17,9%)	418/1705 (24,5%)	0,67 (0,58; 0,78)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzystny efekt dodania empagliflozyny do leczenia standardowego, w postaci redukcji ryzyka progresji choroby nerek, był spójny w subpopulacjach pacjentów wyróżnionych na podstawie wyjściowej wartości eGFR. Z kolei analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej wartości wskaźnika uACR wskazywała na możliwość uzyskiwania większej korzyści z leczenia empagliflozyną, w postaci redukcji ryzyka progresji choroby nerek, wśród chorych z bardziej nasiloną albuminurią: największą korzyść (HR = 0,67) obserwowano u chorych z uACR >300 mg/g, znacznie mniejszą (HR = 0,93) – w podgrupie z uACR w zakresie 30–300 mg/g, natomiast w podgrupie z uACR <30 mg/g wartość HR była bliska braku efektu (HR = 0,97). Jednocześnie w obu podgrupach z uACR ≤300 mg/g wystąpiła mała liczba ocenianych zdarzeń, co utrudnia miarodajną ocenę wpływu empagliflozyny na zdarzenia progresji choroby nerek w tych podgrupach.

Wyniki analizy ryzyka progresji choroby nerek w podgrupach wg eGFR i uACR zaprezentowano również na wykresie.

Wykres 11. Progresja choroby nerek – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).



5.4.5.3 Analiza w pozostałych podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na ryzyko progresji choroby nerek w pozostałych podgrupach, zdefiniowanych w protokole badania jako podgrupy „kluczowe” (predefiniowana analiza eksploracyjna). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie EMPA-KIDNEY zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania (w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych), a brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w ocenie innych punktów końcowych i w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 34. Progresja choroby nerek – analiza w podgrupach; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

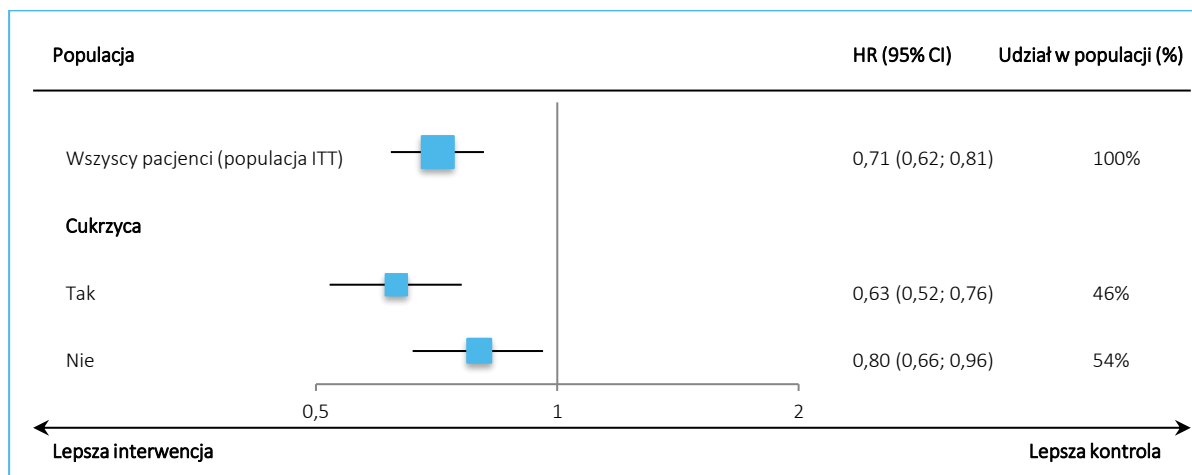
Populacja	EMPA, n/N (%*)	placebo, n/N (%*)	HR (95% CI)
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	384/3304 (11,6%)	504/3305 (15,2%)	0,71 (0,62; 0,81)
Cukrzyca			
Tak	182/1525 (11,9%)	260/1515 (17,2%)	0,63 (0,52; 0,76)
Nie	202/1779 (11,4%)	244/1790 (13,6%)	0,80 (0,66; 0,96)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzystny efekt dodania empagliflozyny do leczenia standardowego, w postaci redukcji ryzyka progresji choroby nerek, był spójny w subpopulacjach pacjentów z i bez wyjściowo obecnej cukrzycy.

Wyniki analizy ryzyka progresji choroby nerek w podgrupach zaprezentowano również na wykresie.

Wykres 12. Progresja choroby nerek – analiza w pozostałych podgrupach (cukrzyca); EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



5.4.6 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

5.4.6.1 Analiza w populacji ITT

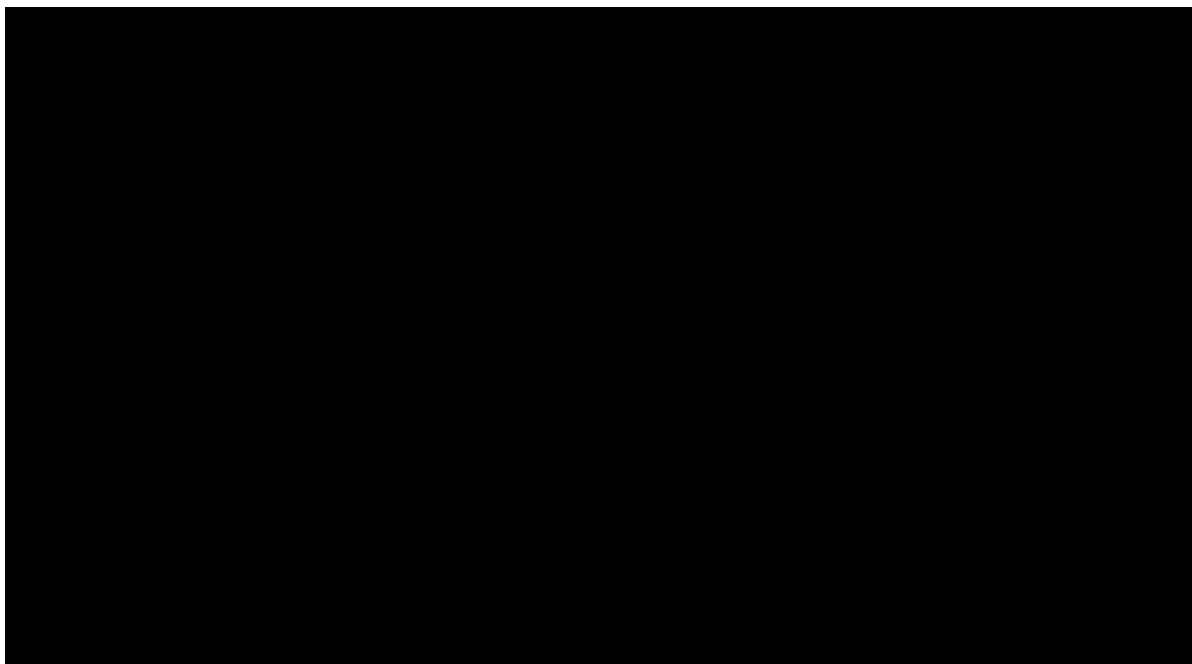
Wyniki oceny ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (inny drugorzędowy punkt końcowy), ocenionego jako czas do wystąpienia zdarzenia, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	59 (1,8%)	0,91	69 (2,1%)	1,06	0,84 (0,60; 1,19)

W okresie obserwacji o medianie 2 lat, odnotowano zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych niewielkiej liczby pacjentów w obu porównywanych grupach badania EMPA-KIDNEY – 1,8% vs 2,1%, odpowiednio w grupach EMPA i placebo. Obserwowane liczbowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia ocenianego punktu końcowego u pacjentów leczonych empagliflozyną, o 16% względem grupy kontrolnej, nie było istotne

Wykres 13. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).



5.4.7 Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

5.4.7.1 Analiza w populacji ITT

W tabeli poniżej podano wyniki analizy drugorzędowego punktu końcowego – czasu do wystąpienia niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Schyłkową niewydolność nerek definiowano jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki.

Tabela 37. Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

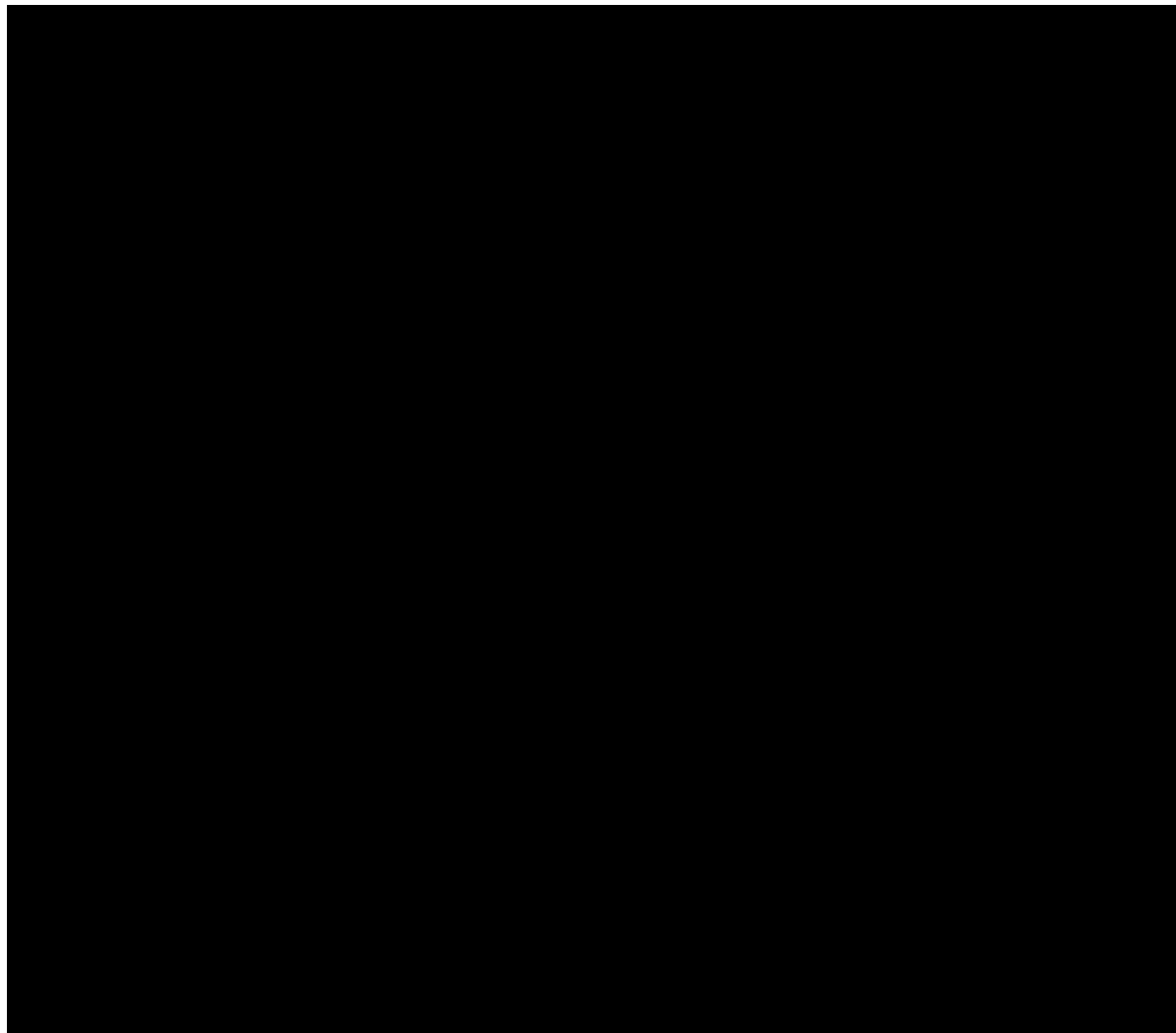
Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	163 (4,9%)	2,54	217 (6,6%)	3,40	0,73 (0,59; 0,89)

W okresie obserwacji o medianie 2 lat, leczenie empagliflozyną dodane do leczenia standardowego związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, o 27% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 4,9% vs 6,6%; HR = 0,73 (95% CI: 0,59; 0,89).



Wyniki analizy ryzyka wystąpienia schyłkowej choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w podgrupach wg eGFR i uACR zaprezentowano również na wykresie.

Wykres 14. Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022*).



5.4.8 Schyłkowa niewydolność nerek

5.4.8.1 Analiza w populacji ITT

W badaniu EMPA-KIDNEY oceniono ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek, zdefiniowanej jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki. Ten punkt końcowy analizowano jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Schyłkowa niewydolność nerek – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki)	108 (3,3%)	■	158 (4,8%)	■	0,67 (0,52; 0,85)

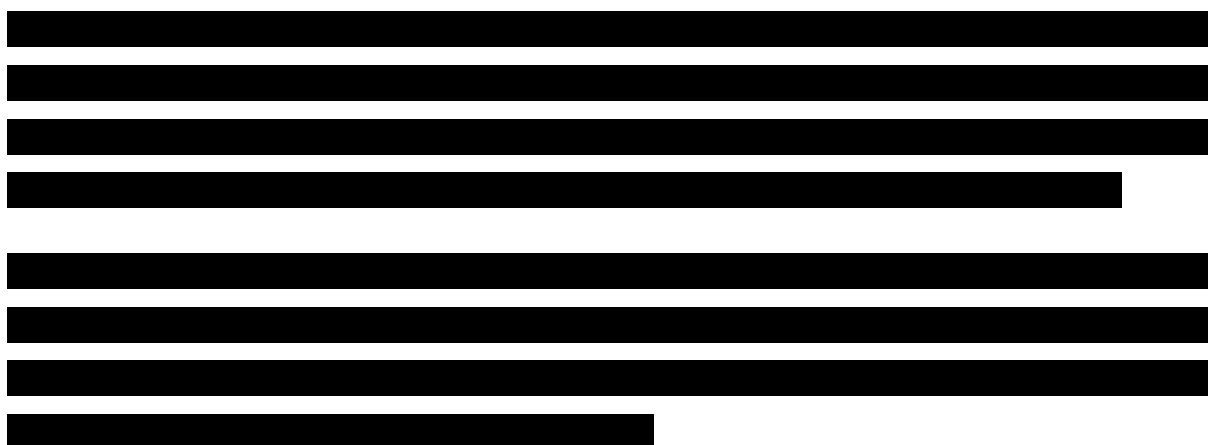
W badaniu EMPA-KIDNEY, w okresie obserwacji o medianie 2 lat, leczenie empagliflozyną dodane do leczenia standardowego związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby nerek do schyłkowej niewydolności nerek, o 33% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 3,3% vs 4,8%; HR = 0,67 (95% CI: 0,52; 0,85).

5.4.8.2 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

Analiza ryzyka schyłkowej niewydolności nerek w podgrupach określonych jako „kluczowe”, w tym dla poszukiwanych podgrup wyróżnionych wg wyjściowych wartości eGFR i uACR, była dostępna w raporcie końcowym z badania (analiza *post-hoc*; EMPA-KIDNEY CTR 2022). Analizując wyniki należy mieć na uwadze, że badanie EMPA-KIDNEY zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT (w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych), a brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w ocenie innych punktów końcowych i w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

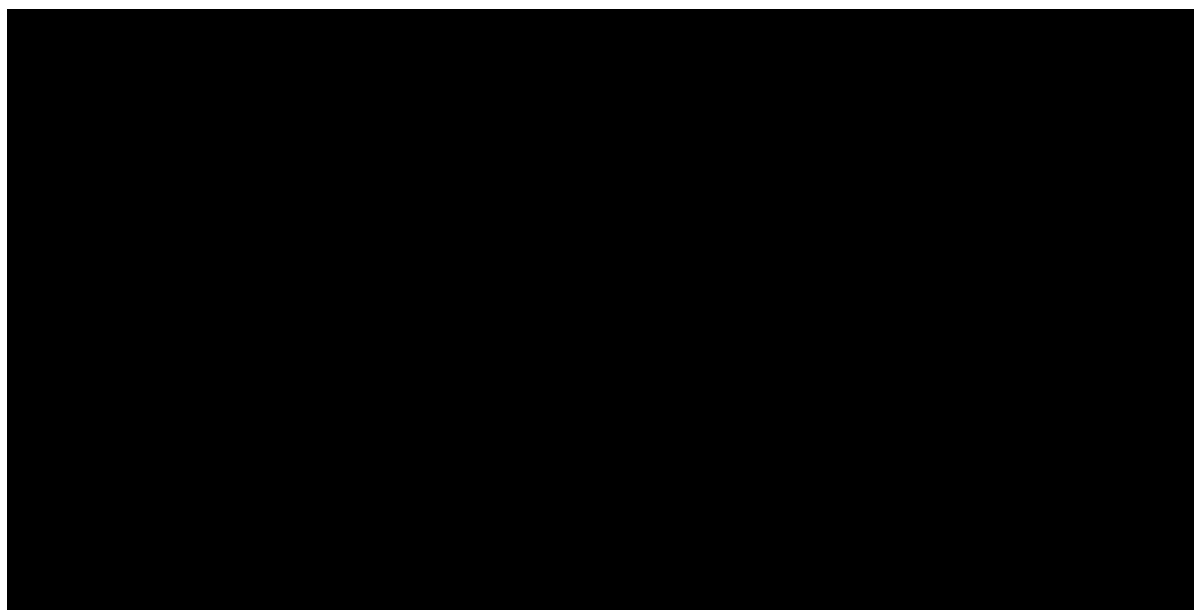
Tabela 40. Schyłkowa niewydolność nerek – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Populacja	EMPA, n/N (%)	placebo, n/N (%)	HR (95% CI)
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	108/3304 (3,3%)	158/3305 (4,8%)	0,67 (0,52; 0,85)
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■



Wyniki analizy ryzyka schyłkowej niewydolności nerek w podgrupach wg eGFR i uACR zaprezentowano również na wykresie.

Wykres 15. Schyłkowa niewydolność nerek – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (EMPA-KIDNEY CTR 2022).



5.4.9 Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon

Czas do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu, bez względu na jego przyczynę, oceniono w badaniu EMPA-KIDNEY jako trzeciorzędowy punkt końcowy. Schyłkową niewydolność nerek definiowano jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki. Wyniki uzyskane przez autorów badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon	245 (7,4%)	■	299 (9,0%)	■	0,80 (0,67; 0,94)

W grupie pacjentów leczonych empagliflozyną odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu – o 20% w porównaniu z grupą kontrolną (7,4% vs 9,0%; HR = 0,80 [95% CI: 0,67; 0,94]).

5.4.10 Progresja choroby nerek lub zgon

Czas do wystąpienia progresji choroby nerek lub zgonu, bez względu na jego przyczynę, oceniono w badaniu EMPA-KIDNEY jako trzeciorzędowy punkt końcowy. Progresję choroby nerek zdefiniowano jako wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek, trwałego spadku eGFR do poniżej 10 ml/min/1,73 m², trwałego spadku eGFR o co najmniej 40% względem wartości wyjściowej lub zgonu z przyczyn nerkowych.

Tabela 42. Progresja choroby nerek lub zgon – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Progresja choroby nerek lub zgon	498 (15,1%)	■	625 (18,9%)	■	0,75 (0,67; 0,84)

W grupie pacjentów leczonych empagliflozyną odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby nerek lub zgonu – o 25% w porównaniu z grupą kontrolną (15,1% vs 18,9%; HR = 0,75 [95% CI: 0,67; 0,84]).

5.4.11 Zmiana wartości eGFR

5.4.11.1 Analiza w populacji ITT

Ocenie w badaniu EMPA-KIDNEY poddano ponadto wskaźnik postępu nefropatii (tempo zmian) w postaci średniorocznej zmiany szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR wg wzoru CKD-EPI) w grupach leczonych empagliflozyną i placebo. Wskaźniki średniorocznej zmiany eGFR oszacowano dla

dwóch przedziałów czasowych: nachylenie wykresu w całym okresie obserwacji, od wartości wyjściowej, określonej w dniu randomizacji, do końcowej wizyty w okresie obserwacji (*total slope*) oraz nachylenie wykresu z wyłączeniem początkowego okresu leczenia, tj. od ukończenia 2. miesiąca w leczeniu/obserwacji do końcowej wizyty w okresie obserwacji (*long-term slope, chronic slope*).

Średnie roczne zmiany eGFR oszacowane dla porównywanych ramion badania oraz różnicę średnich zmian przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Średnioroczna zmiana wartości eGFR – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022*).

Punkt końcowy	Średnia zmiana (SD*)		MD (95% CI)
	EMPA (N = 3304)	placebo (N = 3305)	
Średnioroczna zmiana wartości eGFR – całkowita, tj. od wartości wyjściowej do końcowej wizyty w okresie obserwacji (<i>total slope</i>) [ml/min/1,73 m ² /rok]	-2,16 (4,60)	-2,92 (4,60)	0,75 (0,54; 0,96)
Średnioroczna zmiana wartości eGFR – w leczeniu przewlekłym, tj. od ukończenia 2. miesiąca leczenia/obserwacji do końcowej wizyty w okresie obserwacji (<i>long-term/chronic slope</i>) [ml/min/1,73 m ² /rok]	-1,37 (4,60)	-2,75 (4,60)	1,37 (1,16; 1,59)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Wartości eGFR w porównywanych grupach, uśrednione w kolejnych punktach czasowych obserwacji, przedstawiono graficznie w publikacji *Herrington 2023*, na rycinie 3, str. 9. W grupie kontrolnej badania EMPA-KIDNEY, stosującej placebo dodane do leczenia standardowego, obserwowano stały spadek wartości eGFR w trakcie trwania badania. Natomiast w grupie leczonej empagliflozyną dodaną do leczenia standardowego odnotowano początkowy ostry ubytek wartości eGFR po rozpoczęciu leczenia, a następnie spowolnienie spadku tego parametru w stosunku do ubytku początkowego oraz grupy kontrolnej.

Ogółem, w całym okresie obserwacji, odnotowano średnioroczny spadek eGFR (*total slope*) o 2,16 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej empagliflozyną i o 2,92 ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej. Średnia różnica w ubytku eGFR pomiędzy grupami, o wielkości 0,75 (95% CI: 0,54; 0,96) ml/min/1,73 m²/rok na korzyść empagliflozyny, była istotna statystycznie.

W odniesieniu do spadku eGFR w trakcie leczenia, od momentu ukończenia 2 miesięcy leczenia empagliflozyną/placebo (*long-term slope*), średnioroczny spadek wartości eGFR wynosił 1,37 ml/min/1,73 m² u leczonych empagliflozyną i 2,75 ml/min/1,73 m² w grupie przyjmującej placebo. Średnia różnica w ubytku eGFR pomiędzy grupami, o wielkości 1,37 (95% CI: 1,16; 1,59) ml/min/1,73 m²/rok na korzyść empagliflozyny, była istotna statystycznie.

Przyjmując za zmianę istotną klinicznie średnioroczną redukcję GFR o $>0,5-1,0$ ml/min/1,73 m² (kryterium ustalone w wyniku warsztatów naukowych, przeprowadzonych pod auspicjami *National Kidney Foundation*, we współpracy z FDA i EMA; *Levey 2020*; patrz również: *APD Jardiance 2023*), zarówno spowolnienie spadku eGFR w całym okresie obserwacji (*total slope* – 0,75 ml/min/1,73 m²/rok), jak i w okresie wykluczającym 2 początkowe miesiące terapii (*long-term slope* – 1,37 ml/min/1,73 m²/rok) w wyniku dodania empagliflozyny do leczenia standardowego wykazane w badaniu EMPA-KIDNEY, stanowią korzystne różnice istotne klinicznie.

5.4.11.1 Analiza w podgrupach wg eGFR i uACR

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na średnioroczną zmianę eGFR w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR, zdefiniowanych w protokole badania (predefiniowana analiza eksploracyjna). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie EMPA-KIDNEY zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania (w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego), a brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w ocenie punktów końcowych innych niż pierwszorzędowy i w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 44. Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok] – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023*).

Populacja	EMPA		placebo		MD (95% CI)
	N	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)	
Zmiana całkowita (<i>total slope</i>)					
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	3304	-2,16 (4,60)	3305	-2,92 (4,60)	0,75 (0,54; 0,96)
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²]					
<30	1131	-2,12 (4,37)	1151	-2,64 (4,41)	0,51 (0,15; 0,87)
≥30 do <45	1467	-1,86 (4,21)	1461	-2,59 (4,20)	0,73 (0,42; 1,05)
≥45	706	-2,83 (4,25)	693	-4,04 (4,48)	1,21 (0,76; 1,67)
Wartość uACR [mg/g]					
<30	665	-0,72 (4,13)	663	-0,88 (4,12)	0,17 (-0,27; 0,60)
≥30 do ≤300	927	-1,19 (3,96)	937	-1,64 (3,98)	0,46 (0,09; 0,83)
>300	1712	-3,22 (4,14)	1705	-4,42 (4,13)	1,19 (0,92; 1,47)

Populacja	EMPA		placebo		MD (95% CI)
	N	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)	
Zmiana w leczeniu przewlekłym (<i>long-term/chronic slope</i>)					
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	3304	-1,37 (4,60)	3305	-2,75 (4,60)	1,37 (1,16; 1,59)
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²]					
<30	1131	-1,84 (4,71)	1151	-2,85 (4,75)	1,01 (0,63; 1,39)
≥30 do <45	1467	-1,18 (4,60)	1461	-2,5 (4,59)	1,32 (0,99; 1,65)
≥45	706	-1,58 (4,52)	693	-3,6 (4,48)	2,01 (1,53; 2,49)
Wartość uACR [mg/g]					
<30	665	-0,11 (4,38)	663	-0,89 (4,12)	0,78 (0,32; 1,23)
≥30 do ≤300	927	-0,49 (4,26)	937	-1,69 (4,29)	1,20 (0,81; 1,59)
>300	1712	-2,35 (4,55)	1705	-4,11 (4,54)	1,76 (1,46; 2,05)

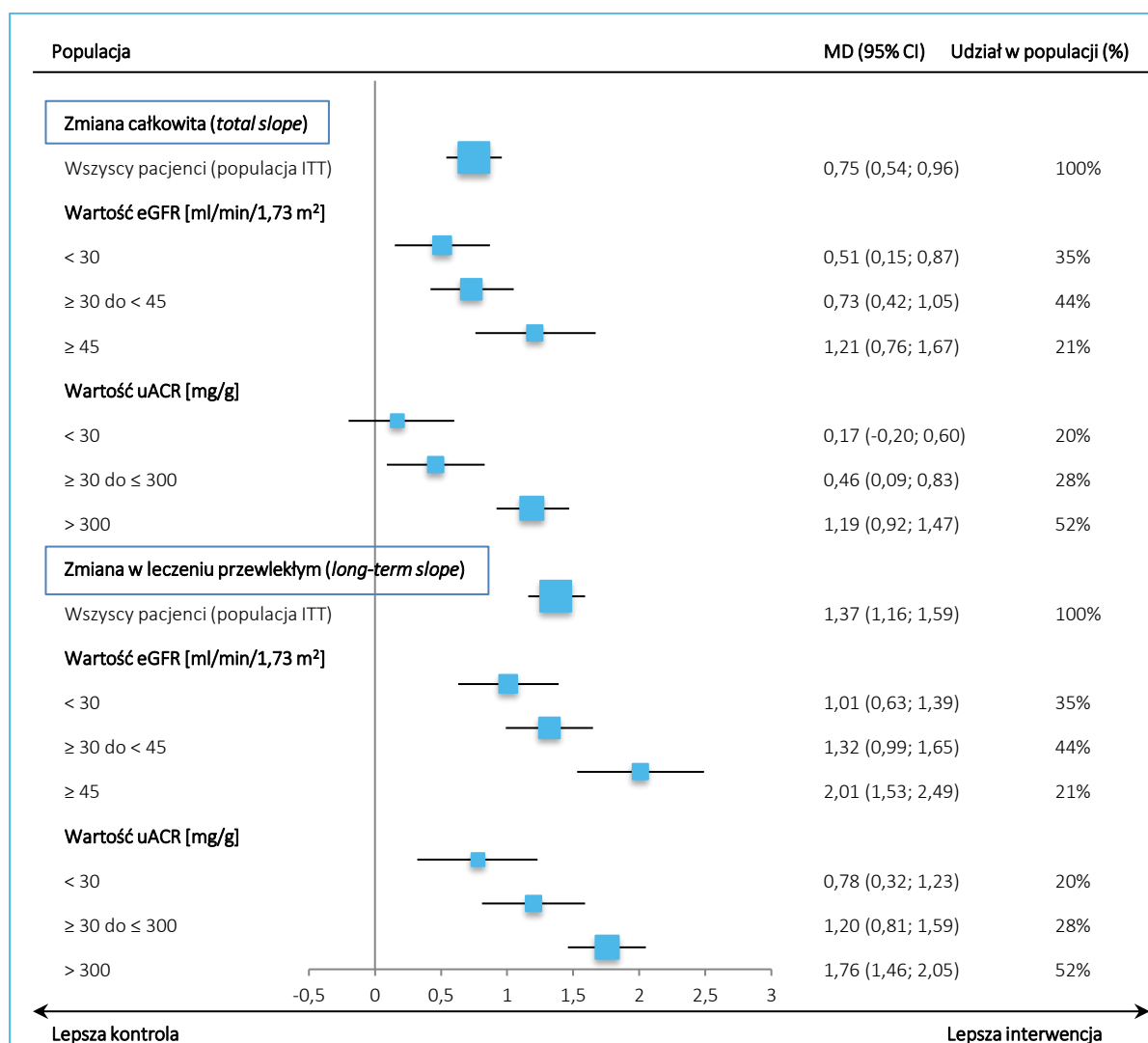
* obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzystny efekt dodania empagliflozyny do leczenia standardowego, w postaci spowolnienia tempa spadku eGFR, był spójny w analizowanych subpopulacjach pacjentów z PChN. Spadek eGFR następował wolniej u chorych leczonych empagliflozyną, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo, zarówno w całym okresie obserwacji (*total slope*), jak i w przypadku pominięcia początkowego okresu leczenia (*long-term slope*), niezależnie od wartości eGFR i nasilenia albuminurii (wyjściowej wartości uACR). Korzystny efekt dodania empagliflozyny do leczenia standardowego, w postaci spowolnienia tempa ubytku eGFR, był największy w podgrupach pacjentów, w których wartość eGFR zmniejsza się najszybciej, tj. u chorych z większą wyjściową wartością eGFR lub bardziej nasiloną albuminurią, niemniej różnica na korzyść empagliflozyny była widoczna w każdej z analizowanych subpopulacji.

W przypadku różnicy zmian całkowitych (*total slope*) efekt dodania empagliflozyny do standardowego leczenia nie spełniał kryteriów istotności klinicznej w podgrupach z uACR <30 mg/g i z uACR w zakresie 30-300 mg/g (w obu wymienionych podgrupach MD <0,5 ml/min/1,73 m²/rok), ale po wyłączeniu z analizowanych wyników początkowego okresu leczenia (*long-term slope*) korzyść w postaci spowolnienia spadku eGFR jest istotna klinicznie w każdej z analizowanych podgrup.

Wyniki analizy średniorocznej zmiany wartości eGFR w podgrupach zaprezentowano także na wykresie.

Wykres 16. Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok] – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).



5.4.11.2 Analiza w pozostałych podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wpływu dodania empagliflozyny do leczenia standardowego na średnioroczną zmianę eGFR w innych podgrupach zdefiniowanych w protokole badania (predefiniowana analiza eksploracyjna). Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie EMPA-KIDNEY zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania (w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego), a brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w ocenie punktów końcowych innych niż pierwszorzędowy i w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej.

Tabela 45. Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok] – analiza w pozostałych podgrupach; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

Populacja	EMPA		placebo		MD (95% CI)
	N	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)	
Zmiana całkowita (<i>total slope</i>)					
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	3304	-2,16 (4,60)	3305	-2,92 (4,60)	0,75 (0,54; 0,96)
Cukrzyca					
Tak	1525	-2,01 (4,30)	1515	-2,91 (4,28)	0,90 (0,59; 1,21)
Nie	1779	-2,30 (4,22)	1790	-2,92 (4,23)	0,62 (0,33; 0,91)
Zmiana w leczeniu przewlekłym (<i>long-term/chronic slope</i>)					
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	3304	-1,37 (4,60)	3305	-2,75 (4,60)	1,37 (1,16; 1,59)
Cukrzyca					
Tak	1525	-1,05 (4,69)	1515	-2,73 (4,67)	1,68 (1,36; 2,00)
Nie	1779	-1,66 (4,64)	1790	-2,75 (4,65)	1,09 (0,79; 1,39)

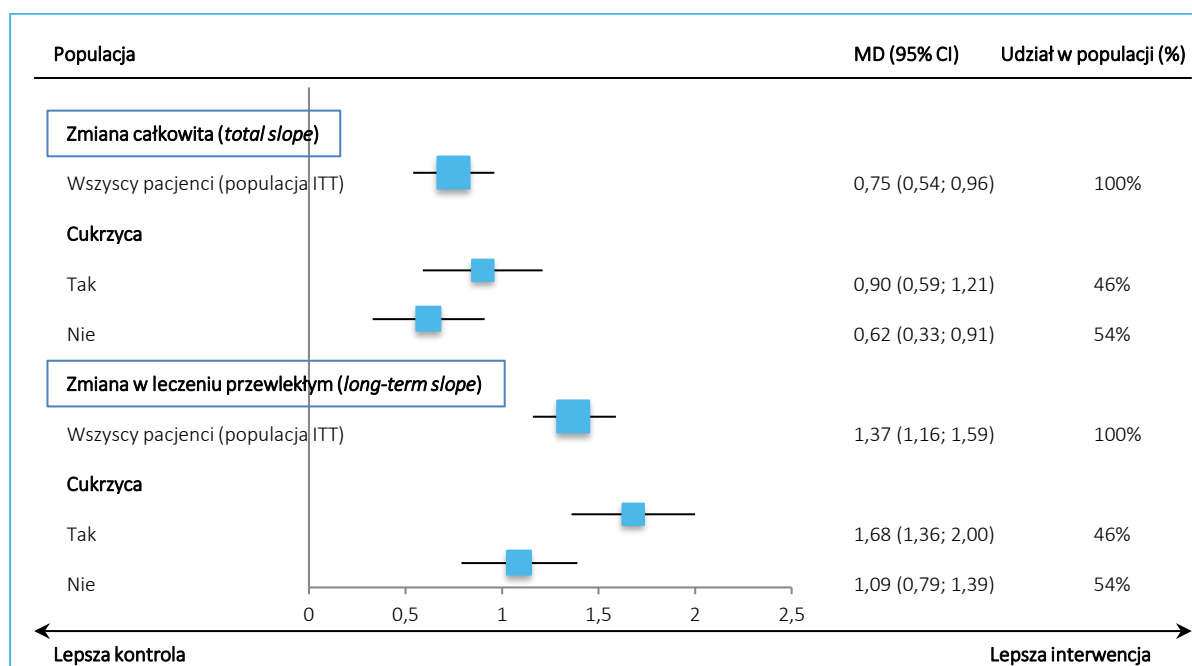
* obliczono na podstawie dostępnych danych

Korzystny efekt dodania empagliflozyny do leczenia standardowego, w postaci spowolnienia tempa spadku eGFR, był widoczny zarówno u pacjentów z, jak i bez obecnej wyjściowo cukrzycy.

Korzyść w postaci spowolnienia spadku eGFR jest istotna klinicznie w każdej z analizowanych podgrup, zarówno w przypadku różnicy zmian całkowitych (*total slope*), jak i po wyłączeniu z analizowanych wyników początkowego okresu leczenia (*long-term slope*).

Wyniki analizy średniorocznej zmiany wartości eGFR w podgrupach zaprezentowano także na wykresie.

Wykres 17. Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok] – analiza w pozostałych podgrupach (cukrzyca); EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.



5.4.12 Albuminuria

5.4.12.1 Nasilenie albuminurii (uACR)

Ocenę wskaźnika albuminurii w okresie obserwacji, w postaci stosunku stężenia albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) w grupach badania EMPA-KIDNEY predefiniowano w protokole badania, jako punkt końcowy biochemicznej oceny skuteczności analizowanej terapii. Wyniki porównania średnich geometrycznych wartości uACR pomiędzy grupami EMPA i kontrolną w okresie obserwacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Średnia geometryczna wartości uACR w okresie obserwacji – populacja pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były wyniki oznaczeń; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

Punkt końcowy	Średnia geometryczna (SE) [^]		MD (95% CI)
	EMPA (N = 3273)	placebo (N = 3265)	
uACR [mg/g]	202 (4)	250 (5)	-19% (-23%; -15%) p < 0,05 [†]

[^] średnia ważona obliczona dla wszystkich punktów czasowych obserwacji po randomizacji; moczu do badania pobrano w dniu wizyty randomizacyjnej oraz po 2 mies., po 18 mies. i na wizycie końcowej;

[†] dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej)

5.4.13 Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE)

Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE; ang. *MAjor Cardiovascular Event*) [dalej: 4P-MACE], zdefiniowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, analizowano w badaniu EMPA-KIDNEY jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, wśród określonych protokołem trzeciorzędowych punktów końcowych. Wyniki porównania grup EMPA i placebo, pod względem ryzyka wystąpienia 4P-MACE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE) – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022*).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	200 (6,1%)	■	213 (6,4%)	■	0,93 (0,76; 1,12)

W okresie obserwacji o medianie 2 lat, pierwsze poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) wystąpiło u 6,1% pacjentów w grupie EMPA i u 6,4% pacjentów w grupie kontrolnej. Niewielkie liczbowe zmniejszenie hazardu, o 7% na korzyść EMPA, nie było istotne statystycznie: HR = 0,93 (95% CI: 0,76; 1,12).

5.4.14 Dna moczanowa

W badaniu EMPA-KIDNEY analizie poddano ryzyko zgłoszenia przez pacjenta wystąpienia epizodu dny moczanowej. Wyniki porównania grup EMPA i kontrolnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Dna moczanowa – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022*).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)	placebo (N = 3305)	HR (95% CI)
Dna moczanowa	278 (8,4%)	317 (9,6%)	0,87 (0,74; 1,02)

W okresie obserwacji o medianie 2 lat co najmniej jeden epizod dny moczanowej zgłosiło 8,4% pacjentów leczonych empagliflozyną i 9,6% chorych przyjmujących placebo. Liczbowo ryzyko dny moczanowej było o 13% mniejsze u pacjentów w grupie EMPA w porównaniu z grupą kontrolną, niemniej wynik ten nie był istotny statystycznie: HR = 0,87 (95% CI: 0,74; 1,02).

5.4.15 Nowe rozpoznanie cukrzycy

W badaniu EMPA-KIDNEY dokonano oceny ryzyka wystąpienia cukrzycy, u pacjentów bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy w momencie randomizacji (N = 3569; 54% próby). Nowe rozpoznanie cukrzycy zdefiniowano jako rozpoznanie kliniczne cukrzycy, rozpoczęcie leczenia hipoglikemizującego lub stężenie HbA1c ≥ 48 mmol/mol – wg co najmniej pojedynczego pomiaru w laboratorium centralnym. Oceny dokonano także z podziałem na podgrupy wyróżnione względem wyjściowego statusu glikemii – u chorych z normoglikemią (N = 2472; 37,4% próby) i stanem przedcukrzycowym (N = 1097; 16,6% próby). Wyniki porównania grup EMPA i placebo pod względem ryzyka wystąpienia nowego rozpoznania cukrzycy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Nowe rozpoznanie cukrzycy – subpopulacja pacjentów bez wyjściowo obecnej cukrzycy i podgrupy wg wyjściowego statusu glikemii; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022*).

Podgrupa	EMPA, n/N (%*)	placebo, n/N (%*)	HR (95% CI)
Pacjenci bez wyjściowo obecnej cukrzycy, ogółem	51/1779 (2,9%)	61/1790 (3,4%)	0,82 (0,56; 1,19)
Wyjściowo normoglikemia (HbA1c <39 mmol/mol)	6/1218 (0,5%)	14/1254 (1,1%)	0,43 (0,17; 1,13)
Wyjściowo stan przedcukrzycowy (HbA1c ≥ 39 do <48 mmol/mol)	45/561 (8,0%)	47/536 (8,8%)	0,91 (0,60; 1,37)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

W okresie obserwacji o medianie 2 lat, w podgrupie chorych bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, nowe przypadki tej choroby stwierdzono u 2,9% chorych w grupie EMPA i u 3,4% pacjentów w grupie kontrolnej. Liczbowa redukcja ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego u leczonych EMPA, o 18% względem grupy kontrolnej, nie była istotna statystycznie: HR = 0,82 (95% CI: 0,56; 1,19).

W podgrupie z wyjściową normoglikemią cukrzyca wystąpiła u 0,5% chorych leczonych empagliflozyną i u 1,1% pacjentów przyjmujących placebo, a w podgrupie ze stanem przedcukrzycowym u, odpowiednio 8,0% i 8,8% pacjentów. Liczbowa redukcja ryzyka cukrzycy u leczonych EMPA, w porównaniu z grupą kontrolną, była większa w podgrupie z normoglikemią (o 57%; HR = 0,43 [95% CI: 0,17; 1,13]), niż

w podgrupie ze stanem przedcukrzycowym (o 9%; HR = 0,91 [95% CI: 0,60; 1,37]). Żadna z opisanych różnic nie spełniła kryterium istotności statystycznej, przy czym należy mieć na uwadze, że moc statystyczna wykrywania różnic w analizie podgrup może być zmniejszona.

5.4.16 Stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c)

Ocenę stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w okresie obserwacji w grupach badania EMPA-KIDNEY predefiniowano w protokole badania, jako punkt końcowy biochemicznej oceny skuteczności analizowanej terapii. Porównania stężeń HbA1c w ramionach EMPA i placebo dokonano w całej populacji pacjentów, dla których dostępne były wyniki pomiaru tego parametru oraz w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej obecności cukrzycy. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Średnie stężenie HbA1c [mmol/mol] w okresie obserwacji – populacja pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były wyniki oznaczeń i podgrupy wg wyjściowej obecności cukrzycy; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

Populacja	EMPA		placebo		MD (95% CI)
	N	średnia (SD*) [^]	N	średnia (SD*) [^]	
Ogółem	3273	44,52 (8,0)	3265	44,90 (8,0)	-0,39 (-0,77;-0,01) p <0,05 [†]
Cukrzyca obecna wyjściowo	bd.	53,44 (16,0)	bd.	54,30 (16,0)	-0,86 (-1,63; 0,09)
Brak cukrzycy obecnej wyjściowo	bd.	36,88 (4,0)	bd.	36,91 (4,0)	-0,03 (-0,22; 0,17)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] średnia ważona obliczona dla wszystkich punktów czasowych obserwacji po randomizacji; krew do badania pobrano w dniu wizyty randomizacyjnej oraz po 2 mies., po 18 mies. i na wizycie końcowej;

[†] dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej)

Ogółem średnie stężenie HbA1c w okresie obserwacji wynosiło 44,52 mmol/mol i 44,90 mmol/mol, odpowiednio w grupie EMPA i w grupie kontrolnej. Średnio stężenie HbA1c było zatem niższe u pacjentów leczonych empagliflozyną o 0,39 (95% CI: 0,01; 0,77) mmol/mol, w porównaniu do chorych przyjmujących placebo, a obserwowana różnica była istotna statystycznie.

Korzyść w postaci niższego stężenia HbA1c u leczonych empagliflozyną, w stosunku do przyjmujących placebo, była silniej zaznaczona w podgrupie pacjentów z wyjściowo obecną cukrzycą: średnio 53,44 mmol/mol vs 54,30 mmol/mol; MD = -0,86 (95% CI: -1,63; 0,09) mmol/mol. Różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej, należy jednak mieć na uwadze zmniejszenie mocy statystycznej w analizie podgrup. W podgrupie chorych bez obecnej wyjściowo cukrzycy średnie wartości w okresie obserwacji w grupach EMPA i kontrolnej były zbliżone, odpowiednio 36,88 mmol/mol vs 36,91 mmol/mol; MD = -0,03 (95% CI: -0,22; 0,17).

5.4.17

Tabela 52.

5.5 Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa w badaniu EMPA-KIDNEY została zaplanowana w protokole badania, w oparciu o określone, predefiniowane punkty końcowe.

Wszystkie zdarzenia niepożądane (AE; ang. *adverse events*) kodowano przy użyciu terminologii Med-DRA, wersja 20.1. Wszystkie zgony, jak również zdarzenia pierwotnie zgłoszone jako hospitalizacja

z powodu niewydolności serca, zawał serca, udar, uszkodzenie wątroby, kwasica ketonowa, amputacja w obrębie kończyny dolnej oraz ostre uszkodzenie nerek podlegały potwierdzeniu (ang. *adjudication*) przez niezależną komisję.

Jak zaznaczono w protokole badania EMPA-KIDNEY, w momencie opracowywania protokołu profil bezpieczeństwa empagliflozyny był już dobrze poznany (na podstawie wcześniejszych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacjach pacjentów z cukrzycą typu 2), w związku z czym, i w zgodzie z regulacjami Amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *U.S. Food and Drug Administration*), gromadzenie danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniu zostało uproszczone. Nieciężkie zdarzenia niepożądane podlegały rejestracji wyłącznie w sytuacjach, gdy ich wystąpienie prowadziło do przerwania leczenia lub gdy było to złamanie kości, poważna hipoglikemia, dna moczanowa, objawowe odwodnienie, zdarzenie podlegające specjalnemu monitorowaniu (AESI; ang. *Adverse Events of Special Interest*) lub zdarzenie, które mogło doprowadzić do amputacji (w tym rozpoznanie lub leczenie choroby naczyń obwodowych, neuropatia obwodowa, owrzodzenie stopy cukrzycowej, zakażenie w obrębie kończyny dolnej lub zgorzel gazowa).

Zestawienie punktów końcowych ekstrahowanych z publikacji lub niepublikowanych źródeł, dostępnych dla badania EMPA-KIDNEY, zawarto w tabeli poniżej. Pełny wykaz punktów końcowych, których ocenę zaplanowano w badaniu EMPA-KIDNEY zgodnie z protokołem i planem statystycznym badania, jest dostępny w tabeli z charakterystyką badania (w załączniku).

Tabela 53. Punkty końcowe bezpieczeństwa ekstrahowane do analizy własnej z badania EMPA-KIDNEY.

EMPA-KIDNEY ^{&}	
Punkt końcowy	Sposób analizy
Zdarzenia niepożądane	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE; ang. <i>Serious Adverse Events</i>) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia: <ul style="list-style-type: none"> – zakażenie dróg moczowych (ogółem i wg płci) – zakażenie genitalne (ogółem i wg płci) – hiperkaliemia – ostre uszkodzenie nerek – odwodnienie ▪ Zdarzenia niepożądane (AE) podlegające specjalnemu monitorowaniu (AESI; ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia: <ul style="list-style-type: none"> – uszkodzenie wątroby (ogółem i wg przyczyn), zdefiniowane jako aktywność ALT lub AST do $\geq 5 \times$ górnej granicy normy (GGN) lub jako połączenie aktywności ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN i bilirubiny $\geq 2 \times$ GGN w tej samej próbce krwi – kwasica ketonowa (ogółem i wg wyjściowego statusu rozpoznania cukrzycy) 	<p style="text-align: center;"><u>W badaniu:</u></p> <p>Analiza czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia w modelu Cox'a.</p> <p>Parametr efektywności: HR (95% CI)</p> <p style="text-align: center;"><u>W analizie własnej:</u></p> <p>Analiza proporcji.</p> <p>Parametr efektywności: RR/RD (95% CI)</p>

EMPA-KIDNEY[&]

- amputacja w obrębie kończyny dolnej (ogółem i wg poziomu amputacji)
- Inne AE związane z pytaniem badawczym – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia:
 - złamanie kości (ogółem, wg miejsca złamania, wg etiologii złamania)
 - poważna hipoglikemia (zdefiniowana jako niskie stężenie cukru we krwi, powodujące ciężkie upośledzenie poznawcze, w stopniu wymagającym zewnętrznej pomocy)
 - objawowe odwodnienie (wystąpienie objawów przypisywanych odwodnieniu, takich jak uczucie omdlewania lub omdlenie)
- Hospitalizacje, wg przyczyn skategoryzowanych wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOC; ang. *System Organ Classes*) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia; hospitalizację definiowano przez rodzaj zdarzenia niepożądanego, klasyfikowanego jako ciężkie (ang. *serious*) z powodu hospitalizacji
- SAE (ogółem i odrębnie) wg kategorii MedDRA SOC

Analiza proporcji.[^]

- Przerwanie leczenia w badaniu (ogółem i wg przyczyn)

Parametr efektywności:
RR/RD (95% CI)[^]

Parametry fizykalne bezpieczeństwa

- Masa ciała (średnia)
- Ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe i rozkurczowe; średnia)

Analiza wyników ciągłych w modelach pomiarów powtarzanych.

Parametr efektywności:
MD (95% CI)

Parametry laboratoryjne bezpieczeństwa

- Wzrost aktywności ALT lub AST wg wyodrębnionych kategorii (ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN; ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN i bilirubina $\geq 2 \times$ GGN w tej samej próbce krwi; pomiar podczas każdej zaplanowanej wizyty w okresie obserwacji)

Analiza proporcji.[^]Parametr efektywności:
RR/RD (95% CI)[^]

- Średnie stężenie potasu (średnia ważona obliczona dla wszystkich punktów czasowych obserwacji po randomizacji)

Analiza wyników ciągłych w modelach pomiarów powtarzanych.

Parametr efektywności:
MD (95% CI)

- Ocena parametrów laboratoryjnych w miejscowych laboratoriach, dokonana po 18 miesiącach obserwacji (w podgrupie pacjentów z Wielkiej Brytanii):

- stężenie sodu (średnia)
- skorygowane stężenie wapnia (średnia)
- stężenie fosforanów (średnia)
- hematokryt (średnia)
- hemoglobina (średnia)

Porównanie średnich.

Parametr efektywności:
MD (95% CI)[&] Źródła danych: *Herrington 2023*, protokół (wersja 2.0), plan analizy statystycznej (wersja 1.1);[^] w badaniu ten punkt końcowy analizowano jedynie opisowo; parametr RR z 95% CI oszacowano w analizie własnej, na podstawie dostępnych w publikacji danych liczbowych

Wszystkie analizy, o ile nie zaznaczono inaczej, przeprowadzono zgodnie z regułą ITT, w okresie obserwacji o medianie 2 lat.

Czas wolny od zdarzenia w analizach typu czas-do-zdarzenia był obliczany jako czas od dnia randomizacji do dnia wystąpienia pierwszego ocenianego zdarzenia lub daty ucięcia obserwacji pacjenta, u którego

nie wystąpiło oceniane zdarzenie. Analizy typu czas-do-zdarzenia, wykonane przez autorów badania w przypadku większości punktów końcowych bezpieczeństwa, przeprowadzono w modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a, z korektą wyjściowych różnic pomiędzy grupami EMPA i kontrolną w odniesieniu do wieku, płci, wywiadu cukrzycy, eGFR, uACR i regionu geograficznego. Wynikami opisanych analiz były wartości HR z 95% CI – ekstrahowane do przeglądu własnego. Autorzy badania nie szacowali wartości HR w przypadku wystąpienia zbyt małej liczby zdarzeń (<10 zdarzeń).

W analizie innych zmiennych ciągłych (zmian wartości laboratoryjnych lub fizykalnych względem wartości wyjściowych) wykorzystywano modele mieszane dla pomiarów powtarzanych (MMRM). Wynikiem była wartość MD z 95% CI, ekstrahowana do przeglądu własnego lub wartość MD z SE – w takich sytuacjach przeprowadzono oszacowania własne, w celu wyznaczenia granic 95% CI wokół różnicy zmian (zgodnie z zasadami opisanymi w rozdz. 2.5 *Analiza statystyczna*).

Dalsze szczegóły dotyczące metodyki analiz statystycznych przeprowadzonych w badaniach EMPA-KIDNEY przedstawiono w tabeli z charakterystyką badania (załącznik).

W analizie własnej dla każdego dychotomicznego punktu końcowego bezpieczeństwa szacowano wartości parametrów RR i RD z 95% CI (jeśli istotne RR – również NNT/NNH). Wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$) zaznaczano w tabelach **pogrubioną czcionką**.

5.5.1 Wybrane SAE, AESI i inne AE predefiniowane w protokole jako punkty końcowe oceny bezpieczeństwa

5.5.1.1 Analiza w populacji ITT

Wyniki porównania ryzyka wystąpienia wybranych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE; ang. *Serious Adverse Events*), AESI i innych AE predefiniowanych w protokole jako punkty końcowe oceny bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej. Wszystkie opisane niżej punkty końcowe analizowano w badaniu jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia.

Tabela 54. Wybrane SAE, AESI i inne AE predefiniowane w protokole jako punkty końcowe oceny bezpieczeństwa – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304)		placebo (N = 3305)		HR (95% CI) ^{&}	RR (95% CI) [*]	RD (95% CI) [*]
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y			
Predefiniowane SAE							
Ciężkie zakażenie dróg moczowych	52 (1,6%)	0,81	54 (1,6%)	0,84	0,94 (0,64; 1,37)	0,96 (0,66; 1,41) p = 0,8460	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8460
Ciężkie zakażenie genitalne [^]	1 (0,03%*)	0,02	1 (0,03%*)	0,02	–	1,00 (0,06; 15,99) p = 0,9998	0,00 (-0,0008; 0,0008) p = 0,9998
Ciężka hiperkaliemia	92 (2,8%)	1,44	109 (3,3%)	1,72	0,83 (0,63; 1,09)	0,84 (0,64; 1,11) p = 0,2248	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2241
Ciężkie ostre uszkodzenie nerek	107 (3,2%)	1,67	135 (4,1%)	2,11	0,78 (0,60; 1,00)	0,79 (0,62; 1,02) p = 0,0677	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0670
Ciężkie odwodnienie	30 (0,9%)	0,46	24 (0,7%)	0,37	1,25 (0,73; 2,14)	1,25 (0,73; 2,13) p = 0,4127	0,0018 (-0,0025; 0,0062) p = 0,4116
AE podlegające specjalnemu monitorowaniu (AESI)							
Uszkodzenie wątroby	13 (0,4%)	0,20	12 (0,4%)	0,19	1,09 (0,50; 2,38)	1,08 (0,50; 2,37) p = 0,8406	0,0003 (-0,0027; 0,0033) p = 0,8406
Kwasica ketonowa	6 [†] (0,20%*)	0,09	1 (0,03%*)	0,02	–	6,00 (0,72; 49,82) p = 0,0970	0,0015 (-0,0001; 0,0031) p = 0,0586
Amputacja w obrębie kończyny dolnej	28 (0,8%)	0,43	19 (0,6%)	0,29	1,43 (0,80; 2,57)	1,47 (0,82; 2,63) p = 0,1902	0,0027 (-0,0013; 0,0068) p = 0,1873
Inne AE związane z pytaniem badawczym							
Złamanie kości	133 (4,0%)	2,09	123 (3,7%)	1,93	1,08 (0,84; 1,38)	1,08 (0,85; 1,38) p = 0,5223	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5222
Poważna hipoglikemia	77 (2,3%)	1,20	77 (2,3%)	1,21	1,00 (0,73; 1,37)	1,00 (0,73; 1,37) p = 0,9985	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9985
Objawowe odwodnienie	83 (2,5%)	1,30	76 (2,3%)	1,19	1,10 (0,81; 1,51)	1,09 (0,80; 1,49) p = 0,5730	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5728

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] ciężkie zakażenia genitalne zdefiniowano jako zakażenie bakteryjne lub grzybicze genitaliów lub krocza, z uwzględnieniem zapalenia sromu i pochwy, zapalenia żołądki oraz infekcji skóry pomiędzy genitaliami a odbytem, spełniające standardowe kryteria ciężkości ICH-GCP; nie odnotowano żadnego przypadku martwiczego zapalenia powięzi w obrębie krocza (zgorzeli Fourniera)[&] wartości HR nie były szacowane przez autorów badania w przypadku wystąpienia <10 zdarzeń;[†] w tym 1 pacjent bez wyjściowo obecnej cukrzycy

Predefiniowane zdarzenia oceny bezpieczeństwa w większości występowały z porównywalną częstością w obu grupach badania EMPA-KIDNEY (EMPA vs placebo), w tym: ciężkie zakażenie dróg moczowych (1,6% w obu grupach), ciężkie zakażenie genitalne (0,03% w obu grupach), ciężka hiperkaliemia (2,8% vs 3,3%), ciężkie ostre uszkodzenie nerek (3,2% vs 4,1%), ciężkie odwodnienie (0,9% vs 0,7%),

uszkodzenie wątroby (0,4% w obu grupach), złamanie kości (4,0% vs 3,7%), poważna hiperglikemia (2,3% w obu grupach) oraz objawowe odwodnienie (2,5% vs 2,3%). Kwasica ketonowa wystąpiła u 6 pacjentów w grupie EMPA i u 1 chorego w grupie kontrolnej (0,20% vs 0,03%), a amputacja w obrębie kończyny dolnej – u 28 pacjentów w grupie EMPA i u 19 chorych w grupie kontrolnej (0,8% vs 0,6%). Żadna z opisanych różnic nie była istotna statystycznie.

5.5.1.2 Analiza w podgrupach i podkategoriach

Ponadto, zgodnie z protokołem, w badaniu EMPA-KIDNEY dokonano oceny wybranych SAE, AESI i innych AE predefiniowanych w protokole jako punkty końcowe bezpieczeństwa w określonych protokołem podgrupach lub podkategoriach, odpowiednio do rodzaju ocenianego zdarzenia. Wyniki tej oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Wybrane SAE, AESI i inne AE predefiniowane w protokole jako punkty końcowe oceny bezpieczeństwa – analiza w podgrupach i podkategoriach; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

Punkt końcowy	Podgrupa / podkategoria	EMPA, n/N (%*)	placebo, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ciężkie zakażenie dróg moczowych – wg płci	Ogółem	52/3304 (1,57%)	54/3305 (1,63%)	0,96 (0,66; 1,41) p = 0,8460	-0,001 (-0,007; 0,005) p = 0,846
	Mężczyźni	30/2207 (1,36%)	32/2210 (1,45%)	0,94 (0,57; 1,54) p = 0,8023	-0,001 (-0,008; 0,006) p = 0,8023
	Kobiety	22/1097 (2,01%)	22/1095 (2,01%)	1,00 (0,56; 1,79) p = 0,9951	0,000 (-0,012; 0,012) p = 0,9951
Ciężkie zakażenie genitalne [^] – wg płci	Ogółem	1/3304 (0,03%)	1/3305 (0,03%)	1,00 (0,06; 15,99) p = 0,9998	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,9998
	Mężczyźni	0/2207 (0,00%)	1/2210 (0,05%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5016	0,000 (-0,002; 0,001) p = 0,4793
	Kobiety	1/1097 (0,09%)	0/1095 (0,00%)	2,99 (0,12; 73,43) p = 0,5017	0,001 (-0,002; 0,003) p = 0,4791
Uszkodzenie wątroby – wg przyczyn	Ogółem	13/3304 (0,39%)	12/3305 (0,36%)	1,08 (0,50; 2,37) p = 0,8406	0,000 (-0,003; 0,003) p = 0,8406
	Zakażenie	1/3304 (0,03%)	2/3305 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5715	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,5638
	Alkohol	1/3304 (0,03%)	0/3305 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,4793
	Toksyczność leków	1/3304 (0,03%)	4/3305 (0,12%)	0,25 (0,03; 2,24) p = 0,2150	-0,001 (-0,002; 0,000) p = 0,1796
	Niedrożność/cholestaza	1/3304 (0,03%)	2/3305 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5715	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,5638
	Przekrwienie bierne wątroby	0/3304 (0,00%)	1/3305 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,4793

Punkt końcowy	Podgrupa / podkategoria	EMPA, n/N (%*)	placebo, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby	1/3304 (0,03%)	1/3305 (0,03%)	1,00 (0,06; 15,99) p = 0,9998	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,9998
	Inna przyczyna	2/3304 (0,06%)	1/3305 (0,03%)	2,00 (0,18; 22,05) p = 0,5712	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,5634
	Nieznana przyczyna	6/3304 (0,18%)	1/3305 (0,03%)	6,00 (0,72; 49,82) p = 0,0970	0,002 (0,000; 0,003) p = 0,0586
Kwasica ketonowa – wg wyjściowej obecności cukrzycy	Ogółem	6/3304 (0,18%)	1/3305 (0,03%)	6,00 (0,72; 49,82) p = 0,0970	0,002 (0,000; 0,003) p = 0,0586
	Cukrzyca obecna wyjściowo	5/1525 (0,33%)	1/1515 (0,07%)	4,97 (0,58; 42,47) p = 0,1432	0,003 (-0,001; 0,006) p = 0,1029
	Cukrzyca nieobecna wyjściowo	1/1779 (0,06%)	0/1790 (0,00%)	3,02 (0,12; 74,05) p = 0,4986	0,001 (-0,001; 0,002) p = 0,4784
Amputacja w obrębie kończyny dolnej – wg poziomu amputacji	Ogółem	28/3304 (0,85%)	19/3305 (0,57%)	1,47 (0,82; 2,63) p = 0,1902	0,003 (-0,001; 0,007) p = 0,1873
	Palec stopy	20/3304 (0,61%)	14/3305 (0,42%)	1,43 (0,72; 2,82) p = 0,3044	0,002 (-0,002; 0,005) p = 0,3018
	Przodostopie	7/3304 (0,21%)	1/3305 (0,03%)	7,00 (0,86; 56,88) p = 0,0686	0,002 (0,000; 0,003) p = 0,0337
	Stopa	0/3304 (0,00%)	0/3305 (0,00%)	–	–
	Poniżej kolana	5/3304 (0,15%)	4/3305 (0,12%)	1,25 (0,34; 4,65) p = 0,7389	0,000 (-0,001; 0,002) p = 0,7384
	Powyżej kolana	2/3304 (0,06%)	1/3305 (0,03%)	2,00 (0,18; 22,05) p = 0,5712	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,5634
Złamanie kości – wg umiejscowienia i etiologii	Ogółem	133/3304 (4,03%)	123/3305 (3,72%)	1,08 (0,85; 1,38) p = 0,5223	0,003 (-0,006; 0,012) p = 0,5222
	Złamanie kości długiej	57/3304 (1,73%)	65/3305 (1,97%)	0,88 (0,62; 1,25) p = 0,4661	-0,002 (-0,009; 0,004) p = 0,4657
	Złamanie innej kości	77/3304 (2,33%)	63/3305 (1,91%)	1,22 (0,88; 1,70) p = 0,2318	0,004 (-0,003; 0,011) p = 0,231
	Złamanie wysokoenergetyczne	21/3304 (0,64%)	10/3305 (0,30%)	2,10 (0,99; 4,45) p = 0,0529	0,003 (0,000; 0,007) p = 0,0475
	Złamanie niskoenergetyczne	95/3304 (2,88%)	89/3305 (2,69%)	1,07 (0,80; 1,42) p = 0,6523	0,002 (-0,006; 0,01) p = 0,6522
	Inna przyczyna	20/3304 (0,61%)	28/3305 (0,85%)	0,71 (0,40; 1,27) p = 0,2492	-0,002 (-0,007; 0,002) p = 0,2469

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ ciężkie zakażenia genitalne zdefiniowano jako zakażenie bakteryjne lub grzybicze genitaliów lub krocza, z uwzględnieniem zapalenia sromu i pochwy, zapalenia żołądki oraz infekcji skóry pomiędzy genitaliami a odbytem, spełniające standardowe kryteria ciężkości ICH-GCP; nie odnotowano żadnego przypadku martwiczego zapalenia powięzi w obrębie krocza (zgorzeli Fourniera)

W analizie podgrup i podkategorii punktów końcowych bezpieczeństwa ciężkie zakażenia dróg moczowych występowały częściej wśród kobiet, niż u mężczyzn; uszkodzenie wątroby nieznacznie częściej

w grupie EMPA przypisywano przyczynie „nieznanej” (n = 6 vs n = 1), a w grupie kontrolnej – toksyczności leków (n = 1 vs n = 4; pozostałe przyczyny zgłaszano z porównywalną częstością w obu grupach); kwasica ketonowa występowała prawie wyłącznie w podgrupie pacjentów z cukrzycą (z wyłączeniem 1 przypadku u chorego bez wyjściowej cukrzycy w grupie EMPA). Amputacje w obrębie kończyny dolnej w obu grupach najczęściej przeprowadzono na poziomie palca stopy, przy czym w grupie EMPA nieznacznie częściej, niż w grupie kontrolnej wykonywano amputacje na poziomie przodostopia (n = 7 vs n = 1). W przypadku złamań w obu grupach dominowały urazy niskoenergetyczne; złamania wysokoenergetyczne były nieco częstsze w grupie EMPA w porównaniu z grupą kontrolną (0,64% vs 0,30%). Żadna z analizowanych różnic nie była istotna statystycznie.

5.5.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

W badaniu EMPA-KIDNEY rejestrowano wszystkie zgłoszone SAE. Analizy porównawczej SAE dokonano dla ryzyka wystąpienia pierwszego SAE ogółem oraz w podziale na klasy układów i narządów wg MedDRA (MedDRA SOC; ang. *System Organ Classes*). Wyniki analizy SAE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Ciężkie zdarzenia niepożądane, ogółem i wg kategorii MedDRA SOC – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023*).

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304), n (%*)	placebo (N = 3305), n (%*)	HR (95% CI)^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<u>SAE ogółem</u>	<u>1164</u> (35,23%)	<u>1245</u> (37,67%)	<u>0,92 (0,85; 0,99)</u>	0,94 (0,88; 1,00) p = 0,0394	-0,02 (-0,05; 0,00) NNT = 41 (22; 832) p = 0,0393
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	19 (0,58%)	27 (0,82%)	0,70 (0,39; 1,26)	0,70 (0,39; 1,26) p = 0,2394	-0,0024 (-0,0064; 0,0016) p = 0,2369
Zaburzenia serca†	209 (6,33%)	228 (6,90%)	0,90 (0,75; 1,09)	0,92 (0,76; 1,10) p = 0,3488	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3486
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2 (0,06%)	5 (0,15%)	–	0,40 (0,08; 2,06) p = 0,2734	-0,0009 (-0,0025; 0,0007) p = 0,2567
Zaburzenia ucha i błędnika	7 (0,21%)	6 (0,18%)	1,16 (0,39; 3,46)	1,17 (0,39; 3,47) p = 0,7811	0,0003 (-0,0018; 0,0024) p = 0,7809
Zaburzenia endokrynologiczne	1 (0,03%)	3 (0,09%)	–	0,33 (0,03; 3,20) p = 0,3414	-0,0006 (-0,0018; 0,0006) p = 0,3172
Zaburzenia oka	18 (0,54%)	16 (0,48%)	1,13 (0,58; 2,22)	1,13 (0,57; 2,20) p = 0,7304	0,0006 (-0,0028; 0,0041) p = 0,7303
Zaburzenia żołądka i jelit	76 (2,30%)	96 (2,90%)	0,78 (0,58; 1,06)	0,79 (0,59; 1,07) p = 0,1237	-0,006 (-0,0137; 0,0016) p = 0,1227
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	45 (1,36%)	64 (1,94%)	0,69 (0,47; 1,01)	0,70 (0,48; 1,03) p = 0,0682	-0,0057 (-0,0119; 0,0004) p = 0,0667

Punkt końcowy	EMPA (N = 3304), n (%*)	placebo (N = 3305), n (%*)	HR (95% CI)^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	30 (0,91%)	27 (0,82%)	1,10 (0,66; 1,86)	1,11 (0,66; 1,87) p = 0,6891	0,0009 (-0,0035; 0,0054) p = 0,689
Zaburzenia układu immunologicznego	5 (0,15%)	0 (0,00%)	–	11,00 (0,61; 198,91) p = 0,1044	0,0015 (0,0001; 0,003) p = 0,041
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	319 (9,65%)	332 (10,05%)	0,95 (0,82; 1,11)	0,96 (0,83; 1,11) p = 0,5944	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5943
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	114 (3,45%)	108 (3,27%)	1,05 (0,81; 1,37)	1,06 (0,82; 1,37) p = 0,6804	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6804
Badania diagnostyczne	182 (5,51%)	214 (6,48%)	0,84 (0,69; 1,02)	0,85 (0,70; 1,03) p = 0,0983	-0,0097 (-0,0211; 0,0018) p = 0,0978
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	127 (3,84%)	137 (4,15%)	0,92 (0,72; 1,17)	0,93 (0,73; 1,17) p = 0,5317	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5315
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	41 (1,24%)	44 (1,33%)	0,93 (0,61; 1,42)	0,93 (0,61; 1,42) p = 0,7444	-0,0009 (-0,0063; 0,0045) p = 0,7443
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	117 (3,54%)	126 (3,81%)	0,92 (0,72; 1,19)	0,93 (0,73; 1,19) p = 0,5581	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5580
Zaburzenia układu nerwowego	111 (3,36%)	118 (3,57%)	0,93 (0,72; 1,21)	0,94 (0,73; 1,21) p = 0,6395	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6394
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1 (0,03%)	0 (0,00%)	–	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p = 0,4793
Zaburzenia psychiczne	7 (0,21%)	16 (0,48%)	0,43 (0,18; 1,05)	0,44 (0,18; 1,06) p = 0,0678	-0,0027 (-0,0056; 0,0001) p = 0,0601
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	180 (5,45%)	211 (6,38%)	0,85 (0,69; 1,03)	0,85 (0,70; 1,03) p = 0,1071	-0,0094 (-0,0207; 0,002) p = 0,1066
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4 (0,12%)	5 (0,15%)	–	0,80 (0,22; 2,98) p = 0,7396	-0,0003 (-0,0021; 0,0015) p = 0,739
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	48 (1,45%)	57 (1,72%)	0,84 (0,57; 1,23)	0,84 (0,58; 1,23) p = 0,3774	-0,0027 (-0,0087; 0,0033) p = 0,3768
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10 (0,30%)	16 (0,48%)	0,60 (0,27; 1,33)	0,63 (0,28; 1,38) p = 0,2431	-0,0018 (-0,0048; 0,0012) p = 0,2386
Uwarunkowania społeczne	2 (0,06%)	0 (0,00%)	–	5,00 (0,24; 104,14) p = 0,2987	0,0006 (-0,0004; 0,0016) p = 0,2479
Procedury medyczne i chirurgiczne	255 (7,72%)	304 (9,20%)	0,83 (0,70; 0,98)	0,84 (0,72; 0,98) p = 0,0309	-0,0148 (-0,0282; -0,0014) NNT = 68 (36; 720) p = 0,0305
Zaburzenia naczyniowe	47 (1,42%)	68 (2,06%)	0,68 (0,47; 0,99)	0,69 (0,48; 1,00) p = 0,0497	-0,00635 (-0,01265; -0,00005) NNT = 158 (80; 21361) p = 0,0483

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartości HR nie były szacowane przez autorów badania w przypadku wystąpienia <10 zdarzeń

Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 35,2% chorych w grupie EMPA i u 37,7% pacjentów w grupie kontrolnej; zmniejszenie ryzyka SAE w grupie EMPA, o 8% względem grupy kontrolnej, było istotne statystycznie: RR = 0,94 (95% CI: 0,88; 1,00); NNT = 41 (95% CI: 22; 832).

W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA w odniesieniu do SAE sklasyfikowanych jako „zaburzenia naczyniowe” (1,4% vs 2,1%; RR = 0,69 [95% CI: 0,48; 1,00]; NNT = 158 [95% CI: 80; 21361]) lub jako „procedury medyczne i chirurgiczne” (7,7% vs 9,2%; RR = 0,84 [95% CI: 0,72; 0,98]; NNT = 68 [95% CI: 36; 720]). W pozostałych kategoriach częstości SAEs były zbliżone w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania.

5.5.3 Hospitalizacje wg przyczyn skategoryzowanych wg MedDRA SOC

W ocenie bezpieczeństwa hospitalizację definiowano przez rodzaj zdarzenia niepożądanego, klasyfikowanego jako ciężkie (ang. *serious*) z powodu hospitalizacji. Tak zdefiniowane hospitalizacje analizowano jako czas do pierwszego zdarzenia, według klas MedDRA SOC. Wyniki porównania grup EMPA i placebo zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Hospitalizacje wg przyczyn skategoryzowanych wg MedDRA SOC – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023*).

Przyczyna hospitalizacji wg MedDRA SoC	EMPA (N = 3304), n (%)*	placebo (N = 3305), n (%)*	HR (95% CI)^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	19 (0,58%)	25 (0,76%)	0,76 (0,42; 1,37)	0,76 (0,42; 1,38) p = 0,3662	-0,0018 (-0,0057; 0,0021) p = 0,3646
Zaburzenia serca†	196 (5,93%)	215 (6,51%)	0,90 (0,74; 1,09)	0,91 (0,76; 1,10) p = 0,3349	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3347
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2 (0,06%)	4 (0,12%)	–	0,50 (0,09; 2,73) p = 0,4235	-0,0006 (-0,0021; 0,0008) p = 0,4142
Zaburzenia ucha i błędnika	7 (0,21%)	3 (0,09%)	2,40 (0,61; 9,40)	2,33 (0,60; 9,02) p = 0,2190	0,0012 (-0,0007; 0,0031) p = 0,2054
Zaburzenia endokrynologiczne	0 (0,00%)	2 (0,06%)	–	0,20 (0,01; 4,17) p = 0,2989	-0,0006 (-0,0016; 0,0004) p = 0,2479
Zaburzenia oka	11 (0,33%)	8 (0,24%)	1,40 (0,56; 3,49)	1,38 (0,55; 3,42) p = 0,4921	0,0009 (-0,0017; 0,0035) p = 0,4903
Zaburzenia żołądka i jelit	76 (2,30%)	93 (2,81%)	0,81 (0,60; 1,10)	0,82 (0,61; 1,10) p = 0,1867	-0,0051 (-0,0127; 0,0025) p = 0,1859
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	20 (0,61%)	35 (1,06%)	0,56 (0,32; 0,97)	0,57 (0,33; 0,99) p = 0,0452	-0,0045 (-0,0089; -0,0002) NNT = 221 (113;

Przyczyna hospitalizacji wg MedDRA SoC	EMPA (N = 3304), n (%*)	placebo (N = 3305), n (%*)	HR (95% CI)^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
					6332 p = 0,0423
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	25 (0,76%)	23 (0,70%)	1,08 (0,61; 1,91)	1,09 (0,62; 1,91) p = 0,7713	0,0006 (-0,0035; 0,0047) p = 0,7712
Zaburzenia układu immunologicznego	5 (0,15%)	0 (0,00%)	–	11,00 (0,61; 198,91) p = 0,1044	0,0015 (0,0001; 0,003) p = 0,0410
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	258 (7,81%)	269 (8,14%)	0,95 (0,80; 1,13)	0,96 (0,81; 1,13) p = 0,6200	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6200
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	96 (2,91%)	94 (2,84%)	1,01 (0,76; 1,35)	1,02 (0,77; 1,35) p = 0,8813	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8813
Badania diagnostyczne	114 (3,45%)	133 (4,02%)	0,85 (0,66; 1,09)	0,86 (0,67; 1,10) p = 0,2193	-0,0057 (-0,0149; 0,0034) p = 0,2187
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	99 (3,00%)	109 (3,30%)	0,89 (0,68; 1,17)	0,91 (0,70; 1,19) p = 0,4827	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4825
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	31 (0,94%)	38 (1,15%)	0,82 (0,51; 1,31)	0,82 (0,51; 1,31) p = 0,3985	-0,0021 (-0,007; 0,0028) p = 0,3976
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	59 (1,79%)	75 (2,27%)	0,78 (0,56; 1,10)	0,79 (0,56; 1,10) p = 0,1642	-0,0048 (-0,0116; 0,0020) p = 0,1631
Zaburzenia układu nerwowego	95 (2,88%)	103 (3,12%)	0,92 (0,69; 1,21)	0,92 (0,70; 1,21) p = 0,5653	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5652
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1 (0,03%)	0 (0,00%)	–	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p = 0,4793
Zaburzenia psychiczne	6 (0,18%)	15 (0,45%)	0,39 (0,15; 1,01)	0,40 (0,16; 1,03) p = 0,0576	-0,00272 (-0,00544; -0,00001) p = 0,0492
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	151 (4,57%)	184 (5,57%)	0,81 (0,65; 1,01)	0,82 (0,67; 1,01) p = 0,0652	-0,01 (-0,0205; 0,0006) p = 0,0646
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4 (0,12%)	5 (0,15%)	–	0,80 (0,22; 2,98) p = 0,7396	-0,0003 (-0,0021; 0,0015) p = 0,7390
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	44 (1,33%)	47 (1,42%)	0,93 (0,62; 1,40)	0,94 (0,62; 1,41) p = 0,7526	-0,0009 (-0,0065; 0,0047) p = 0,7526
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9 (0,27%)	13 (0,39%)	0,68 (0,29; 1,60)	0,69 (0,30; 1,62) p = 0,3961	-0,0012 (-0,004; 0,0016) p = 0,3933
Uwarunkowania społeczne	2 (0,06%)	0 (0,00%)	–	5,00 (0,24; 104,14) p = 0,2987	0,0006 (-0,0004; 0,0016) p = 0,2479
Procedury medyczne i chirurgiczne	237 (7,17%)	282 (8,53%)	0,83 (0,70; 0,99)	0,84 (0,71; 0,99) p = 0,0403	-0,0136 (-0,0266; -0,0006) NNT = 74 (38; 1594) p = 0,0399
Zaburzenia naczyniowe	42 (1,27%)	55 (1,66%)	0,75 (0,50; 1,12)	0,76 (0,51; 1,14) p = 0,1855	-0,0039 (-0,0097; 0,0019) p = 0,184

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartości HR nie były szacowane przez autorów badania w przypadku wystąpienia <10 zdarzeń (w analizie własnej obliczono parametry RR i RD, nieuwzględniające czasu do wystąpienia zdarzenia);

† w tym hospitalizacje z powodu niewydolności serca (patrz: Tabela 24)

W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA w odniesieniu do przyczyn hospitalizacji sklasyfikowanych jako „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” (0,6% vs 1,1%; RR = 0,57 [95% CI: 0,33; 0,99]; NNT = 221 [95% CI: 113; 6332]) lub jako „procedury medyczne i chirurgiczne” (7,2% vs 8,5%; RR = 0,84 [95% CI: 0,71; 0,99]; NNT = 74 [95% CI: 38; 1594]). Pozostałe kategorie przyczyn hospitalizacji notowano w częstościach porównywalnych w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania.

5.5.4 Przerwanie leczenia w badaniu

Porównanie grup EMPA i kontrolnej pod względem ryzyka przerwania leczenia – ogółem i według przyczyny przerwania leczenia – przedstawiono w tabeli poniżej. Medyczne przyczyny przerwania leczenia sklasyfikowano wg MedDRA SOC.

Tabela 58. Przerwanie leczenia w badaniu, ogółem i wg przyczyn – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

Przyczyna przerwania leczenia [^]	EMPA (N = 3304), n (%*)	placebo (N = 3305), n (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	557 (16,86%)	640 (19,36%)	0,87 (0,79; 0,96) p = 0,0082	-0,03 (-0,04; -0,01) NNT = 40 (23; 154) p = 0,0081
Ciężkie zdarzenie niepożądane				
<u>Ogółem</u>	<u>59 (1,79%)</u>	<u>75 (2,27%)</u>	<u>0,79 (0,56; 1,10)</u> p = 0,1642	<u>-0,0048 (-0,0116; 0,002)</u> p = 0,1631
Zaburzenia serca	5 (0,15%)	12 (0,36%)	0,42 (0,15; 1,18) p = 0,0998	-0,0021 (-0,0046; 0,0003) p = 0,0892
Zaburzenia oka	0 (0,00%)	2 (0,06%)	0,20 (0,01; 4,17) p = 0,2989	-0,0006 (-0,0016; 0,0004) p = 0,2479
Zaburzenia żołądka i jelit	1 (0,03%)	2 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5715	-0,0003 (-0,0013; 0,0007) p = 0,5638
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 (0,03%)	0 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p = 0,4793
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 (0,03%)	3 (0,09%)	0,33 (0,03; 3,20) p = 0,3414	-0,0006 (-0,0018; 0,0006) p = 0,3172
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	7 (0,21%)	8 (0,24%)	0,88 (0,32; 2,41) p = 0,7966	-0,0003 (-0,0026; 0,0020) p = 0,7965
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 (0,03%)	2 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5715	-0,0003 (-0,0013; 0,0007) p = 0,5638

Przyczyna przerwania leczenia [^]	EMPA (N = 3304), n (%*)	placebo (N = 3305), n (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Badania diagnostyczne	5 (0,15%)	6 (0,18%)	0,83 (0,25; 2,73) p = 0,7635	-0,0003 (-0,0023; 0,0017) p = 0,7632
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 (0,03%)	2 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5715	-0,0003 (-0,0013; 0,0007) p = 0,5638
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7 (0,21%)	7 (0,21%)	1,00 (0,35; 2,85) p = 0,9995	0,0000 (-0,0022; 0,0022) p = 0,9995
Zaburzenia układu nerwowego	4 (0,12%)	1 (0,03%)	4,00 (0,45; 35,78) p = 0,2148	0,0009 (-0,0004; 0,0022) p = 0,1794
Zaburzenia psychiczne	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p = 0,4793
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	16 (0,48%)	15 (0,45%)	1,07 (0,53; 2,15) p = 0,8565	0,0003 (-0,0030; 0,0036) p = 0,8565
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0 (0%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p = 0,4793
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p = 0,4793
Procedury medyczne i chirurgiczne	5 (0,15%)	11 (0,33%)	0,45 (0,16; 1,31) p = 0,1435	-0,0018 (-0,0042; 0,0006) p = 0,1332
Zaburzenia naczyniowe	5 (0,15%)	1 (0,03%)	5,00 (0,58; 42,79) p = 0,1416	0,0012 (-0,0002; 0,0027) p = 0,1022
Nieciężkie zdarzenie niepożądane				
<u>Ogółem</u>	<u>58 (1,76%)</u>	<u>42 (1,27%)</u>	<u>1,38 (0,93; 2,05)</u> <u>p = 0,1082</u>	<u>0,0048 (-0,0010; 0,0107)</u> <u>p = 0,1065</u>
Zaburzenia ucha i błędnika	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p = 0,4793
Zaburzenia żołądka i jelit	5 (0,15%)	2 (0,06%)	2,50 (0,49; 12,88) p = 0,2731	0,0009 (-0,0007; 0,0025) p = 0,2564
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 (0,09%)	2 (0,06%)	1,50 (0,25; 8,97) p = 0,6566	0,0003 (-0,0010; 0,0016) p = 0,6544
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 (0,03%)	1 (0,03%)	1,00 (0,06; 15,99) p = 0,9998	0,0000 (-0,0008; 0,0008) p = 0,9998
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	19 (0,58%)	7 (0,21%)	2,72 (1,14; 6,45) p = 0,0237	0,0036 (0,0006; 0,0066) NNH = 276 (151; 1626) p = 0,0183
Badania diagnostyczne	11 (0,33%)	9 (0,27%)	1,22 (0,51; 2,95) p = 0,6543	0,0006 (-0,0020; 0,0033) p = 0,6537
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 (0,12%)	3 (0,09%)	1,33 (0,30; 5,95) p = 0,7060	0,0003 (-0,0013; 0,0019) p = 0,705
Zaburzenia układu nerwowego	4 (0,12%)	6 (0,18%)	0,67 (0,19; 2,36) p = 0,5299	-0,0006 (-0,0025; 0,0013) p = 0,5271
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3 (0,09%)	5 (0,15%)	0,60 (0,14; 2,51) p = 0,4843	-0,0006 (-0,0023; 0,0011) p = 0,4795

Przyczyna przerwania leczenia [^]	EMPA (N = 3304), n (%*)	placebo (N = 3305), n (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2 (0,06%)	1 (0,03%)	2,00 (0,18; 22,05) p = 0,5712	0,0003 (-0,0007; 0,0013) p = 0,5634
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 (0,18%)	3 (0,09%)	2,00 (0,50; 7,99) p = 0,3265	0,0009 (-0,0009; 0,0027) p = 0,3167
Zaburzenia naczyniowe	0 (0,00%)	2 (0,06%)	0,20 (0,01; 4,17) p = 0,2989	-0,0006 (-0,0016; 0,0004) p = 0,2479
Inne przyczyny				
<u>Ogółem</u>	<u>226 (6,84%)</u>	<u>268 (8,11%)</u>	<u>0,84 (0,71; 1,00)</u> p = 0,0502	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0498
Udział w innej próbie klinicznej/badaniu	1 (0,03%)	1 (0,03%)	1,00 (0,06; 15,99) p = 0,9998	0,0000 (-0,0008; 0,0008) p = 0,9998
Problemy organizacyjne	1 (0,03%)	2 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5715	-0,0003 (-0,0013; 0,0007) p = 0,5638
Obawy bliskich związane z testowanym leczeniem	5 (0,15%)	4 (0,12%)	1,25 (0,34; 4,65) p = 0,7389	0,0003 (-0,0015; 0,0021) p = 0,7384
Brak możliwości odbycia wizyty w ośrodku z powodu problemów z zatrudnieniem	1 (0,03%)	0 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p = 0,4793
Brak możliwości odbycia wizyty w ośrodku z powodu problemów z transportem	7 (0,21%)	7 (0,21%)	1,00 (0,35; 2,85) p = 0,9995	0,0000 (-0,0022; 0,0022) p = 0,9995
Brak możliwości odbycia wizyty w ośrodku z powodu zmiany miejsca zamieszkania	9 (0,27%)	15 (0,45%)	0,60 (0,26; 1,37) p = 0,2252	-0,0018 (-0,0047; 0,0011) p = 0,22
Brak możliwości odbycia wizyty w ośrodku z powodu problemów osobistych	16 (0,48%)	8 (0,24%)	2,00 (0,86; 4,67) p = 0,1087	0,0024 (-0,0005; 0,0053) p = 0,1016
Obawy dotyczące konieczności przyjmowania zbyt wielu tabletek	4 (0,12%)	7 (0,21%)	0,57 (0,17; 1,95) p = 0,3718	-0,0009 (-0,0029; 0,0011) p = 0,3655
Obawy dotyczące testowanego leczenia	28 (0,85%)	23 (0,70%)	1,22 (0,70; 2,11) p = 0,4822	0,0015 (-0,0027; 0,0057) p = 0,4815
Przechodzenie badań	2 (0,06%)	7 (0,21%)	0,29 (0,06; 1,37) p = 0,1181	-0,0015 (-0,0033; 0,0003) p = 0,0953
Rozpoczęcie leczenia przeciwwskazanego	18 (0,54%)	31 (0,94%)	0,58 (0,33; 1,04) p = 0,0658	-0,0039 (-0,0081; 0,0002) p = 0,0624
Problemy z przyjmowaniem testowanego leku	4 (0,12%)	6 (0,18%)	0,67 (0,19; 2,36) p = 0,5299	-0,0006 (-0,0025; 0,0013) p = 0,5271
Zalecenie lekarza	41 (1,24%)	39 (1,18%)	1,05 (0,68; 1,63) p = 0,8210	0,0006 (-0,0047; 0,0059) p = 0,8209
Wola pacjenta	68 (2,06%)	92 (2,78%)	0,74 (0,54; 1,01) p = 0,0560	-0,0073 (-0,0147; 0,0002) p = 0,0549
Rekonwalescencja	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p = 0,4793

Przyczyna przerwania leczenia [^]	EMPA (N = 3304), n (%*)	placebo (N = 3305), n (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Śmierć osoby bliskiej	1 (0,03%)	0 (0%)	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p = 0,4793
Niepełnosprawność	2 (0,06%)	0 (0,00%)	5,00 (0,24; 104,14) p = 0,2987	0,0006 (-0,0004; 0,0016) p = 0,2479
Stres związany z rodziną	2 (0,06%)	4 (0,12%)	0,50 (0,09; 2,73) p = 0,4235	-0,0006 (-0,0021; 0,0008) p = 0,4142
Podróż zagraniczna	1 (0,03%)	0 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p = 0,4793
Unieruchomienie	4 (0,12%)	2 (0,06%)	2,00 (0,37; 10,92) p = 0,4231	0,0006 (-0,0008; 0,0021) p = 0,4138
Uwięzienie	0 (0%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p = 0,4793
Zmiana pracy	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p = 0,4793
Zamieszkanie w placówce opiekuńczo-wychowawczej	0 (0,00%)	2 (0,06%)	0,20 (0,01; 4,17) p = 0,2989	-0,0006 (-0,0016; 0,0004) p = 0,2479
Problemy małżeńskie	1 (0,03%)	0 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p = 0,4793
Choroba osoby bliskiej	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p = 0,4793
Stres w pracy	1 (0,03%)	0 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p = 0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p = 0,4793
Odmowa stosowania leczenia przez osobę bliską	1 (0,03%)	1 (0,03%)	1,00 (0,06; 15,99) p = 0,9998	0,0000 (-0,0008; 0,0008) p = 0,9998
Odmowa stosowania leczenia przez pacjenta	8 (0,24%)	13 (0,39%)	0,62 (0,26; 1,48) p = 0,2795	-0,0015 (-0,0042; 0,0012) p = 0,2747
Nieznane przyczyny				
Przyczyna nieznaną	214 (6,48%)	255 (7,72%)	0,84 (0,70; 1,00) p = 0,0503	-0,0124 (-0,0248; 0,0000) p = 0,0498

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] za przerwanie leczenia nie uznawano zgonu pacjenta w trakcie trwania terapii ani przerwania leczenia w ciągu 7 dni od końcowej wizyty kontrolnej

Ogółem leczenie w grupie empagliflozyny przerywało 16,9%, a w grupie kontrolnej 19,4% pacjentów. Odnotowana różnica na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie: RR = 0,87 (95% CI: 0,79; 0,96); NNT = 40 (95% CI: 23; 154).

Ciężkie zdarzenia niepożądane były (liczbowo) częściej przyczyną przerwania przyjmowania placebo niż empagliflozyny (EMPA vs placebo: 1,8% vs 2,3%; różnica NS), podobnie jak przyczyny określone jako „inne” (6,8% vs 8,11%; różnica NS) lub nieznaną (6,5% vs 7,7%; różnica NS).

W grupie EMPA nieznacznie częściej (liczbowo) niż w grupie kontrolnej odnotowywano przerwanie leczenia z powodu nieciężkich AE (1,76% vs 1,27%; różnica NS). Istotnie częściej w grupie EMPA, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzano przerywanie leczenia z powodu nieciężkiego zakażenia lub zarażenia pasożytniczego: 0,6% vs 0,2%; RR = 2,72 (95% CI: 1,14; 6,45); NNH = 276 (95% CI: 151; 1626).

5.5.5 Parametry fizyczne bezpieczeństwa

Wśród predefiniowanych punktów końcowych bezpieczeństwa badania EMPA-KIDNEY określono ocenę zmian następujących parametrów fizycznych: masy ciała i ciśnienia tętniczego krwi. Ostatecznie w publikacji *Herrington 2023* przedstawiono analizę porównania grup EMPA i placebo pod względem średnich wartości „końcowych” masy ciała i ciśnienia krwi w okresie obserwacji (uśredniony wynik pomiarów z poszczególnych wizyt w okresie obserwacji), w populacji, dla której wyniki pomiarów były dostępne. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Średnie wartości fizycznych parametrów bezpieczeństwa (masa ciała, ciśnienie krwi) – populacja pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były wyniki pomiarów; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (*Herrington 2023*).

Punkt końcowy	Średnia (SD*)		MD (95% CI)*
	EMPA (N = 3273)	placebo (N = 3265)	
Masa ciała [kg]	82,3 (5,72)	83,2 (5,71)	-0,90 (-1,18;-0,62) p <0,0001
Ciśnienie tętnicze krwi – skurczowe [mmHg]	132,8 (11,44)	135,3 (11,43)	-2,50^ (-3,05;-1,95) p <0,0001
Ciśnienie tętnicze krwi – rozkurczowe [mmHg]	76,3 (5,72)	76,8 (5,71)	-0,50 (-0,78;-0,22) p = 0,0004

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ różnica obliczona przez autorów badania w modelu MMRM = -2,6 (SE: 0,3); w przypadku pozostałych punktów końcowych przedstawionych w tabeli wartości MD obliczone przez autorów badania były zgodne z wynikami oszacowań własnych

W okresie obserwacji średnia masa ciała pacjentów w grupach EMPA i kontrolnej wynosiła, odpowiednio, 82,3 i 83,2 kg. Średnia masa ciała pacjenta leczonego empagliflozyną była w okresie obserwacji istotnie statystycznie niższa niż pacjenta przyjmującego placebo, o średnio 0,90 (95% CI: 0,62; 1,18) kg.

Średnie skurczowe ciśnienie krwi w grupach EMPA i kontrolnej wynosiło, odpowiednio, 132,8 i 135,3 mmHg. Różnica na korzyść EMPA, o 2,50 (95% CI: 1,95; 3,05) mmHg była istotna statystycznie. Istotnie niższe w grupie leczonych empagliflozyną, niż w grupie kontrolnej, było także średnie rozkurczowe ciśnienie krwi: 76,3 vs 76,8 mmHg; MD = -0,50 (95% CI: -0,78; -0,22) mmHg.

5.5.6 Parametry laboratoryjne bezpieczeństwa

5.5.6.1 Podwyższona aktywność transaminaz wątrobowych

W badaniu EMPA-KIDNEY, w ramach biochemicznej oceny bezpieczeństwa, zgodnie z protokołem analizie poddano odsetki pacjentów z podwyższoną aktywnością transaminaz, wskazującą na uszkodzenie wątroby (odrębnie dla kategorii: ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN lub ALT oraz AST $\geq 3 \times$ GGN i bilirubina $\geq 2 \times$ GGN w tej samej próbce krwi) ogółem oraz w kolejnych punktach czasowych obserwacji – od 2 do 36 mies. od randomizacji. Wyniki porównania grup EMPA i placebo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Aktywność transaminaz wskazująca na uszkodzenie wątroby w kolejnych punktach czasowych obserwacji – populacja pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były wyniki pomiarów; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

Punkt końcowy	EMPA n/N (%)	placebo n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN					
Ogółem	13/3273 (0,4%)	12/3265 (0,4%)	1,08 (0,49; 2,36) p = 0,8460	0,0003 (-0,0027; 0,0033) p = 0,8460	
Moment pomiaru (liczba miesięcy od dnia randomizacji)	2	3/3037 (0,1%)	2/3054 (0,1%)	1,51 (0,25; 9,02) p = 0,6524	0,0003 (-0,0011; 0,0018) p = 0,6503
	6	1/3037 (0,03%*)	1/3054 (0,03%*)	1,01 (0,06; 16,07) p = 0,9969	0,0000 (-0,0009; 0,0009) p = 0,9969
	12	4/3037 (0,13%*)	1/3054 (0,03%*)	4,02 (0,45; 35,97) p = 0,2130	0,0010 (-0,0005; 0,0024) p = 0,1782
	18	2/3037 (0,1%)	4/3054 (0,1%)	0,50 (0,09; 2,74) p = 0,4270	-0,0007 (-0,0022; 0,0009) p = 0,4174
	24	3/3037 (0,1%)	2/3054 (0,1%)	1,51 (0,25; 9,02) p = 0,6524	0,0003 (-0,0011; 0,0018) p = 0,6503
	30	0/3037 (0,0%)	3/3054 (0,1%)	0,14 (0,01; 2,78) p = 0,1993	-0,0010 (-0,0023; 0,0003) p = 0,1336
	36	0/3037 (0,0%)	0/3054 (0,0%)	–	–
ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN i bilirubina $\geq 2 \times$ GGN					
Ogółem	2/3273 (0,1%)	4/3265 (0,1%)	0,50 (0,09; 2,72) p = 0,4217	-0,0006 (-0,0021; 0,0009) p = 0,4125	
Moment pomiaru (liczba miesięcy od dnia randomizacji)	2	0/3037 (0,0%)	0/3054 (0,0%)	–	–
	6	0/3037 (0,0%)	0/3054 (0,0%)	–	–
	12	2/3037 (0,07%*)	1/3054 (0,03%*)	2,01 (0,18; 22,17) p = 0,5682	0,0003 (-0,0008; 0,0014) p = 0,5607
	18	0/3037 (0,0%)	1/3054 (0,03%*)	0,34 (0,01; 8,23) p = 0,5032	-0,0003 (-0,0012; 0,0006) p = 0,4799
	24	0/3037 (0,00%)	0/3054 (0,0%)	–	–

Punkt końcowy	EMPA n/N (%)	placebo n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
30	0/3037 (0,0%)	2/3054 (0,1%)	0,20 (0,01; 4,19) p = 0,3005	-0,0007 (-0,0018; 0,0005) p = 0,2483
36	0/3037 (0,0%)	0/3054 (0,0%)	–	–

* obliczone na podstawie dostępnych danych

Aktywność ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN w okresie obserwacji stwierdzono ogółem u 0,4% pacjentów w każdej z grup (n = 13 vs n = 12, odpowiednio w grupach EMPA i placebo), a aktywność ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN z jednoczesnym stężeniem bilirubiny $\geq 2 \times$ GGN – u 0,1% pacjentów w każdej z grup (n = 2 vs n = 4, odpowiednio w grupach EMPA i placebo). Wszystkie przypadki podwyższenia aktywności transaminaz wątrobowych do analizowanych poziomów w grupie EMPA zostały wykryte do 24 miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

5.5.6.2 Średnie wartości parametrów laboratoryjnych

W badaniu EMPA-KIDNEY, w ramach biochemicznej oceny bezpieczeństwa, zgodnie z protokołem analizie poddano także, uzyskane w okresie obserwacji, średnie stężenia potasu, sodu, wapnia (stężenie skorygowane) i fosforanów oraz wskaźnik hematokrytowy i stężenie hemoglobiny. Stężenie potasu oceniano w populacji pacjentów poddanych randomizacji, dla których wyniki pomiarów były dostępne, a pozostałe parametry – w subpopulacji pacjentów z Wielkiej Brytanii, na podstawie wyników uzyskanych w miejscowych laboratoriach. Wyniki porównania średnich pomiędzy grupami EMPA i kontrolną przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Średnie wartości parametrów laboratoryjnych bezpieczeństwa, ciągłe punkty końcowe – populacja pacjentów, dla których dostępne były wyniki pomiarów (potas) lub pacjenci z Wielkiej Brytanii (sód, wapń, fosforany, hematokryt, hemoglobina); EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (Herrington 2023).

Punkt końcowy	EMPA		placebo		MD (95% CI)
	N	średnia (SD*)	N	średnia (SD*)	
Stężenie potasu [mmol/l]	3273 [^]	4,52 (0,57)	3265 [^]	4,55 (0,57)	-0,04 (-0,05;-0,02)
Stężenie sodu [mmol/l]	3037 [†]	139,3 (2,10)	3054 [†]	138,8 (1,99)	0,50 (0,22; 0,78)* p = 0,0004*
Skorygowane stężenie wapnia [mmol/l]	3037 [†]	2,36 (0,21)	3054 [†]	2,35 (0,20)	0,01 (-0,02; 0,04)* p = 0,4795*
Stężenie fosforanów [mmol/l]	3037 [†]	1,17 (0,21)	3054 [†]	1,13 (0,20)	0,04 (0,01; 0,07)* p = 0,0047*
Hematokryt [%]	3037 [†]	40,4 (4,20)	3054 [†]	38,2 (3,97)	2,20 (1,65; 2,75)* p <0,0001*

Punkt końcowy	EMPA		placebo		MD (95% CI)
	N	średnia (SD*)	N	średnia (SD*)	
Hemoglobina [g/l]	3037 [†]	135,3 (12,61)	3054 [†]	127,8 (11,92)	7,50 (5,84; 9,16)* p <0,0001*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] populacja pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były wyniki pomiarów;

[†] subpopulacja pacjentów z Wielkiej Brytanii, ocena w lokalnych laboratoriach

W okresie obserwacji średnia wartość hematokrytu była wyższa w grupie EMPA, w porównaniu z grupą placebo, o średnio 2,20 (95% CI: 1,65; 2,75) % (odpowiednio 40,4% vs 38,2%). Różnica na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie. Analogiczną, istotną statystycznie różnicę na korzyść empagliflozyny odnotowano w odniesieniu do średniego stężenia hemoglobiny: 135,3 vs 127,8 g/l; MD = 7,50 (5,84; 9,16) g/l.

Niewielkie średnie różnice międzygrupowe stężeń sodu (139,3 vs 138,8 mmol/l; MD = 0,50 [95% CI: 0,22; 0,78]) i fosforanów (1,17 vs 1,13 mmol/l; MD = 0,04 [95% CI: 0,01; 0,07]) spełniły kryteria istotności statystycznej, nie są one jednak istotne klinicznie – w obu grupach średnie stężenia mieściły się w zakresach normy.

Średnie stężenia potasu i wapnia (stężenie skorygowane) były porównywalne pomiędzy pacjentami przyjmującymi empagliflozynę i placebo.

6 Empagliflozyna *versus* placebo, dodane do SoC – badania z randomizacją oceniające zastępcze punkty końcowe w krótszym okresie obserwacji

6.1 Badanie EMPA-REG RENAL

6.1.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie EMPA-REG RENAL, zidentyfikowane w wyniku przeglądu systematycznego, było wielośrodową próbą III fazy z randomizacją oraz z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny stosowanej jako leczenie dodane do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z przewlekłą chorobą nerek. Dane dotyczące metodyki oraz wyników badania, opisane poniżej, pochodzą z publikacji pełnotekstowej *Barnett 2014*.

Randomizacja w badaniu została przeprowadzona przez sponsora przy użyciu systemu internetowego (IWRS). W celu zapewnienia równej liczebności ocenianych grup wykorzystano metodę blokową. Jako czynniki stratyfikacji uwzględniono: stopień pogorszenia czynności nerek, definiowany na podstawie wartości eGFR (stadium 2 [eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²] vs 3 [eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m²] vs 4 [eGFR od ≥ 15 do < 30 ml/min/1,73 m²]), stężenie hemoglobiny glikowanej w momencie skринingu ($< 8,5\%$ vs $\geq 8,5\%$) oraz standardowe leczenie przeciwcukrzycowe stosowane przez pacjenta (insulina w monoterapii vs leczenie skojarzone z insuliną, pochodnymi sulfonylomocznika lub glinidami vs każde inne leczenie).

Pacjentów ze stadium 2 przewlekłej choroby nerek randomizowano w stosunku 1:1:1 do grup równoległych otrzymujących: empagliflozynę w dawce 25 mg vs empagliflozynę w dawce 10 mg vs placebo. Pacjentów z chorobą w stadium 3 oraz 4 randomizowano w stosunku 1:1 do grup empagliflozyna w dawce 25 mg vs placebo. Tylko jedna z interwencji analizowanych w badaniu jest oceniana w analizie własnej – empagliflozyna w dawce 10 mg stosowana raz dziennie. W związku z tym poniżej przedstawiono odpowiednie dane i wyniki jedynie podgrupy z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² (stadium 2), w zakresie interwencji istotnych dla analizy – dla porównania empagliflozyna 10 mg vs grupa kontrolna (placebo).

W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie pacjentów oraz badaczy. Dostęp do przypisanych pacjentom kodów wygenerowanych podczas randomizacji ograniczono do osób niebiorących bezpośrednio udziału w badaniu, odpowiedzialnych za stronę techniczną i nadzór. Leczenie przypisane pacjentowi pozostawało nieznane dla pacjenta, personelu medycznego oraz personelu odpowiedzialnego za analizę danych przez cały czas trwania badania. Możliwość wcześniejszego zniesienia zaślepienia badacza istniała w razie sytuacji nagłych, które wymagały znajomości leczenia stosowanego przez pacjenta w celu zastosowania odpowiedniego leczenia lub zapewnienia bezpieczeństwa chorego.

Czas leczenia pacjentów w badaniu wynosił 52 tygodnie. Analizę większości punktów końcowych przeprowadzono w dwóch punktach czasowych – po 24 tygodniach oraz w momencie zakończenia leczenia (po 52 tygodniach). Okres obserwacji obejmował dodatkowo 3 tygodnie następujące po zakończeniu leczenia, po których miała miejsce wizyta *follow-up*, na której dokonywano końcowej oceny istotnych parametrów. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej względem wartości wyjściowej oceniana w 24 tygodniu. Do eksploracyjnych punktów końcowych należały: zmiana stężenia HbA1c oceniana w momencie zakończenia leczenia (52 tydzień badania), a także: zmiana stężenia glukozy na czczo, zmiana masy ciała, zmiana ciśnienia tętniczego krwi oraz ocena bezpieczeństwa, obejmująca ocenę parametrów życiowych i parametrów laboratoryjnych, jak również ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych.

Analizę skuteczności w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których dostępne były dane dotyczące wyjściowej wartości HbA1c. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Podstawowe cechy metodyki badania EMPA-REG RENAL zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 62. Charakterystyka metodyki badania EMPA-REG RENAL, EMPA vs placebo.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Moc statystyczna	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
EMPA-REG RENAL	<i>Superiority</i>	IIA/ 5/5 (R2;B2;W1)	52 tyg. leczenia + 3 tyg. <i>follow-up</i>	Tak	EMPA [^] vs placebo: 98 vs 95	ITT	127 (międzynarodowe)	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly

[^] dotyczy wyłącznie grupy otrzymującej empagliflozynę w dawce 10 mg u pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m².

Skryningowi poddano 1317 pacjentów, z czego 576 wykluczono, najczęściej z powodu niespełnienia kryteriów selekcji do badania. Najpierw miał miejsce 2-tygodniowy okres *run-in* placebo, po którym

Jardiance (empagliflozyna) | u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

następowała randomizacja do odpowiednich grup. Ostatecznie w procesie randomizacji, przeprowadzonym z uwzględnieniem stadium przewlekłej choroby nerek jako czynnika stratyfikacyjnego, uwzględniono 741 pacjentów. Z 292 chorych z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² do grupy otrzymującej empagliflozynę w dawce 10 mg trafiło 98 pacjentów, a do grupy placebo – 97 pacjentów. Dwie osoby, które przypisano do grupy placebo nie otrzymały ocenianego leczenia i nie zostały uwzględnione w analizach skuteczności i bezpieczeństwa. Leczenie oraz udział w badaniu przedwcześnie zakończyło 10 osób w grupie interwencji i 8 osób w grupie kontrolnej, najczęściej z powodu zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody. Odsetki pacjentów, którzy ukończyli leczenie wynosiły 89,8% w grupie EMPA oraz 89,7% w grupie placebo. Przepływ pacjentów w badaniu EMPA-REG RENAL podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 63. Przepływ pacjentów w badaniu EMPA-REG RENAL, EMPA vs placebo

Etap	EMPA-REG RENAL	
Skrining	1317	
	576	
– Wykluczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niespełnione kryteria włączenia i wyłączenia: 487 ▪ Wycofanie zgody na udział w badaniu: 31 ▪ Utrata z obserwacji: 5 ▪ Zdarzenia niepożądane (AEs): 4 ▪ Inne przyczyny: 49 	
	741	
Randomizacja	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²: 292 <ul style="list-style-type: none"> ○ EMPA 25 vs EMPA 10[^] vs placebo: 97 vs 98 vs 97 • Pacjenci z eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m²: 375 • Pacjenci z eGFR od ≥ 15 do < 30 ml/min/1,73 m²: 74 	
Wynik randomizacji	Podgrupa z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²†	
	EMPA 10[^], n (%)	placebo, n (%)
Otrzymanie leczenia	98/98 (100,0%)	95/97 (97,9%)
Przedwczesne zakończenie leczenia	10 (10,2%)	8 (8,2%)
AEs	4 (4,1%)	5 (5,2%)
Odstępstwo od protokołu	1 (1,0%)	0 (0,0%)
Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Odmowa pacjenta	4 (4,1%)	2 (2,1%)
Inne	1 (1,0%)	0 (0,0%)
Ukończenie leczenia	88 (89,8%)	87 (89,7%)
Analiza skuteczności	98 (100,0%)	95 (97,9%)

† w tabeli podano wyniki randomizacji wyłącznie w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² (stadium 2 PChN), ponieważ wyłącznie w tej podgrupie jedną z ocenianych interwencji było leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg;

w tabeli pominięto wyniki randomizacji podgrup z eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² (stadium 3 PChN) i z eGFR od ≥ 15 do < 30 ml/min/1,73 m² (stadium 4 PChN), których randomizowano wyłącznie do grup empagliflozyny 25 mg i placebo;

[^] pacjenci otrzymujący empagliflozynę w dawce 10 mg stanowią jedyną grupę otrzymującą interwencję istotną dla analizy własnej, opis w dalszej części rozdziału dotyczy wyłącznie porównania tej grupy z grupą kontrolną, a grupa ta (tutaj: EMPA 10) jest dalej opisywana jako EMPA (pominięto grupę leczoną empagliflozyną w dawce 25 mg)

Badanie EMPA-REG RENAL, jako poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, zostało sklasyfikowane na poziomie IIA w hierarchii doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

W badaniu EMPA-REG RENAL prawidłowo przeprowadzono randomizację i zastosowano zaślepienie oraz szczegółowo opisano kryteria wykluczenia pacjentów z badania. W związku z tym próbę oceniono na 5 punktów w skali Jadad, co oznaczało ocenę EMPA-REG RENAL jako badanie najwyższej jakości według kryteriów tej skali. Ocenę w skali Jadad wraz z komentarzami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Randomizacja, zaślepienie i kompletność obserwacji w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie (skala Jadad); EMPA vs placebo.

Badanie	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Kompletność obserwacji
EMPA-REG RENAL	5/5 (R2;B2;W1)	Randomizacja blokowa z wykorzystaniem systemu IWRS. Czynniki stratyfikacji: stopień pogorszenia czynności nerek (stadium choroby nerek: 2 [eGFR ≥ 60 do < 90] vs 3 [eGFR ≥ 30 do < 60] vs 4 [eGFR ≥ 15 do < 30]), stężenie HbA1c ($< 8,5\%$ vs $\geq 8,5\%$), stosowane standardowe leczenie przeciwcukrzycowe (insulina w monoterapii vs leczenie skojarzone z insuliną, pochodnymi sulfonilomocznika lub glinidami vs każde inne leczenie). Pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m ² randomizowano do grup empagliflozyna 10 mg vs empagliflozyna 25 mg vs placebo w stosunku 1:1:1.	Podwójne zaślepienie (pacjenci i badacze). Zaślepienie dotyczyło również personelu odpowiedzialnego za analizowanie dane.	Tak, na wykresie przedstawiono szczegółowo przepływ pacjentów, z uwzględnieniem chorych utraconych z obserwacji

Pogłębioną ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu EMPA-REG RENAL przeprowadzono przy użyciu narzędzia zalecanego przez *Cochrane Collaboration* – RoB2. Wyniki tej oceny dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

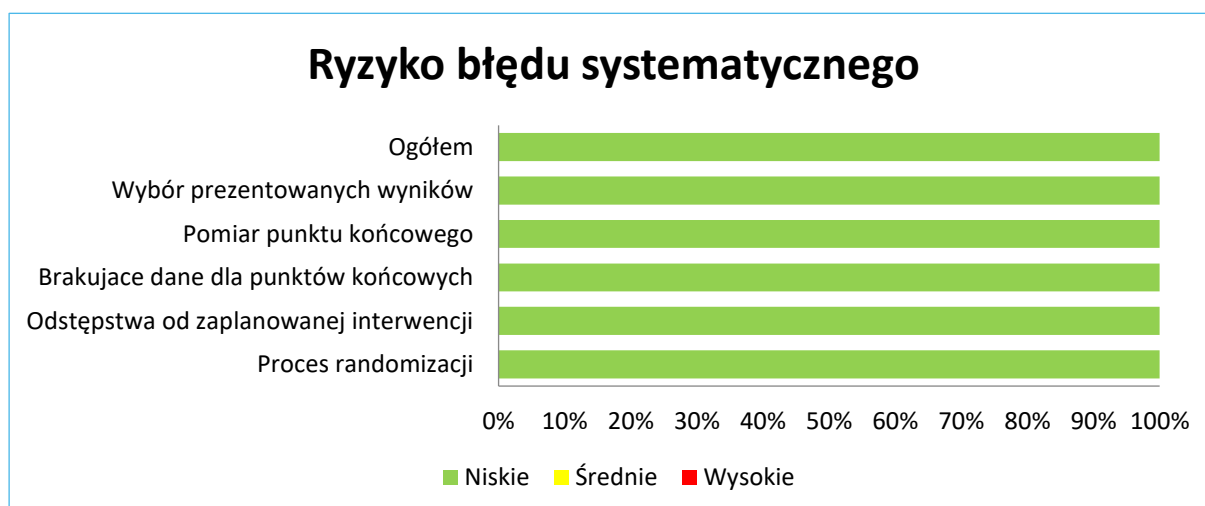
Tabela 65. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu z randomizacją EMPA-REG RENAL narzędziem RoB2, EMPA vs placebo.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące wyniki	Pomiar punktu końcowego	Selektywna publikacja wyników	Ogółem
Zmiana stężenia HbA1c	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana eGFR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana uACR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące wyniki	Pomiar punktu końcowego	Selektywna publikacja wyników	Ogółem
Bezpieczeństwo (AEs)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ogółem analiza przeprowadzona za pomocą narzędzia RoB2 wskazywała na niskie ryzyko błędu systematycznego w ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych. W badaniu przeprowadzono randomizację metodą blokową przy użyciu IWRS, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Zastosowano podwójne zaślepienie, obejmujące pacjentów, badaczy oraz personel analizujący dane. W związku z tym stwierdzono niskie ryzyko błędu wynikającego z przebiegu procesu randomizacji oraz odstępstw od zaplanowanej interwencji (ITT). Ponadto, niskie ryzyko błędu wynikało także z oceny punktów końcowych zgodnie z ustalonym protokołem badania oraz z małej liczby pacjentów utraconych z obserwacji lub takich, którzy zakończyli leczenie z powodu znaczących odstępstw od protokołu. Ponadto, większość ocenianych punktów końcowych była obiektywna, oparta na pomiarach laboratoryjnych. Dla subiektywnych punktów końcowych (np. częstość występowania AEs) ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego również oceniono na niskie z powodu zastosowania w badaniu podwójnego zaślepienia. Szczegółowe wyniki oceny narzędziem RoB2, z komentarzami, zamieszczono w załączniku. Graficzne podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu EMPA-REG RENAL przedstawiono poniżej.

Wykres 18. Podsumowanie wyników oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu EMPA-REG RENAL, narzędziem RoB2; EMPA vs placebo.



6.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania włączano pacjentów dorosłych ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2. Wymagano, aby stężenie hemoglobiny glikowanej wynosiło od 7,0% do 10,0% w czasie skriningu oraz 2-tygodniowego okresu *run-in* placebo. Kolejnym istotnym kryterium włączenia było rozpoznanie przewlekłej choroby nerek potwierdzone przez eGFR wynoszące od 15 do 90 ml/min/1,73 m² oszacowane wg wzoru MDRD. Wymagano, aby pacjenci kwalifikowani do badania przyjmujący standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, stosowali leki w stabilnych lub w maksymalnych tolerowanych dawkach przez ≥12 tygodni przed randomizacją. W przypadku stosowania insuliny dopuszczano korektę dawki w zakresie <10% dawki stosowanej w momencie randomizacji.

Z udziału w badaniu wykluczano pacjentów, u których w okresie *run-in* placebo odnotowano niekontrolowaną hiperglikemię, zdefiniowaną jako stężenie glukozy na czczo >13,3 mmol/l. Dyskwalifikowano także pacjentów z niewydolnością nerek (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) oraz wymagających stosowania przewlekłej dializy lub ostrej dializy w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Do udziału w badaniu nie dopuszczano chorych będących biorcami nerki. Pacjenci kwalifikowani do badania nie mogli stosować farmakologicznego leczenia otyłości (w ciągu 3 miesięcy przed skriningiem) lub innych interwencji powodujących niestabilność masy ciała podczas skriningu. Ponadto, do stanów i chorób dyskwalifikujących pacjenta z udziału w badaniu należały: choroby wątroby, choroby nowotworowe występujące w ciągu ostatnich 5 lat oraz ostry zespół wieńcowy, udar mózgu lub TIA w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w procesie kwalifikacji do badania EMPA-REG RENAL zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów zastosowane w rekrutacji do badania EMPA-REG RENAL; EMPA vs placebo.

EMPA-REG RENAL ^{&}	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza cukrzycy typu 2 ▪ Wiek ≥18 lat ▪ Stężenie HbA1c w zakresie od 7,0% do 10,0% (53-86 mmol/mol) ▪ eGFR <90 ml/min/1,73 m² (w okresie skriningu oraz 2-tygodniowego okresu <i>run-in</i> placebo) ▪ U pacjentów stosujących przeciwcukrzycowe leczenie farmakologiczne wymagano stosowania leczenia bez zmiany dawkowania (w przypadku insuliny dopuszczano zmianę o <10% dawki stosowanej w momencie randomizacji) lub w maksymalnych tolerowanych dawkach, w ciągu ≥12 tygodni przed randomizacją ▪ BMI ≤45 kg/m²

EMPA-REG RENAL ^{&}	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niekontrolowana hiperglikemia zdefiniowana jako stężenie glukozy na czczo >13,3 mmol/l w czasie 2-tygodniowego okresu <i>run-in</i> placebo ▪ Niewydolność nerek zdefiniowana jako eGFR <15 ml/min ▪ Konieczność stosowania przewlekłej dializy lub ostrej dializy w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ Stan po transplantacji nerki ▪ Ostry zespół wieńcowy, udar mózgu lub TIA w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ Choroby wątroby ▪ Operacja przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 2 lat ▪ Choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat ▪ Leczenie farmakologiczne otyłości w ciągu 3 miesięcy przed skringiem lub interwencje powodujące niestabilność masy ciała w czasie skringingu

[&] źródła danych: publikacja *Barnett 2014*.

6.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Liczebność pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² włączonych do badania wynosiła 98 osób w grupie leczonej empagliflozyną 10 mg oraz 95 osób w grupie placebo. Średnia wieku pacjentów była równa 63,2 lata w grupie interwencji i 62,6 lat w grupie kontrolnej. Większość pacjentów była rasy białej (prawie 70%) lub azjatyckiej (26%), a ponad połowę chorych stanowili mężczyźni (60%).

Wszyscy pacjenci, zgodnie z kryteriami włączenia, mieli zdiagnozowaną cukrzycę typu 2. U 54% chorych rozpoznanie postawiono ponad 10 lat wcześniej. Średnie stężenie hemoglobiny glikowanej wynosiło 8,02% w grupie EMPA oraz 8,09% w grupie placebo. Stężenie glukozy na czczo było podobne w obu analizowanych grupach i wynosiło odpowiednio 8,1 mmol/l vs 8,0 mmol/l. Do leków przeciwcukrzycowych stosowanych przez pacjentów należały: metformina w monoterapii (15%), insulina w monoterapii (12%), metformina i pochodne sulfonilomocznika (23%) oraz metformina i insulina (19%). Pozostali pacjenci przyjmowali standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, niewyróżnione szczegółowo w badaniu. Ponadto, ponad 87% pacjentów stosowało leczenie hipotensyjne, w tym 77% pacjentów przyjmowało leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB). Do innych leków stosowanych przez chorych należały diuretyki (34%), beta-adrenolityki (30%) i blokery kanałów wapniowych (30%).

Wszyscy pacjenci leczeni empagliflozyną w dawce 10 mg mieli przewlekłą chorobę nerek zdefiniowaną na podstawie obniżonego przesączania kłębuszkowego, z wartością eGFR w zakresie od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m², a średnie eGFR oceniane wg wzoru MDRD wynosiło w tej grupie 70,8 ml/min/1,73 m², w porównaniu do 71,8 ml/min/1,73 m² w grupie placebo.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo wyjściową charakterystykę demograficzną i kliniczną grup pacjentów empagliflozyna 10 mg vs placebo z badania EMPA-REG RENAL.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu EMPA-REG RENAL: EMPA vs placebo.

Parametr	EMPA-REG RENAL	
	EMPA, N = 98	placebo, N = 95
Płeć męska, n (%)	60 (61,2%)	56 (58,9%)
Wiek, średnia (SD) [lata]	63,2 (8,5)	62,6 (8,1)
Pochodzenie etniczne, rasa, n (%)		
Biała	69 (70,4%)	65 (68,4%)
Azjatycka	25 (25,5%)	26 (27,4%)
Czarna/afroamerykańska	3 (3,1%)	4 (4,2%)
Inna	1 (1,0%)	0 (0,0%)
Czas od diagnozy cukrzycy typu 2, n (%)		
≤1 rok	0 (0,0%)	1 (1,1%)
>1 do 5 lat	18 (18,4%)	19 (20,0%)
>5 do 10 lat	22 (22,4%)	29 (30,5%)
>10 lat	58 (59,2%)	46 (48,4%)
Stosowane standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, n (%)		
Metformina w monoterapii	13 (13,3%)	16 (16,8%)
Insulina w monoterapii	12 (12,2%)	11 (11,6%)
Metformina + pochodne sulfonilomocznika	25 (25,5%)	20 (21,1%)
Metformina + insulina	23 (23,5%)	14 (14,7%)
Inne leczenie	25 (25,5%)	34 (35,8%)
Stosowane leczenie hipotensyjne, n (%)		
Ogółem	86 (87,8%)	83 (87,4%)
Diuretyki	33 (33,7%)	32 (33,7%)
Diuretyki pętlowe	8 (8,2%)	6 (6,3%)
Tiazydy	14 (14,3%)	22 (23,2%)
Beta-adrenolityki	27 (27,6%)	30 (31,6%)
Blokery kanałów wapniowych	33 (33,7%)	24 (25,3%)
ACEi/ARB	74 (75,5%)	74 (77,9%)
Pomiary kliniczne i laboratoryjne związane z chorobą nerek, średnia (SD)		
eGFR [ml/min/1,73 m ²] ¹	70,8 (10,3)	71,8 (10,2)
Pomiary kliniczne i laboratoryjne związane z cukrzycą, średnia (SD)		
HbA1c [%]	8,02 (0,84)	8,09 (0,80)

Parametr	EMPA-REG RENAL	
	EMPA, N = 98	placebo, N = 95
Stężenie glukozy na czczo [mmol/l]	8,1 (1,9)	8,0 (2,1)
Inne pomiary kliniczne i laboratoryjne, średnia (SD)		
Masa ciała [kg]	92,1 (21,4)	86,0 (20,0)
BMI [kg/m ²]	32,4 (5,4)	30,8 (5,6)
SBP [mmHg]	137,4 (15,0)	134,7 (17,0)
DBP [mmHg]	76,5 (8,9)	77,5 (9,4)
Hematokryt [%] ²	41,5 (4,8)	42,2 (5,0)
Stężenie kwasu moczowego [μmol/l] ²	341 (126)	339 (125)
Stężenie kreatyniny w surowicy [μmol/l] ²	86,96 (14,92)	85,55 (13,89)
Stężenie sodu [mmol/l] ^{2,3}	140 (2)	141 (2)
Stężenie potasu [mmol/l] ^{2,3}	4,2 (0,3)	4,1 (0,3)
Stężenie wapnia [mmol/l] ^{2,3}	2,4 (0,1)	2,4 (0,1)
Stężenie magnezu [mmol/l] ^{2,3}	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)
Stężenie fosforanów [mmol/l] ^{2,3}	1,2 (0,1)	1,2 (0,1)
Cholesterol całkowity [mmol/l] ^{2,4}	4,04 (0,10)	4,24 (0,10)
Cholesterol HDL [mmol/l] ^{2,4}	1,26 (0,04)	1,28 (0,03)
Cholesterol LDL [mmol/l] ^{2,4}	2,03 (0,09)	2,22 (0,9)
Trójglicerydy [mmol/l] ^{2,4}	1,63 (0,10)	1,67 (0,12)

¹ wg wzoru MDRD;

² ocena w populacji bezpieczeństwa, liczebność EMPA vs placebo: 98 vs 95;

³ normalizacja wartości do standardowych zakresów referencyjnych;

⁴ dane przedstawiono jako średnia (SE).

Ogółem charakterystyki wyjściowe kliniczne i demograficzne pacjentów włączonych do badania EMPA-REG RENAL były zbalansowane pomiędzy grupami EMPA vs placebo.

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

Interwencją ocenianą w badaniu EMPA-REG RENAL była empagliflozyna stosowana jako leczenie dodane do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego. Pacjenci przyjmowali lek doustnie, raz dziennie rano w dawce 10 mg lub 25 mg (w wyniku randomizacji pacjenci byli przypisywani do grupy otrzymującej EMPA w dawce 10 mg lub 25 mg, lub do grupy kontrolnej). W celu utrzymania zaślepienia stosowanej interwencji w grupie kontrolnej pacjenci przyjmowali placebo dawkowane analogicznie jak empagliflozyna w grupie interwencji. Stosowanie empagliflozyny w dawce 10 mg dopuszczano jedynie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m². U chorych z bardziej upośledzoną

czynnością nerek, efekt działania empagliflozyny, polegający na zwiększeniu wydalania glukozy z moczem, jest zmniejszony, a większa dawka leku zapewnia silniejsze działanie i w związku z tym stosowanie EMPA w dawce 25 mg u tych pacjentów nie wiązało się z koniecznością dostosowania dawkowania. Interwencję ocenianą w analizie własnej stanowi jedynie empagliflozyna w dawce 10 mg, w związku z czym ekstrahowano wyniki i dane dotyczące jedynie grup istotnych dla analizy klinicznej – empagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo).

Czas trwania leczenia ocenianego w badaniu wynosił 52 tygodnie.

Wszyscy pacjenci stosowali ponadto standardowe leczenie przeciwcukrzycowe. Wymagano, aby przez ≥ 12 tygodni przed rozpoczęciem badania przyjmowano leki w stałych dawkach. Przez pierwsze 24 tygodnie badania również nie dopuszczano modyfikacji dawkowania leków. Jedynie w sytuacji stwierdzenia znacznej hiperglikemii (stężenie glukozy na czczo $>13,3$ mmol/l w okresie od 1 do 12 tygodnia badania lub $>11,1$ mmol/l od 12 do 24 tygodnia) istniała możliwość zmiany stosowanego leczenia. Stosowano wówczas leczenie ratunkowe, zgodnie z lokalną praktyką. Po tym czasie dopuszczano zmianę dawkowania stosowanego leczenia, jeśli było to wskazane klinicznie w celu zapewnienia optymalnej kontroli glikemii.

Pacjenci stosujący wyjściowo leki hipotensyjne, w tym leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron mogli kontynuować leczenie w trakcie stosowania ocenianej interwencji. Wśród chorych włączonych do badania najczęściej stosowaną terapię przeciwnadciśnieniową stanowiły leki z grup ACEi lub ARB, które przyjmowało 77% pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo interwencje stosowane w badaniu EMPA-REG RENAL.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanych w badaniu EMPA-REG RENAL.

Badanie	Interwencja: EMPA	Komparator: placebo
Dawkowanie leków	Empagliflozyna (EMPA): 10 mg p.o. raz dziennie rano	Placebo imitujące tabletkę empagliflozyny, p.o. raz dziennie rano
Czas leczenia	52 tygodnie	
Leczenie towarzyszące	Standardowe leczenie przeciwcukrzycowe bez zmian dawkowania przez pierwsze 24 tygodnie, po tym czasie dopuszczano zmianę stosowanego leczenia, jeśli było to wskazane klinicznie. W przypadku stwierdzenia stężenia glukozy na czczo $>13,3$ mmol/l pomiędzy 1 a 12 tygodniem lub $>11,1$ mmol/l pomiędzy 12 a 24 tygodniem dopuszczano leczenie ratunkowe zgodne z lokalnymi zasadami, jeśli zostało uznane za zasadne przez badacza. Dopuszczano stosowanie innych leków – w tym leków hipotensyjnych.	

6.1.4 Skuteczność kliniczna

6.1.4.1 Zmiana wartości eGFR

Zmiana eGFR stanowiła punkt końcowy oceniany w badaniu EMPA-REG RENAL w ramach analizy bezpieczeństwa. Jako parametr wykorzystywany w ocenie czynności nerek w PChN w analizie własnej ten punkt końcowy uwzględniono w ocenie skuteczności. Poniżej przedstawiono dane dotyczące zmiany wartości eGFR w badaniu EMPA-REG RENAL.

Tabela 67. Zmiana eGFR względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

Parametr	EMPA, N = 98, średnia (SD)		Placebo, N = 95, średnia (SD)		EMPA vs placebo, MD (95% CI)*
	Wartość wyjściowa	Zmiana względem wartości wyjściowej	Wartość wyjściowa	Zmiana względem wartości wyjściowej	
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	70,8 (10,3)	-2,04 (9,9)	71,8 (10,2)	-0,71 (9,7)	-1,33 (-4,10; 1,44), p = 0,3458

Średnie wyjściowe wartości eGFR w analizowanej podgrupie badania wynosiły 70,8 ml/min/1,73 m² w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną oraz 71,8 ml/min/1,73 m² w grupie placebo. W momencie zakończenia badania w obu grupach odnotowano spadek eGFR w porównaniu do stanu wyjściowego: średnio o 2,04 ml/min/1,73 m² w grupie EMPA oraz średnio o 0,71 ml/min/1,73 m² w grupie placebo. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami dotycząca spadku wartości eGFR występującego podczas leczenia nie była istotna statystycznie: MD = -1,33 (95% CI: -4,10; 1,44). Ponadto, spadek przesączania kłębuszkowego zaobserwowany w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną był odwracalny. Ostatni pomiar wykonany podczas 3-tygodniowego okresu *follow-up* następującego po zakończeniu leczenia wskazywał na powrót eGFR do wartości wyjściowej.

6.1.4.2 Zmiana kategorii albuminurii

W ramach oceny wpływu analizowanej interwencji na czynność nerek oceniano także utratę albumin z moczem. W ocenie wykorzystano pomiar stosunku stężeń albuminy do kreatyniny w próbce moczu (uACR). Pomiaru dokonywano wyjściowo oraz w momencie zakończenia leczenia, po 52 tygodniach stosowania ocenianego leku. Na podstawie wartości wskaźnika uACR utratę albumin z moczem u pacjentów klasyfikowano jako: brak albuminurii (uACR <30 mg/g), mikroalbuminuria (uACR ≥30 do <300 mg/g) lub makroalbuminuria (uACR ≥300 mg/g).

Tabela 68. Zmiana wartości uACR od poziomu wyjściowego do 52 tygodnia badania, zmiana kategorii utraty albumin z moczem; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

Zakończenie leczenia, n (%)	EMPA, N = 93 [^]			placebo, N = 94 [^]		
	Wyjściowo			Wyjściowo		
	Brak albuminurii, N = 66	Mikroalbuminuria, N = 18	Makroalbuminuria, N = 9	Brak albuminurii, N = 69	Mikroalbuminuria, N = 19	Makroalbuminuria, N = 6
Brak albuminurii	59 (89,4%)	5 (27,8%)	1 (11,1%)	59 (85,5%)	5 (26,3%)	0 (0,0%)
Mikroalbuminuria	7 (10,6%)	11 (61,1%)	5 (55,6%)	10 (14,5%)	13 (68,4%)	1 (16,7%)
Makroalbuminuria	0 (0,0%)	2 (11,1%)	3 (33,3%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	5 (83,3%)

[^] w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów, dla których dostępne były wyniki wszystkich pomiarów, nie zastosowano imputacji brakujących danych.

Wyjściowo zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej, u większości pacjentów nie występowała albuminuria. Po zakończeniu leczenia wartość uACR <30 mg/g utrzymała się u 89% tych chorych w grupie EMPA oraz u 86% chorych otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, u których wyjściowo stwierdzono mikroalbuminurię, zmniejszenie utraty albumin do poziomu <30 mg/g (brak albuminurii) po zakończeniu badania odnotowano u 28% w grupie EMPA oraz 26% w grupie placebo. Odpowiednio u 2 i 1 pacjenta odnotowano zwiększenia nasilenia utraty albumin z moczem pozwalające na rozpoznanie makroalbuminurii. Wyjściowo, makroalbuminurię stwierdzono u pojedynczych pacjentów w obu grupach. Poprawę (brak albuminurii lub mikroalbuminuria w 52 tygodniu badania) stwierdzono u 6 pacjentów (67%) w grupie EMPA oraz u 1 chorego (17%) w grupie placebo. Należy jednak zaznaczyć, że liczebności grup pacjentów, u których odnotowano utratę białka z moczem, były niewielkie, w związku z tym do uzyskanych wyników trzeba podchodzić ostrożnie.

W przedstawionych poniżej obliczeniach własnych progresję albuminurii definiowano jako zmianę kategorii albuminurii na wyższą, tzn. stwierdzenie utraty albumin ≥ 30 mg/g w 52 tygodniu badania u pacjentów, u których wyjściowo występowała normoalbuminuria lub stwierdzenie makroalbuminurii w 52 tygodniu u pacjentów, u których wyjściowo odnotowano mikroalbuminurię. Wyniki dotyczące progresji albuminurii odnotowane u pacjentów w badaniu EMPA-REG RENAL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69. Progresja albuminurii u chorych z wyjściową normo- lub mikroalbuminurią, ocena w 52 tygodniu badania; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

Punkt końcowy	EMPA, n (%)	placebo, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Progresja albuminurii	9/84 (10,7%)	11/88 (12,5%)	0,86 (0,37; 1,96) p = 0,7154	-0,02 (-0,11; 0,08) p = 0,7144

Progresję albuminurii odnotowano u 11% pacjentów w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną oraz u 13% pacjentów w grupie placebo, czyli do progresji dochodziło nieznacznie częściej w grupie kontrolnej. Wynik porównania grup nie był istotny statystycznie, RR = 0,86 (95% CI: 0,37; 1,96).

6.1.4.3 Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy

Do parametrów oceniających czynność nerek, analizowanych w badaniu należała zmiana stężenia kreatyniny w surowicy względem wartości wyjściowej oceniana w 52 tygodniu badania. Dane oraz wyniki dotyczące stężenia kreatyniny pochodzące z badania EMPA-REG RENAL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

Parametr	EMPA, N = 98, średnia (SD)		placebo, N = 95, średnia (SD)		EMPA vs placebo, MD (95% CI)*
	Wartość wyjściowa	Zmiana względem wartości wyjściowej	Wartość wyjściowa	Zmiana względem wartości wyjściowej	
Stężenie kreatyniny w surowicy [μmol/l] ¹	86,96 (14,92)	2,58 (1,22)	85,55 (13,89)	0,95 (1,04)	1,63 (-8821,03; 8824,29) p = 0,9997

Wyjściowe wartości stężenia kreatyniny zaobserwowane w obu grupach były podobne i wynosiły około 87 μmol/l w grupie interwencji i 86 μmol/l w grupie kontrolnej. Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy wynosił średnio 2,58 μmol/l w grupie EMPA oraz średnio o 0,95 μmol/l w grupie placebo. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

6.1.4.4 Inne punkty końcowe skuteczności ocenione w badaniu

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu EMPA-REG RENAL była zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej względem wartości wyjściowej oceniana w 24 tygodniu. Jako eksploracyjny punkt końcowy analizowano także zmianę stężenia HbA1c ocenianą w momencie zakończenia badania – po 52 tygodniach leczenia. W ramach oceny kontroli glikemii podczas leczenia, oceniano także zmianę stężenia glukozy na czczo oraz liczbę pacjentów, którzy wymagali leczenia ratunkowego z powodu niekontrolowanej hiperglikemii. W pozostałych eksploracyjnych punktach końcowych dotyczących skuteczności oceniano zmiany masy ciała oraz zmiany wartości ciśnienia tętniczego występujące podczas stosowania ocenianej interwencji.

Wyniki porównania skuteczności EMPA vs placebo w zakresie ciągłych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Ciągłe punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

Punkt końcowy	EMPA, N = 98, średnia (95% CI) [^]	placebo, N = 95, średnia (95% CI) [^]	MD (95% CI) [^]
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Zmiana stężenia HbA1c względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [%]	-0,46 (-0,60; -0,32)	0,06 (-0,08; 0,20)	-0,52 (-0,72; -0,32), p < 0,0001
Eksploracyjne punkty końcowe			
Zmiana stężenia HbA1c względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [%]	-0,57 (-0,73; -0,41)	0,06 (-0,10; 0,22)	-0,62 (-0,85; -0,39), p < 0,0001
Zmiana stężenia glukozy na czczo względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [mmol/l]	-0,77 (-1,14; -0,40)	0,31 (-0,06; 0,68)	-1,09 (-1,62; -0,55), p < 0,0001
Zmiana stężenia glukozy na czczo względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [mmol/l]	-1,15 (-1,70; -0,60)	0,41 (0,02; 0,80)	-1,56 (-2,10; -1,02), p < 0,0001
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [kg]	-1,76 (-2,21; -1,31)	-0,33 (-0,80; 0,14)	-1,43 (-2,09; -0,77), p < 0,0001
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [kg]	-2,00 (-2,63; -1,37)	-0,44 (-1,07; 0,19)	-1,56 (-2,45; -0,67), p = 0,0006
Zmiana SBP względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [mmHg]	-2,9 (-5,2; 0,6)	0,7 (-1,7; 3,0)	-3,6 (-6,9; -0,3), p = 0,0333
Zmiana SBP względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [mmHg]	-1,7 (-4,3; 0,91)	1,6 (-1,0; 4,2)	-3,3 (-7,0; 0,3), p = 0,0745
Zmiana DBP względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [mmHg]	-1,4 (-2,6; -0,2)	1,1 (-0,2; 2,3)	-2,5 (-4,3; -0,7), p = 0,0056
Zmiana DBP względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [mmHg]	-1,2 (-2,6; 0,2)	1,5 (0,1; 2,9)	-2,7 (-4,6; -0,8), p = 0,0062

[^] średnia skorygowana oszacowana z zastosowaniem modelu ANCOVA. Jako metodę imputacji brakujących danych zastosowano LOCF (z ang. *last observation carried forward*)

W 24 tygodniu badania w grupie interwencji (EMPA) odnotowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny glikowanej średnio o 0,46%, a w grupie kontrolnej niewielki wzrost stężenia HbA1c – o 0,06%. Przy porównaniu analizowanych grup zaobserwowano, że empagliflozyna powodowała istotnie większy, średnio o 0,52% spadek stężenia HbA1c w porównaniu do grupy kontrolnej. W ocenie przeprowadzonej po 52 tygodniach uzyskano podobne wyniki, wskazujące na utrzymywanie się lepszej kontroli glikemii w grupie EMPA także w dłuższym okresie obserwacji. Ponadto odnotowano istotnie większy spadek stężenia glukozy na czczo podczas stosowania EMPA w porównaniu do placebo (spadek większy średnio o 1,09 mmol/l w 24 tygodniu i większy średnio o 1,56 mmol/l w 52 tygodniu).

Pozostałe analizowane punkty końcowe wskazywały na większy spadek masy ciała występujący podczas leczenia empagliflozyną w porównaniu do placebo (spadek średnio o 1,43 kg większy w 24 tygodniu)

oraz większy spadek ciśnienia tętniczego (SBP: spadek większy średnio o 3,6 mmHg, DBP: spadek większy średnio o 2,5 mmHg). Wyniki analiz przeprowadzonych w 52 tygodniu wskazywały na utrzymywanie się korzystnego wpływu ocenianej interwencji na masę ciała i ciśnienie tętnicze.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania skuteczności EMPA vs placebo w zakresie dychotomicznych punktów końcowych.

Tabela 72. Dychotomiczne punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

Punkt końcowy	EMPA, n/N (%) [^]	placebo, n/N (%) [^]	OR (95% CI)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Eksploracyjne punkty końcowe					
Liczba pacjentów z HbA1c $\geq 7,0\%$ wyjściowo oraz HbA1c $< 7,0\%$ w 24 tygodniu	16/94 (17,0%)	6/89 (6,7%)	2,65 (0,939; 7,479), p = 0,0655	2,52 (1,03; 6,16) p = 0,0419	0,10 (0,01; 0,19) NNT = 10 (6; 94) p = 0,0287
Liczba pacjentów ze zmniejszeniem masy ciała $> 5\%$ względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu	11/98 (11,2%)	2/95 (2,1%)	-	5,33 (1,21; 23,42) p = 0,0267	0,09 (0,02; 0,16) NNT = 11 (7; 45) p = 0,0094
Liczba pacjentów z niekontrolowanym ciśnieniem wyjściowo (SBP ≥ 130 mm Hg lub DBP ≥ 80 mm Hg) oraz kontrolowanym ciśnieniem tętniczym w 24 tygodniu (SBP < 130 mm Hg oraz DBP < 80 mm Hg)	14/74 (18,9%)	11/63 (17,5%)	-	1,08 (0,53; 2,21) p = 0,8258	0,01 (-0,11; 0,14) p = 0,8252
Liczba pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe do 24 tygodnia	2/98 (2,0%)	18/95 (18,9%)	0,087 (0,019; 0,391), p = 0,0015	0,11 (0,03; 0,45) p = 0,0023	RD = -0,17 (-0,25; -0,09) NNT = 6 (4; 12) p < 0,0001

[^] w przypadku brakujących danych stosowano metodę LOCF (z ang. *last observation carried forward*) z wyjątkiem liczby pacjentów osiągniętych stężenie HbA1c $< 7,0\%$, osiągających spadek masy ciała $> 5\%$ oraz osiągających CTK $< 130/80$ mmHg w 24 tygodniu – w przypadku brakujących danych uznawano to jako brak osiągnięcia punktu końcowego

Dychotomiczne punkty końcowe oceniano w 24 tygodniu badania. Uzyskane wyniki potwierdzały korzystny wpływ EMPA na kontrolę glikemii przez zmniejszenie ryzyka wystąpienia niekontrolowanej hiperglikemii, wymagającej zastosowania leczenia ratunkowego oraz zwiększenie prawdopodobieństwa osiągnięcia stężenia HbA1c poniżej 7,0%. Uzyskane wyniki potwierdzały także korzystny wpływ ocenianej interwencji na masę ciała – istotnie więcej pacjentów w grupie EMPA osiągało ponad 5% spadek masy ciała. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia tętniczego pomiędzy analizowanymi grupami (EMPA vs placebo).

6.1.5 Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano parametry życiowe, wartości istotnych parametrów laboratoryjnych oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

6.1.5.1 Zdarzenia niepożądane

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące w okresie od przyjęcia pierwszej dawki leku do 7 dni po zakończeniu leczenia. Zdarzenia niepożądane kodowano przy użyciu terminologii MedDRA, wersja 15.1. W badaniu wyróżniono zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI), do których należały: epizody hipoglikemii (potwierdzenie stężenia glukozy w surowicy $\leq 3,9$ mmol/l lub zdarzenie wymagające zewnętrznej pomocy), zakażenia dróg moczowych, zakażenia narządów płciowych, hipowolemia oraz złamania kości. W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, AESI wyróżnionych w badaniu oraz zdarzeń niepożądanych odnotowywanych najczęściej w grupie EMPA (3 najczęstsze).

Tabela 24. Częstość zdarzeń niepożądanych odnotowanych w grupach EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

Punkt końcowy	EMPA, N = 98 n (%)	placebo, N = 95 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych				
AEs ogółem	86 (87,8%)	83 (87,4%)	1,00 (0,90; 1,12) p = 0,9352	0,00 (-0,09; 0,10) p = 0,9351
AEs związane z leczeniem	37 (37,8%)	31 (32,6%)	1,16 (0,79; 1,70) p = 0,4576	0,05 (-0,08; 0,19) p = 0,4554
Zakończenie leczenia z powodu AEs	4 (4,1%)	5 (5,3%)	0,78 (0,21; 2,80) p = 0,6980	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,6976
Poważne (<i>severe</i>) AEs	6 (6,1%)	15 (15,8%)	0,39 (0,16; 0,96) p = 0,0399	-0,10 (-0,18; -0,01) NNT = 11 (6; 108) p = 0,0301
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	6 (6,1%)	11 (11,6%)	0,53 (0,20; 1,37) p = 0,1904	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,1810
Zgony	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
AESI				
Hipoglikemia ¹	26 (26,5%)	23 (24,2%)	1,10 (0,67; 1,78), p = 0,7115	0,02 (-0,10; 0,15), p = 0,7110
- Hipoglikemia wymagająca zewnętrznej pomocy	1 (1,0%)	0 (0,0%)	2,91 (0,12; 70,54), p = 0,5115	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,4757
Zakażenia dróg moczowych ²	14 (14,3%)	15 (15,8%)	0,90 (0,46; 1,77), p = 0,7702	-0,02 (-0,12; 0,09), p = 0,7702
Zakażenia narządów płciowych ³	7 (7,1%)	6 (6,3%)	1,13 (0,39; 3,24), p = 0,8189	0,01 (-0,06; 0,08), p = 0,8185

Punkt końcowy	EMPA, N = 98 n (%)	placebo, N = 95 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hipowolemia ⁴	1 (1,0%)	1 (1,1%)	0,97 (0,06; 15,28), p = 0,9824	0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,9824
Złamania kości	2 (2,0%)	3 (3,2%)	0,65 (0,11; 3,78), p = 0,6282	-0,01 (-0,06; 0,03), p = 0,6262
AEs występujące najczęściej w grupie EMPA				
Hipoglikemia ⁵	27 (27,6%)	25 (26,3%)	1,05 (0,66; 1,67) p = 0,8467	0,01 (-0,11; 0,14) p = 0,8466
Zakażenie dróg moczowych ⁶	14 (14,3%)	14 (14,7%)	0,97 (0,49; 1,92) p = 0,9291	0,00 (-0,10; 0,09) p = 0,9291
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14 (14,3%)	7 (7,4%)	1,94 (0,82; 4,59) p = 0,1324	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1189

¹ potwierdzone zdarzenia, ze stężeniem glukozy $\leq 3,9$ mmol/l lub zdarzenia wymagające zewnętrznej pomocy;

² oznacza zdarzenia niepożądane zgodne z terminem: zakażenia dróg moczowych, obejmuje 67 preferowanych terminów wg MedDRA 15.1;

³ oznacza zdarzenia niepożądane zgodne z terminem: zakażenia narządów płciowych, obejmuje 87 preferowanych terminów wg MedDRA 15.1;

⁴ oznacza zdarzenia niepożądane zgodne z terminem: hipowolemia, obejmuje 8 preferowanych terminów wg MedDRA 15.1;

⁵ oznacza zdarzenia, dla których preferowanym terminem wg MedDRA 15.1 jest hipoglikemia;

⁶ oznacza zdarzenia, dla których preferowanym terminem wg MedDRA 15.1 jest zakażenie dróg moczowych.

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 88% pacjentów w grupie EMPA oraz u 87% pacjentów w grupie placebo, co wskazywało na brak istotnych różnic pomiędzy grupami, RR = 1,00 (95% CI: 0,90; 1,12). Obserwowane AEs rzadko prowadziły do zakończenia leczenia, a odsetki pacjentów, u których raportowano wystąpienie wspomnianego zdarzenia były podobne w obu grupach (EMPA vs placebo) i wynosiły odpowiednio 4% oraz 5%. Nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku występowania AEs związanych z leczeniem oraz ciężkich (*serious*) AEs pomiędzy analizowanymi grupami. Poważne (*severe*) zdarzenia niepożądane występowały istotnie rzadziej w grupie EMPA (6%) niż w grupie placebo (16%): RR = 0,39 (95%CI: 0,16; 0,96), NNT = 11. W czasie obserwacji pacjentów w badaniu nie odnotowano żadnych zgonów.

Do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania wyróżnionych w badaniu należała hipoglikemia, którą odnotowano u 27% pacjentów leczonych empagliflozyną oraz u 24% chorych otrzymujących placebo. Hipoglikemia wymagająca zewnętrznej pomocy wystąpiła jedynie u 1 pacjenta w grupie interwencji. Różnice w ryzyku występowania hipoglikemii oraz hipoglikemii wymagającej zewnętrznej pomocy pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie, odpowiednio: RR = 1,10 (95% CI: 0,67; 1,78) oraz RR = 2,91 (95% CI: 0,12; 70,54). Zakażenia dróg moczowych odnotowano u 15% pacjentów a zakażenia narządów płciowych u 7% pacjentów. Dla obu kategorii zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupami EMPA vs placebo. Pozostałe zdarzenia

wyróżnione jako AESI występowały rzadko (hipowolemia – 1%, złamania kości – 3%), a ryzyko ich występowania było podobne w obu grupach.

Do najczęstszych raportowanych zdarzeń niepożądanych należały hipoglikemia (27%) i zakażenia dróg moczowych (14%), wyróżnione w badaniu jako AESI, oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (11%). Nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku ich występowania pomiędzy analizowanymi grupami (EMPA vs placebo).

6.1.5.2 Parametry laboratoryjne

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano także zmiany parametrów laboratoryjnych wskazujących na bezpieczeństwo ocenianej terapii. Analizowano m.in. stężenie elektrolitów, hematokryt oraz lipidogram.

Dane dotyczące ocenianych parametrów laboratoryjnych w grupach EMPA vs placebo badania EMPA-REG RENAL przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiono zmiany poszczególnych parametrów od wartości wyjściowej do ostatniego pomiaru w badaniu, jeśli nie zaznaczono inaczej.

Tabela 73. Ocena bezpieczeństwa, parametry laboratoryjne; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

Parametr	EMPA, N = 98, średnia (SD)		placebo, N = 95, średnia (SD)		EMPA vs placebo, MD (95% CI)*
	Wartość wyjściowa	Zmiana względem wartości wyjściowej	Wartość wyjściowa	Zmiana względem wartości wyjściowej	
Hematokryt [%]	41,5 (4,8)	2,1 (4,0)	42,2 (5,0)	-1,8 (3,0)	3,90 (2,90; 4,90) p < 0,0001
Stężenie kwasu moczowego [μmol/l]	341 (126)	-31 (90)	339 (125)	-4 (80)	-27,00 (-51,01; -2,99) p = 0,0275
Stężenie sodu [mmol/l] ²	140 (2)	1 (2)	141 (2)	0 (2)	1,00 (0,55; 1,45) p < 0,0001
Stężenie potasu [mmol/l] ²	4,2 (0,3)	-0,1 (0,3)	4,1 (0,3)	0,0 (0,3)	-0,10 (-0,18; -0,02) p = 0,0206
Stężenie wapnia [mmol/l] ²	2,4 (0,1)	0,0 (0,1)	2,4 (0,1)	0,0 (0,1)	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Stężenie magnezu [mmol/l] ²	0,9 (0,1)	0,0 (0,1)	0,9 (0,1)	0,0 (0,1)	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Stężenie fosforanów [mmol/l] ²	1,2 (0,1)	0,0 (0,1)	1,2 (0,1)	0,0 (0,1)	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000

¹ różnica pomiędzy wartością wyjściową i w 52 tygodniu badania;

² normalizacja wartości do zakresu referencyjnego.

W trakcie badania odnotowano wzrost hematokrytu w grupie EMPA średnio o 2,1% oraz średni spadek równy 1,8% w grupie placebo. Wskazywało to na istotnie większy wzrost hematokrytu w grupie interwencji, MD = 3,90 (95% CI: 2,90; 4,90), $p < 0,0001$. Zaobserwowano także spadek stężenia kwasu moczowego średnio o 31 $\mu\text{mol/l}$ w grupie EMPA oraz średnio o 4 $\mu\text{mol/l}$ w grupie placebo, co świadczyło o istotnie większym, korzystnym efekcie EMPA w porównaniu do placebo w zakresie ocenianego punktu końcowego, MD = -27,00 (95% CI: -51,01; -2,99), $p = 0,0275$. Stężenia większości elektrolitów ocenianych w badaniu nie zmieniły się znacząco w trakcie badania, a odnotowane zmiany były podobne w grupach EMPA i placebo. Jedynie dla stężeń sodu i potasu odnotowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie. Należy jednak zauważyć, że średnie wartości ocenianych parametrów utrzymywały się w granicach normy a zaobserwowane zmiany nie miały znaczenia klinicznego.

W tabeli poniżej przedstawiono zmiany poszczególnych parametrów lipidogramu ocenianego wyjściowo oraz w 52 tygodniu badania EMPA-REG RENAL.

Tabela 74. Ocena bezpieczeństwa, lipidogram; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.

Parametr	EMPA, N = 98		placebo, N = 95		MD (95% CI)*
	Wartość wyjściowa, średnia (SE)	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia sk. (SE)	Wartość wyjściowa, średnia (SE)	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia sk. (SE)	
Cholesterol całkowity [mmol/l] ¹	4,04 (0,10)	0,10 (0,08)	4,24 (0,10)	0,11 (0,08)	-0,01 (-0,23; 0,21) $p = 0,9295$
Cholesterol HDL [mmol/l] ¹	1,26 (0,04)	0,00 (0,02)	1,28 (0,03)	-0,05 (0,02)	0,05 (-0,01; 0,11) $p = 0,0749$
Cholesterol LDL [mmol/l] ¹	2,03 (0,09)	0,10 (0,07)	2,22 (0,9)	0,08 (0,07)	0,02 (-0,17; 0,21) $p = 0,8393$
Triglicerydy [mmol/l] ¹	1,63 (0,10)	-0,03 (0,10)	1,67 (0,12)	0,29 (0,10)	-0,32 (-0,63; -0,01) $p = 0,0405$

1 przedstawione wartości wyjściowe to średnia (SE), a zmiana względem wartości wyjściowej to średnia skorygowana (SE).

Wyjściowo, średnie wartości poszczególnych parametrów lipidogramu ocenianych w badaniu były prawidłowe. W czasie trwania badania największe zaobserwowane zmiany dotyczyły stężenia trójglicerydów oraz cholesterolu HDL. Jednak oceniane parametry utrzymywały się w normie, co wskazywało ogółem na dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji w zakresie wpływu na gospodarkę lipidową.

6.2 Badanie EMPRA

6.2.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie EMPRA. Było to jednośrodkowe, eksploracyjne badanie z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny stosowanej jako leczenie dodane do ACEi u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W ramach oceny skuteczności analizowano zmiany wybranych parametrów laboratoryjnych odzwierciedlających czynność istotnych układów i narządów, a szczególnym punktem zainteresowania badania była ocena wpływu stosowanej interwencji na regulację układu renina-angiotensyna-aldosteron. Metodykę oraz wyniki badania EMPRA przedstawiono w publikacji *Antlager 2022*.

Do badania włączano pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zdefiniowaną na podstawie obniżenia eGFR (wartości od 15 do 59 ml/min/1,73 m²) oraz z albuminurią. Do odpowiednich kohort kwalifikowano chorych z rozpoznaną cukrzycą typu 2 oraz bez cukrzycy typu 2. W pierwszym etapie badania wszyscy pacjenci musieli przebyć 2-tygodniowy okres *run-in*, w czasie którego modyfikowano leczenie hamujące układ RAS: po odstawieniu dotychczas stosowanego leku, włączano enalapryl lub ramipryl zwiększając stopniowo dawkowanie do osiągnięcia docelowej dawki wynoszącej 10 mg dwa razy dziennie dla enalaprylu oraz 10 mg raz dziennie dla ramiprylu. Następnie w obrębie kohorty (pacjenci z cukrzycą typu 2 lub pacjenci bez cukrzycy typu 2) pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej empagliflozynę lub do grupy placebo. Czas trwania leczenia przypisanego w procesie randomizacji wynosił 12 tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana stężenia angiotensyny 1-7 w surowicy względem wartości wyjściowej oceniana po 12 tygodniach stosowania empagliflozyny jako leczenie dodane do ACEi. Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu należały zmiany innych parametrów wchodzących w skład układu RAS. Większość z nich (z wyjątkiem stężenia aldosteronu oraz ARO) stanowiły parametry specjalistyczne, pozwalające dokładnie scharakteryzować wpływ ocenianej interwencji na układ RAS, które jednak nie są wykonywane rutynowo w praktyce i nie mają istotnego znaczenia klinicznego. W związku z tym nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej i nie ekstrahowano odpowiednich danych. W dalszej części rozdziału przedstawiono jedynie wyniki pozwalające ocenić wpływ ocenianej interwencji na układ RAS w zakresie istotnym dla analizy klinicznej. Do pozostałych drugorzędowych punktów końcowych analizowanych w badaniu EMPRA należały zmiany parametrów nerkowych, zmiany innych parametrów laboratoryjnych ocenianych we krwi lub w moczu, pozwalających ocenić skuteczność empagliflozyny oraz ocena bezpieczeństwa.

Ocenę skuteczności przeprowadzono zgodnie z regułą *per-protocol*. Ocenę prowadzono osobno w kohortach pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 oraz bez cukrzycy. Ogółem w analizach nie uwzględniono trzech pacjentów. Dwóch chorych przedwcześnie zakończyło leczenie z powodu pogorszenia czynności nerek do wartości eGFR <15 ml/min/1,73 m² dyskwalifikującego z dalszego udziału w badaniu. Ponadto, jednego chorego wykluczono z powodu liczby próbek niewystarczającej do przeprowadzenia analiz.

Podstawowe cechy metodyki badania EMPRA zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 75. Charakterystyka metodyki badania EMPRA, EMPA vs placebo.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMI/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Moc statystyczna	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
EMPRA	<i>Superiority</i>	II A / 3/5	12 tygodni	Tak	Pacjenci z cukrzycą typu 2, EMPA vs placebo: 11 vs 12 Pacjenci bez cukrzycy typu 2, EMPA vs placebo: 11 vs 11	<i>Per protocol</i>	Jeden ośrodek w Austrii	Medical University of Vienna

Skriningiem objęto 51 pacjentów, których oceniano pod kątem spełnienia kryteriów włączenia i wykluczenia z badania. Trzech chorych wykluczono na tym etapie z powodu braku wyrażenia zgody na udział w badaniu. Ostatecznie w procesie randomizacji uwzględniono ogółem 48 pacjentów, w tym 24 chorych z rozpoznaną cukrzycą typu 2 oraz 24 chorych bez cukrzycy typu 2. Randomizowano chorych w stosunku 1:1 do grup empagliflozyna vs placebo. Do każdej z grup badania trafiło 12 pacjentów. Wszyscy chorzy otrzymali leczenie przypisane w procesie randomizacji. Zarówno w kohorcie pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i w kohorcie pacjentów bez cukrzycy przedwczesne zakończenie leczenia odnotowano u jednego pacjenta w grupie interwencji. Nie zaobserwowano przypadków utraty pacjentów z obserwacji. W analizach uwzględniono pacjentów, którzy ukończyli 12-tygodniowe leczenie oceniane w badaniu oraz dla których dostępne były próbki wystarczające do przeprowadzenia odpowiednich analiz. Przeptyw pacjentów w badaniu EMPRA został podsumowany w tabeli poniżej.

Tabela 76. Przepływ pacjentów w badaniu EMPRA, EMPA vs placebo.

Etap / populacja	EMPA-KIDNEY ^{&}			
	EMPA		placebo	
Skryning	51			
– Wykluczenie	3			
	▪ Brak zgody na udział w badaniu: 3			
	48			
Randomizacja	Pacjenci z cukrzycą typu 2		Pacjenci bez cukrzycy typu 2	
	EMPA	placebo	EMPA	placebo
	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
Otrzymanie leczenia	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
Utrata z obserwacji	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Przedwczesne zakończenie leczenia	1 ¹ (8,3%)	0 (0,0%)	1 ¹ (8,3%)	0 (0,0%)
Wykluczenie z analiz	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 ² (8,3%)
Analiza	11 (91,7%)	12 (100%)	11 (91,7%)	11 (91,7%)

¹ przedwczesne zakończenie leczenia spowodowane pogorszeniem czynności nerek do wartości eGFR <15 ml/min/1,73 m² dyskwalifikującej pacjenta z dalszego udziału w badaniu;

² jednego pacjenta wykluczono z analiz z powodu niewystarczającej liczby próbek.

Badanie EMPRA było poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją oraz z podwójnym zaślepieniem, w związku z czym zostało sklasyfikowane na poziomie IIA w hierarchii doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

W ocenie w skali Jadad punkty przyznano za prawidłowy sposób randomizacji i zaślepienia oraz opis kryteriów wykluczenia pacjentów z badania. Jednak nie opisano szczegółowo procesu randomizacji oraz zaślepienia stosowanej interwencji, co skutkowało przyznaniem 3/5 punktów. Ocena w skali Jadad wraz z komentarzami została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 77. Randomizacja, zaślepienie i kompletność obserwacji w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie (skala Jadad); EMPA vs placebo.

Badanie	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Kompletność obserwacji
EMPRA	3/5 (R1;B1;W1)	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1.	Podwójne zaślepienie (pacjenci i personel medyczny). Zaślepienie dotyczyło także personelu analizującego oceniane punkty końcowe. Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie, brak opisu zaślepienia.	Przedstawiono przepływ pacjentów, z uwzględnieniem chorych utraconych z obserwacji

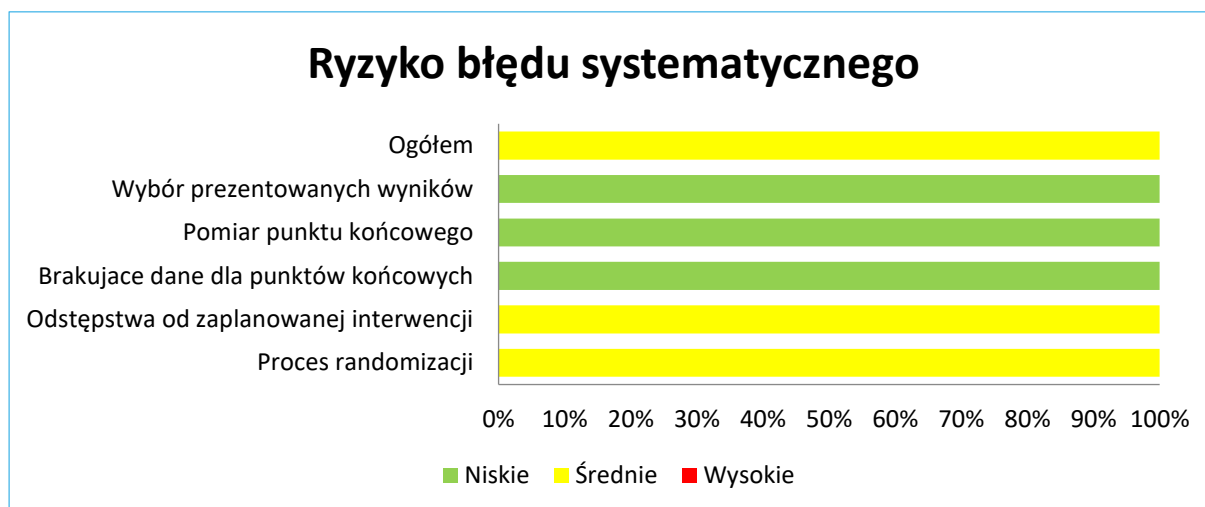
Bardziej szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu EMPRA przeprowadzono przy użyciu narzędzia zalecanego przez *Cochrane Collaboration*. Wyniki oceny dla wybranych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu z randomizacją EMPRA narzędziem RoB2, EMPA vs placebo.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące wyniki	Pomiar punktu końcowego	Selektywna publikacja wyników	Ogółem
Zmiana eGFR	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Zmiana uACR	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Bezpieczeństwo	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie

W ocenie ryzyko błędu systematycznego przeprowadzonej z wykorzystaniem narzędzia RoB2 nie uwzględniono pierwszorzędowego punktu końcowego ocenianego w badaniu z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia do niniejszej analizy, co opisano powyżej. Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji zostało ocenione na średnie. Proces randomizacji przeprowadzono prawidłowo, co potwierdzały zbalansowane charakterystyki wyjściowe pacjentów dla większości ocenianych cech. Istotne różnice zaobserwowane w pojedynczych analizowanych parametrach mogą być przypadkowe, szczególnie biorąc pod uwagę małą liczebność analizowanych grup. Zastrzeżeniem w stosunku do przeprowadzonej randomizacji był brak wystarczająco szczegółowego opisu całego procesu, niepozwalający m.in. na potwierdzenie utrzymywania utajenia sekwencji alokacji. W badaniu przeprowadzono analizę *per-protocol*, która charakteryzuje się większymi ograniczeniami niż analiza ITT. Niewielu pacjentów poddanych randomizacji nie uwzględniono w analizie, odsetek pacjentów wykluczonych z analiz w poszczególnych grupach był podobny. Należy jednak zwrócić uwagę na niewielką liczebność grup badania, co zwiększa wpływ wypadnięcia nawet pojedynczych osób na ogólny wynik badania. Ryzyko błędu wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji oceniono na średnie. Ogółem niewielu pacjentów wykluczono z analiz, żaden pacjent nie został utracony z obserwacji. Ryzyko błędu wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego również oceniono na niskie. Podobnie jak ryzyko błędu wynikającego z selekcji raportowanych wyników, z uwagi na zgodność przeprowadzonych analiz z wcześniej ustalonym protokołem badania. Analizowane punkty końcowe dotyczące oceny czynności nerek opierały się na obiektywnych parametrach, w związku z czym ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie. Ryzyko tego błędu oceniono na niskie także w przypadku oceny bezpieczeństwa, z uwagi na zastosowanie w badaniu podwójnego zaślepienia. W związku z powyższym ryzyko błędu systematycznego ogółem oceniono jako średnie dla wszystkich punktów końcowych. Graficzne podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu EMPRA przedstawiono poniżej.

Wykres 19. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu EMPRA narzędziem RoB2; EMPA vs placebo.



6.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia pacjentów do badania EMPRA przedstawiono w publikacji *Antlager 2022*. Dodatkowo szczegółowe kryteria wykluczenia dostępne były na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Do badania włączano dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stopnia 3 lub 4 zdefiniowaną na podstawie eGFR w zakresie od 15 do 59 ml/min/1,73 m² oszacowanego wg wzoru MDRD w czasie preskriningu. Warunkiem kwalifikacji była obecność albuminurii potwierdzona przez całkowite wydalanie albumin z moczem wynoszące ponad 30 mg/24h oceniane w dobowej zbiórce moczu lub stosunek stężeń albuminy do kreatyniny w dowolnej próbce moczu przekraczający 30 mg/g.

Chorych rekrutowano do dwóch kohort – pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy typu 2. Wymogiem kwalifikacji do kohorty obejmującej pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 było potwierdzenie rozpoznania cukrzycy przez stwierdzenie podwyższonego stężenia glukozy na czczo wynoszącego >126 mg/dl (>7 mmol/l) lub podwyższonego stężenia hemoglobiny glikowanej (>6,5%). W kwalifikacji do drugiej kohorty, rozpoznanie cukrzycowej choroby nerek stanowiło kryterium wykluczenia. Pozostałe kryteria dyskwalifikujące z udziału w badaniu były takie same dla wszystkich pacjentów i obejmowały: niewydolność nerek zdefiniowaną jako eGFR <15 ml/min/1,73 m², hiperkaliemię przekraczającą 5,1 mmol/l, stwierdzenie białkomoczu pozwalającego na rozpoznanie zespołu nerczycowego (utrata białka z moczem wynosząca ≥3,5 g dziennie). Z badania wykluczano także chorych z niedociśnieniem (skurczowe ciśnienie tętnicze <120 mmHg w pomiarach ambulatoryjnych), ze zbyt małą masą ciała (BMI <18,5 kg/m²) oraz kobiety w ciąży lub planujące ciążę.

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w procesie kwalifikacji do badania EMPRA zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów zastosowane w rekrutacji do badania EMPA-KIDNEY; EMPA vs placebo.

EMPRA [®]		
	Pacjenci z cukrzycą typu 2	Pacjenci bez cukrzycy typu 2
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznanie PChN zdefiniowane jako eGFR 15-59 ml/min/1,73 m² oszacowane wg wzoru MDRD w momencie preskryningu ▪ Całkowite wydalanie albuminy z moczem >30 mg/24h (lub stosunek albuminy do kreatyniny w próbce moczu [uACR] >30 mg/g) ▪ Stężenie glukozy na czczo >126 mg/dl (7 mmol/l) lub poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) >6,5% ▪ Wiek ≥18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznanie PChN zdefiniowane jako eGFR 15-59 ml/min/1,73 m² oszacowane wg wzoru MDRD w momencie preskryningu ▪ Całkowite wydalanie albuminy z moczem >30 mg/24h (lub stosunek albuminy do kreatyniny w próbce moczu [uACR] >30 mg/g) ▪ Wiek ≥18 lat
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niewydolność nerek zdefiniowana jako eGFR <15 ml/min/1,73 m² ▪ Hiperkaliemia >5,1 mmol/l ▪ Całkowite wydalanie białka z moczem ≥3,5 g/dziennie ▪ Niedociśnienie (SBP <120 mm Hg w pomiarze ambulatoryjnym) ▪ Ciąża lub planowanie ciąży ▪ BMI <18,5 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niewydolność nerek zdefiniowana jako eGFR <15 ml/min/1,73 m² ▪ Cukrzycowa choroba nerek ▪ Hiperkaliemia >5,1 mmol/l ▪ Całkowite wydalanie białka z moczem ≥3,5 g/dziennie ▪ Niedociśnienie (SBP <120 mm Hg w pomiarze ambulatoryjnym) ▪ Ciąża lub planowanie ciąży ▪ BMI <18,5 kg/m²

6.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Liczebność grup w kohorcie pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosiła 11 osób w grupie interwencji oraz 12 osób w grupie kontrolnej; w kohorcie pacjentów bez rozpoznania cukrzycy był to odpowiednio 11 vs 11 osób. Ogółem 69% chorych włączonych do badania stanowili mężczyźni, średnia wieku pacjentów wynosiła 64 lata. Do chorób nerek stanowiących podłoże przewlekłej choroby nerek, odnotowanych w kohorcie pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy należały: choroby naczyniowe nerek (23%), choroby autoimmunologiczne lub kłębuszkowe zapalenie nerek (23%), nefropatia IgA (23%) oraz choroby nowotworowe lub schorzenia urologiczne (14%). Częstość występowania poszczególnych chorób nerek była podobna w obu grupach (EMPA vs placebo).

Do najczęstszych chorób współistniejących odnotowanych u pacjentów z cukrzycą typu 2 należały: nadciśnienie tętnicze (91%), hiperlipidemia (35%) oraz POChP (26%). W kohorcie obejmującej chorych bez cukrzycy typu 2 nadciśnienie występowało u 86% pacjentów, hiperlipidemia u 23%, POChP u 18%. Większość pacjentów z cukrzycą typu 2 włączonych do badania stosowała statyny (74%), beta-

adrenolityki (70%) lub leki przeciwplatekcyjne (65%). Ponadto chorzy stosowali standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, w tym 65% chorych przyjmowało insulinę, 21% metforminę w monoterapii lub w skojarzeniu, stosowanie innych leków niewyróżnionych w badaniu odnotowano u 74% pacjentów. W kohorcie obejmującej pacjentów bez cukrzycy najczęściej odnotowano stosowanie leków przeciwplatekcyjnych (55%) oraz beta-adrenolityków (50%). Ponadto, wszyscy pacjenci stosowali wybrane ACEi, określone w protokole badania (enalaparyl lub ramipryl), włączane w pierwszym etapie badania (2-tygodniowy okres *run-in*).

Kryterium kwalifikacji do badania stanowiło stwierdzenie eGFR wynoszącego od 15 do 59 ml/min/1,73 m² oszacowanego wg wzoru MDRD. Średnie wartości eGFR odnotowane u pacjentów z cukrzycą wynosiły 33 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej empagliflozyną oraz 37 ml/min/1,73 m² w grupie placebo. Utrata albumin z moczem oceniana za pomocą mediany stosunku stężeń albumin do kreatyniny ocenianych w próbce moczu (uACR) wynosiła 1315 mg/g w grupie interwencji oraz 624 mg/g w grupie kontrolnej. Mediany parametru uPCR odzwierciedlającego wydalanie białka z moczem wynosiły 1778 mg/g w grupie EMPA oraz 841 mg/g w grupie placebo. Różnice dotyczące wymienionych parametrów występujące pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie. Stężenia kreatyniny w surowicy oraz azotu mocznikowego we krwi zaobserwowane u pacjentów przekraczały wartości prawidłowe (co odzwierciedlało pogorszenie czynności nerek występujące u pacjentów włączonych do badania) oraz były zbliżone w obu analizowanych grupach.

W grupie pacjentów bez cukrzycy typu 2 średnie wartości eGFR wynosiły 37 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej empagliflozyną oraz 29 ml/min/1,73 m² w grupie placebo. Mediany parametru uACR wynosiły 868 mg/g w grupie interwencji oraz 118 mg/g w grupie kontrolnej, a mediany parametru uPCR wynosiły odpowiednio 1079 mg/g oraz 324 mg/g. Stwierdzono różnice w wydalaniu albumin oraz białka z moczem pomiędzy analizowanymi grupami osiągające istotność statystyczną. Dla pozostałych parametrów laboratoryjnych oceniających czynność nerek analizowanych w badaniu nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami a zaobserwowane wartości, podobnie jak w kohorcie pacjentów z rozpoznąną cukrzycą typu 2, były zgodne z profilem pacjentów włączonych do badania.

U pacjentów z rozpoznąną cukrzycą typu 2 średnie stężenie HA_{1c} było równe 6,9% w grupie leczonej empagliflozyną oraz 7,0% w grupie placebo, a średnie stężenia glukozy na czczo wynosiły odpowiednio 173 mg/dl oraz 137 mg/dl. Wartości parametrów oceniających gospodarkę węglowodanową odnotowane u pacjentów bez cukrzycy mieściły się w normie i były podobne w obu analizowanych grupach.

Dla pozostałych parametrów klinicznych i laboratoryjnych ocenianych w badaniu nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo wyjściową charakterystykę demograficzną i kliniczną pacjentów włączonych do badania EMPRA z podziałem na grupy interwencji oraz kontrolną w obrębie odpowiednich kohort pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 oraz bez rozpoznanej cukrzycy.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu EMPRA: EMPA vs placebo.

Parametr	EMPRA			
	Pacjenci z cukrzycą typu 2		Pacjenci bez cukrzycy typu 2	
	EMPA, N = 11	placebo, N = 12	EMPA, N = 11	placebo, N = 11
Płeć męska, n (%)	10 (91,6%)	7 (58,3%)	8 (72,7%)	6 (54,5%)
Wiek, średnia (SD) [lata]	71 (6)	69 (12)	53 (16)	63 (13)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	92 (15)	80 (13)	77 (12)	79 (14)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	31 (3,9)	28 (5,5)	26,3 (2,7)	27,7 (3,0)
Podstawowa choroba nerek, n (%)³				
Choroba naczyniowa nerek	–	–	2 (18%)	3 (27%)
Choroba autoimmunologiczna/kłębuszkowe zapalenie nerek	–	–	3 (27%)	2 (18%)
Nefropatia IgA	–	–	3 (27%)	2 (18%)
Brak pewnej diagnozy	–	–	2 (18%)	2 (18%)
Choroba nowotworowa lub urologiczna	–	–	1 (9%)	2 (18%)
Choroby współistniejące w historii, n (%)				
Nadciśnienie tętnicze	10 (90,9%)	11 (91,7%)	10 (90,9%)	9 (81,8%)
Choroba wieńcowa	3 (27,3%)	2 (16,7%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)
Choroba tętnic obwodowych	1 (9,1%)	3 (25,0%)	NO	1 (9,1%)
Hiperlipidemia	4 (36,4%)	4 (33,3%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)
Migotanie przedsionków	1 (9,1%)	1 (8,3%)	2 (18,2%)	NO
POChP	2 (18,2%)	4 (33,3%)	1 (9,1%)	3 (27,3%)
Leczenie towarzyszące, n (%)				
Diuretyki	5 (45,5%)	7 (58,3)	4 (36,4%)	3 (27,3%)
Beta-adrenolityki	10 (90,9%)	6 (50,0%)	5 (45,5%)	6 (54,5%)

Parametr	EMPRA			
	Pacjenci z cukrzycą typu 2		Pacjenci bez cukrzycy typu 2	
	EMPA, N = 11	placebo, N = 12	EMPA, N = 11	placebo, N = 11
Blokery kanałów wapniowych	7 (63,6%)	5 (41,7%)	5 (45,5%)	2 (18,2%)
Statyny	9 (81,8%)	8 (66,7%)	3 (27,3%)	5 (45,5%)
Leki przeciwplatekcyjne	7 (63,3%)	8 (66,7%)	5 (45,5%)	7 (63,6%)
Metformina	4 (36,4%)	1 (8,3%)	NO	NO
Insulina	6 (54,5%)	9 (75,0%)	NO	NO
Inne leki przeciwcukrzycowe	9 (81,8%)	8 (66,7%)	NO	NO
Parametry kliniczne i laboratoryjne związane z chorobą nerek				
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	33 (7,5)	37 (10)	37 (12)	29 (8,8)
uACR, mediana (IQR) [mg/g]	1315 (190-1762)	624 (49-1481)	868 (336-1305) ²	118 (54-333) ²
uPCR, mediana (IQR) [mg/g]	1778 (318-2262)	841 (135-1943)	1079 (680-1866) ²	324 (172-599) ²
Stężenie kreatyniny w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]	1,9 (0,5)	1,8 (0,5)	1,9 (0,4)	2,2 (0,7)
Stężenie azotu mocznikowego we krwi, mediana (IQR) [mg/dl]	28 (22-39)	27 (22-49)	28 (22-49)	30 (24-44)
Parametry kliniczne i laboratoryjne związane z gospodarką węglowodanową				
HbA1c, średnia (SD) [%]	6,9 (1,3)	7 (1,1)	5,4 (0,3)	5,6 (0,4)
Stężenie glukozy we krwi, średnia (SD) [mg/dl]	173 (114)	137 (45)	97 (94-113) ¹	93 (14)
Stężenie glukozy w moczu, mediana (IQR) [mg/dl]	0 (0-50)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Inne parametry kliniczne i laboratoryjne				
SBP, średnia (SD) [mmHg]	146 (27)	141 (19)	135 (7,9)	134 (23)
DBP, średnia (SD) [mmHg]	77 (12)	76 (10)	83 (11)	82 (6,2)
Stężenie aldosteronu, mediana (IQR) [pmol/l]	96 (78-182)	78 (45-114)	86 (22-323)	183 (90-322)
Aktywność reninowa osocza, mediana (IQR) [pmol/l]	298 [43-672]	179 [165-965]	335,0 [85-844]	364 [63-1210]
Stężenie albuminy w surowicy, średnia (SD) [g/l]	41 (2,7)	42 (3,1)	42 (3,4)	43 (2,6)

Parametr	EMPRA			
	Pacjenci z cukrzycą typu 2		Pacjenci bez cukrzycy typu 2	
	EMPA, N = 11	placebo, N = 12	EMPA, N = 11	placebo, N = 11
Cholesterol całkowity, średnia (SD) [mg/dl]	154 (30)	167 (41)	209 (59)	192 (46)
Cholesterol HDL, średnia (SD) [mg/dl]	43 (14)	48 (20)	50 (20)	51 (17)
Cholesterol LDL, średnia (SD) [mg/dl]	77 (21)	81 (48)	130 (51)	112 (41)
Trójglicerydy, średnia (SD) [mg/dl]	175 (83)	202 (145)	153 (113)	147 (82)
Stężenie sodu, średnia (SD) [mEq/l]	141 (2,4)	141 (3,3)	140 (1,8)	140 (3,3)
Stężenie potasu, średnia (SD) [mEq/l]	4,6 (0,4)	4,7 (0,5)	4,9 (0,6)	4,7 (0,3)
Stężenie chlorków, średnia (SD) [mEq/l]	103 (3,4)	103 (3,4)	103 (3,6)	103 (3,6)
Stężenie fosforanów, średnia (SD) [mEq/l]	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)	1 (0,3)
CRP	0,3 (0,1-0,7)	0,3 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,5)	0,6 (0,1-1,1)

¹ dane przedstawiono jako mediana (IQR);

² różnice istotne statystycznie;

³ w publikacji dane błędnie przedstawiono jako średnia (SD).

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

Interwencją ocenianą w badaniu EMPRA była empagliflozyna przyjmowana doustnie, w dawce 10 mg raz dziennie, stosowana jako leczenie dodane do ACEi u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z rozpoznaną cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy. W celu utrzymania zaślepienia stosowanej interwencji pacjenci w grupie kontrolnej przyjmowali placebo dawkowane analogicznie jako empagliflozyna w grupie interwencji.

W pierwszym etapie badania miał miejsce 2-tygodniowy okres *run-in*, w czasie którego modyfikowano leczenie hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron: po odstawieniu leku stosowanego dotychczas przez pacjenta, włączano, zgodnie z protokołem badania, enalapryl lub ramipryl, zwiększając stopniowo dawkowanie do dawki docelowej: stosowanie enalaprylu w dawce 10 mg dwa razy dziennie lub stosowanie ramiprylu w dawce 10 mg raz dziennie. Następnie następowała randomizacja do grupy otrzymującej empagliflozynę 10 mg lub placebo. Czas stosowania leczenia przypisanego w procesie randomizacji wynosił 12 tygodni.

Dozwolone było stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych. W ramach możliwości standaryzowano stosowane leczenie, jednak nadrzędnym celem pozostawało osiągnięcie optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego, zgodnie z wytycznymi KDIGO. Ponadto, dopuszczano stosowanie leczenia standardowego chorób współistniejących. W kohorcie obejmującej pacjentów z rozpozną cukrzycą typu 2 chorzy stosowali standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, w tym metforminę oraz insulinę stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi leczeniem niewyróżnionym szczegółowo w badaniu. Do leków stosowanych przez pacjentów włączonych do badania należały: diuretyki, beta-adrenolityki, blokery kanałów wapniowych, statyny oraz leki przeciwplatekcyjne.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo interwencje stosowane w badaniu EMPRA.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanych w badaniu EMPA-REG RENAL.

Badanie	Interwencja: EMPA	Komparator: placebo
Dawkowanie leków	Empagliflozyna (EMPA): 10 mg p.o. raz dziennie	Placebo: dawkowane analogicznie jako empagliflozyna w grupie interwencji
Czas leczenia	12 tygodnie	
Leczenie towarzyszące	<p>Wszyscy pacjenci stosowali ACEi określone w protokole badania – enalapryl w dawce 10 mg dwa razy dziennie lub ramipryl w dawce 10 mg raz dziennie.</p> <p>Pacjenci z rozpozną cukrzycą typu 2 stosowali standardowe leczenie przeciwcukrzycowe (w tym: metformina oraz insulina stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi leczeniem niewyróżnionym szczegółowo w badaniu).</p> <p>Dozwolone było stosowanie leczenia hipotensyjnego pozwalającego na osiągnięcie optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego wg wytycznych KDIGO.</p> <p>Dopuszczano stosowanie odpowiedniego leczenia chorób współistniejących, w tym leczenia hipolipemizującego lub leczenia przeciwplatekcyjnego.</p>	

6.2.4 Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności w kohorcie pacjentów z rozpozną cukrzycą typu 2 przeprowadzono w populacji *per-protocol* obejmującej 23 pacjentów, a w kohorcie obejmującej pacjentów bez rozpoznanej cukrzycą w analogicznej populacji obejmującej 22 pacjentów.

6.2.4.1 Zmiana eGFR

Do analizowanych punktów końcowych odzwierciedlających czynność nerek należała zmiana wartości eGFR oceniana w 12 tygodniu badania względem wartości wyjściowej. Przeszacowanie kłębuszkowe szacowano z wykorzystaniem wzoru MDRD u wszystkich pacjentów kwalifikowanych do badania. Wyniki analizy zmian wartości eGFR u pacjentów biorących udział w badaniu EMPRA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Zmiana wartości eGFR oszacowanej z wykorzystaniem wzoru MDRD; EMPA vs placebo; badanie EMPRA.

Punkt końcowy	Pacjenci z cukrzycą typu 2, MD (95% CI)*			Pacjenci bez cukrzycy typu 2, MD (95% CI)*		
	EMPA, N = 11	placebo, N = 12	EMPA vs placebo	EMPA, N = 11,	placebo, N = 11,	EMPA vs placebo
Zmiana eGFR [ml/min/1,73 m ²]	-1,00 (-8,87; 6,87) p = 0,8033	0,00 (-8,84; 8,84) p = 1,0000	-1,00 (-11,48; 9,48) p = 0,8516	-2,00 (-12,03; 8,03) p = 0,6959	0,00 (-6,54; 6,54) p = 1,0000	-2,00 (-12,53; 8,53) p = 0,7097

U pacjentów z cukrzycą typu 2 średnie wartości eGFR odnotowane wyjściowo wynosiły 33 ml/min/1,73 m² w grupie EMPA oraz 37 ml/min/1,73 m² w grupie placebo. Było to zgodne z kryteriami włączenia do badania, kwalifikującymi pacjentów z wartością eGFR w zakresie od 15 do 59 ml/min/1,73 m². W czasie trwania badania odnotowano średni spadek o 1,00 ml/min/1,73 m² w grupie interwencji oraz średnią zmianę równą 0,00 ml/min/1,73 m² w grupie placebo. Różnica pomiędzy grupami, dotycząca zmiany średniej wartości eGFR występującej w czasie badania, była niewielka i nie osiągnęła istotności statystycznej, MD = -1,00 (95% CI: -11,48; 9,48).

U pacjentów bez cukrzycy typu 2 średnie wyjściowe wartości eGFR wynosiły 37 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej empagliflozyną oraz 29 ml/min/1,73 m² w grupie placebo, a średnie zmiany zaobserwowane w trakcie badania wynosiły odpowiednio: -2,00 ml/min/1,73 m² oraz 0,00 ml/min/1,73 m². Podobnie jak w kohorcie pacjentów z cukrzycą typu 2, różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie, MD = -2,00 (95% CI: -12,53; 8,53).

6.2.4.2 Zmiana uACR

Utratę albumin z moczem oceniano za pomocą pomiaru stosunku stężeń albuminy do kreatyniny w próbce moczu (uACR) dokonywanego wyjściowo oraz po 12 tygodniach badania. Wyniki pomiarów parametru uACR odnotowane w badaniu EMPRA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81. Utrata albumin z moczem – uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPRA.

Punkt końcowy	Pacjenci z cukrzycą typu 2				Pacjenci bez cukrzycy typu 2			
	EMPA, N = 11		placebo, N = 12		EMPA, N = 11		placebo, N = 11	
	Wyjściowo	12 tyg.	Wyjściowo	12 tyg.	Wyjściowo	12 tyg.	Wyjściowo	12 tyg.
uACR, mediana (IQR) [mg/g]	1315 (190-1762)	461 (98-1104)	624 (49-1481)	217 (39-2297)	868 (336-1305)	805 (189-1540)	118 (54-333)	205 (47-551)

Zgodnie z kryteriami włączenia do badania u wszystkich pacjentów odnotowano wyjściowo albuminurię, zdefiniowaną jako wartość uACR wynosząca ponad 30 mg/g. U pacjentów z cukrzycą typu 2 wyjściowo mediana uACR wynosiła 1315 mg/g w grupie leczonej empagliflozyną oraz 624 mg/g w grupie placebo.

W obu grupach po 12 tygodniach badania zaobserwowano spadek utraty albumin z moczem względem wartości wyjściowych, mediany uACR wynosiły 461 mg/g w grupie interwencji oraz 217 mg/g w grupie kontrolnej.

U pacjentów bez cukrzycy typu 2 zaobserwowano mniejszą utratę albumin z moczem w momencie rozpoczęcia badania, mediany uACR wynosiły 868 mg/g w grupie interwencji i 118 mg/g w grupie kontrolnej. Wyjściowo zaobserwowano większą utratę albumin z moczem w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną w porównaniu do grupy placebo, różnica pomiędzy była analizowanymi grupami była istotna statystycznie. W przeciwieństwie do kohorty pacjentów z cukrzycą typu 2, nie zaobserwowano spadku wydalania albumin z moczem po 12 tygodniach badania, mediany uACR wynosiły 805 mg/g w grupie interwencji i 205 mg/g w grupie kontrolnej.

6.2.4.3 Zmiana uPCR

Utratę białka z moczem oceniano na podstawie oceny stosunku stężeń białka do kreatyniny w próbce moczu (uPCR). Do punktów końcowych analizowanych w badaniu należała zmiana parametru uPCR występująca w czasie badania analizowana na podstawie pomiarów wykonywanych wyjściowo oraz po 12 tygodniach. Odpowiednie dane pochodzące z badania EMPRA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Utrata białka z moczem – uPCR; EMPA vs placebo; badanie EMPRA.

Punkt końcowy	Pacjenci z cukrzycą typu 2				Pacjenci bez cukrzycy typu 2			
	EMPA, N = 11		placebo, N = 12		EMPA, N = 11		placebo, N = 11	
	Wyjściowo	12 tyg.	Wyjściowo	12 tyg.	Wyjściowo	12 tyg.	Wyjściowo	12 tyg.
uPCR, mediana (IQR) [mg/g]	1778 (318-2262)	605 (236-1284)	841 (135-1943)	500 (122-2708)	1079 (680-1866)	1016 (260-1920)	324 (172-599)	295 (166-928)

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji, u wszystkich pacjentów włączonych do badania wyjściowe wartości białkomoczu wynosiły poniżej 3,5 g dziennie. W grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 po zakończeniu stosowania leczenia ocenianego w badaniu zaobserwowano spadek utraty białka z moczem, który był szczególnie duży w grupie interwencji. Mediany uPCR odnotowane po 12 tygodniach leczenia wynosiły 605 mg/g w grupie leczonej empagliflozyną i 500 mg/g w grupie otrzymującej placebo.

W grupie pacjentów bez cukrzycy typu 2 mediany wartości uPCR odnotowane wyjściowo wynosiły 1079 mg/g w grupie interwencji oraz 324 mg/g w grupie kontrolnej. Wskazywało to na znaczące różnice występujące pomiędzy analizowanymi grupami, osiągające istotność statystyczną. Utrata białka z moczem, mierzona za pomocą mediany parametru uPCR, po 12 tygodniach badania wynosiła 1016 mg/g w grupie

EMPA oraz 295 mg/g w grupie placebo. Zaobserwowane wartości były zbliżone do wartości odnotowanych wyjściowo w odpowiednich grupach.

6.2.4.4 Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy

Do punktów końcowych oceniających czynność nerek analizowanych w badaniu EMPRA należała zmiana stężenia kreatyniny w surowicy w 12 tygodniu badania względem wartości wyjściowej. Wyniki analizy ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 83. Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy; EMPA vs placebo; badanie EMPRA.

Punkt końcowy	Pacjenci z cukrzycą typu 2, MD (95% CI)*			Pacjenci bez cukrzycy typu 2, MD (95% CI)*		
	EMPA, N = 11	placebo, N = 12	EMPA vs placebo	EMPA, N = 11	placebo, N = 11	EMPA vs placebo
Zmiana stężenia kreatyniny [mg/dl]	0,20 (-0,22; 0,62) p = 0,3482	-0,10 (-0,43; 0,23) p = 0,5525	0,30 (-0,17; 0,77) p = 0,2153	0,20 (-0,18; 0,58) p = 0,3002	-0,10 (-0,61; 0,41) p = 0,6998	0,30 (-0,26; 0,86) p = 0,2949

Średnie wyjściowe wartości stężenia kreatyniny odnotowane u pacjentów z cukrzycą typu 2 w badaniu EMPRA wynosiły 1,9 mg/dl w grupie leczonej empagliflozyną oraz 1,8 mg/dl w grupie placebo. W czasie trwania badania zaobserwowano wzrost stężenia kreatyniny średnio o 0,2 mg/dl w grupie interwencji oraz średni spadek o 0,1 mg/dl w grupie placebo. Wskazywało to na średnio o 0,3 mg/dl większy wzrost stężenia kreatyniny w surowicy podczas stosowania empagliflozyny w porównaniu do placebo, ale różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie, MD = 0,30 (95% CI: -0,17; 0,77).

Podobnie jak w kohorcie pacjentów z cukrzycą typu 2, u pacjentów bez cukrzycy odnotowane wyjściowo stężenia kreatyniny przekraczały wartości prawidłowe i były zbliżone w obu analizowanych grupach. Średnie zmiany stężenia kreatyniny zaobserwowane podczas badania wynosiły 0,2 mg/dl w grupie interwencji oraz -0,1 mg/dl w grupie kontrolnej, różnice średnich zmian stężenia kreatyniny występujące pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, MD = 0,30 (95% CI: -0,26; 0,86).

6.2.4.5 Inne punkty końcowe skuteczności oceniane w badaniu

Do pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu należały zmiany parametrów laboratoryjnych oceniających kontrolę glikemii, gospodarkę lipidową oraz elektrolity. Analizowano wartości odpowiednich parametrów wyjściowo oraz po 12 tygodniach badania, odpowiednie wyniki przedstawiono jako mediany wraz z IQR lub jako średnie wraz z odchyleniem standardowym.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące punktów końcowych skuteczności ocenianych w badaniu EMPRA, przedstawionych w publikacji *Antlager 2022* jako mediany z IQR.

Tabela 84. Punkty końcowe skuteczności oceniane w badaniu EMPRA; przedstawione jako mediana (IQR); EMPA vs placebo.

Punkt końcowy	Pacjenci z cukrzycą typu 2, mediana (IQR)				Pacjenci bez cukrzycy typu 2, mediana (IQR)			
	EMPA, N = 11		placebo, N = 12		EMPA, N = 11		placebo, N = 11	
	Wyjściowo	12 tyg.	Wyjściowo	12 tyg.	Wyjściowo	12 tyg.	Wyjściowo	12 tyg.
Stężenie glukozy w moczu [mg/dl]	0 (0-50)	1000 (500-1000)	0 (0-0)	0 (0-50)	0 (0-0)	500 (100-500)	0 (0-0)	0 (0-0)
BUN [mg/dl]	28 (22-39)	33 (23-41)	27 (22-49)	32 (25-36)	28 (22-49)	27 (24-41)	30 (24-44)	32 (9,3) ¹
Stężenie aldosteronu [pmol/l]	96 (78-182)	103 (61-186)	78 (45-114)	107 (58-173)	86 (22-323)	93 (22-363)	183 (90-322)	188 (65-321)
ARO [pmol/l]	298 [43-672]	577 [95-1543] ²	179 [165-965]	394 [33-1121] ²	335,0 [85-844]	370 [146-2077]	364 [63-1210]	566 [142-888]
CRP	0,3 (0,1-0,7)	0,2 (0,1-0,4)	0,3 (0,1-0,5)	0,6 (0,1-1,6)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-1)	0,6 (0,1-1,1)	0,7 (0,2-1)

BUN (z ang. *blood urea nitrogen*) – stężenie azotu mocznikowego krwi, ARO – aktywność reninowa osocza.

¹ dane przedstawione jako średnia (SD);

² różnice istotne statystycznie.

W momencie rozpoczęcia badania mediana stężenia glukozy w moczu w każdej z analizowanych grup była równa 0. W analizie półilościowej wykonanej po 12 tygodniach leczenia odnotowano znaczące zwiększenie wydalania glukozy z moczem w grupach leczonych empagliflozyną, zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2 (mediana: 1000 mg/dl), jak i bez cukrzycy (mediana: 500 mg/dl). Do podstawowych parametrów oceniających układ RAS analizowanych w badaniu należały stężenie aldosteronu oraz aktywność reninowa osocza. W każdej z analizowanych grup stężenie aldosteronu utrzymywało się na względnie stałym poziomie w czasie trwania badania. W kohorcie obejmującej pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 odnotowano znaczący wzrost aktywności reninowej osocza w grupie leczonej empagliflozyną (wyjściowo: mediana 298 pmol/l, po 12 tyg.: mediana 577 pmol/l), istotnie większy niż w grupie placebo. Zmiany ARO zaobserwowane w kohorcie pacjentów bez cukrzycy były zdecydowanie mniejsze, a różnice pomiędzy grupami nieistotne statystycznie. Zarówno w kohorcie z rozpoznaną cukrzycą typu 2, jak i bez cukrzycy odnotowano stężenie azotu mocznikowego przekraczające wartości prawidłowe utrzymujące się przez cały czas trwania badania.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące punktów końcowych skuteczności ocenianych w badaniu EMPRA, przedstawionych w publikacji *Antlager 2022* jako średnie z SD.

Tabela 85. Punkty końcowe skuteczności oceniane w badaniu EMPRA, przedstawione jako średnia (SD); EMPA vs placebo.

Punkt końcowy	Pacjenci z cukrzycą typu 2				Pacjenci bez cukrzycy typu 2			
	EMPA, N = 11		placebo, N = 12		EMPA, N = 11		placebo, N = 11	
	Wyjściowo	12 tyg.	Wyjściowo	12 tyg.	Wyjściowo	12 tyg.	Wyjściowo	12 tyg.
HbA1c [%]	6,9 (1,3)	6,8 (1)	7 (1,1)	6,9 (1,1)	5,4 (0,3)	5,4 (0,3)	5,6 (0,4)	5,6 (0,4)
Stężenie glukozy we krwi [mg/dl]	173 (114)	152 (40)	137 (45)	165 (72)	97 (94-113) ¹	99 (10)	93 (14)	92 (16)
SBP [mmHg]	146 (27)	140 (18)	141 (19)	130 (12)	135 (7,9)	136 (19)	134 (23)	127 (17)
DBP [mmHg]	77 (12) ²	76 (5)	76 (10)	75 (9,9)	83 (11)	88 (9,4)	82 (6,2)	78 (7,8)
Stężenie albuminy w surowicy [g/l]	41 (2,7)	42 (2,8)	42 (3,1)	41 (2,9)	42 (3,4)	43 (3,3)	43 (2,6)	43 (3,2)
Cholesterol całkowity [mg/dl]	154 (30)	154 (45)	167 (41)	184 (62)	209 (59)	217 (67)	192 (46)	194 (39)
Cholesterol HDL [mg/dl]	43 (14)	43 (13)	48 (20)	55 (23)	50 (20)	52 (20)	51 (17)	50 (14)
Cholesterol LDL [mg/dl]	77 (21)	83 (35)	81 (48)	103 (59)	130 (51)	136 (55)	112 (41)	113 (34)
Trójglicerydy [mg/dl]	175 (83)	138 (71)	202 (145)	166 (68)	153 (113)	145 (73)	147 (82)	173 (111)
Stężenie sodu [mEq/l]	141 (2,4)	141 (2,8)	141 (3,3)	141 (2,4)	140 (1,8)	140 (3,9)	140 (3,3)	140 (1,3)
Stężenie potasu [mEq/l]	4,6 (0,4)	4,7 (0,4)	4,7 (0,5)	4,7 (0,3)	4,9 (0,6)	4,6 (0,5)	4,7 (0,3)	4,6 (0,4)
Stężenie chlorków [mEq/l]	103 (3,4)	103 (3,2)	103 (3,4)	103 (2,8)	103 (3,6)	102 (5)	103 (3,6)	103 (2,2)
Stężenie fosforanów [mEq/l]	1,1 (0,2)	1,2 (0,2)	1,1 (0,2)	1,2 (0,2)	1,1 (0,2)	1,1 (0,1)	1 (0,3)	1 (0,2)

U pacjentów z cukrzycą typu 2 wyjściowe wartości stężenia hemoglobiny glikowanej wynosiły 6,9% w grupie leczonej empagliflozyną oraz 6,8% w grupie placebo. Nie zaobserwowano znacznych zmian stężenia HbA1c występujących podczas badania, co wskazywało to na utrzymywanie się dobrej kontroli glikemii. U pacjentów bez cukrzycy typu 2 stężenie HbA1c utrzymywało się w normie przez cały czas trwania badania. W kohorcie pacjentów z cukrzycą typu 2 wartości SBP odnotowane wyjściowo przekraczały 140 mm Hg w obu analizowanych grupach. Po 12 tygodniach badania zaobserwowano spadek średniej wartości skurczowego ciśnienia tętniczego wynoszący 6 mm Hg w grupie leczonej empagliflozyną i 11 mm Hg w grupie placebo. Wartości SBP odnotowane u pacjentów bez cukrzycy typu 2 oraz wartości DBP u wszystkich analizowanych chorych utrzymywały się w normie przez cały czas trwania

badania. Dla pozostałych ocenianych parametrów (stężenie albuminy, elektrolitów i lipidogram) nie odnotowano większych zmian w czasie trwania badania ani istotnych różnic pomiędzy grupami.

6.2.5 Bezpieczeństwo

W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Dwóch pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie z powodu AEs. Jeden pacjent z cukrzycą typu 2 zakończył leczenie z powodu pogorszenia eGFR (spadek do wartości <15 ml/min/1,73 m²) towarzyszącemu zawałowi serca. U jednego pacjenta bez cukrzycy typu 2 odnotowano zakończenie leczenia spowodowane pogorszeniem wartości eGFR <15 ml/min/1,73 m² oraz nasileniem białkomoczu do nerczykowego ($>3,5$ g/dziennie), co było związane z chorobą podstawową nerek u tego pacjenta – glomerulopatia C3. Ciężkie (*serious*) AEs odnotowano u 7 pacjentów, w tym czterech chorych hospitalizowano z powodu zakażenia dróg oddechowych, dwóch chorych wymagało hospitalizacji w trakcie badania z powodu choroby wieńcowej, udokumentowanej przed rozpoczęciem badania, a jednego pacjenta hospitalizowano z powodu uszkodzenia kończyny dolnej spowodowanego urazem. Zarówno u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, jak i bez cukrzycy nie odnotowano przypadków kwasicy ketonowej ani hipoglikemii w czasie trwania badania.

7 Empagliflozyna *versus* dapagliflozyna, jako terapie dodane do leczenia standardowego – porównanie pośrednie

7.1 Włączone badania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących empagliflozynę (EMPA) w odniesieniu do dapagliflozyny (DAPA), fozyny refundowanej obecnie w leczeniu PChN u pacjentów z wartością eGFR <60 ml/min/1,73 m² i albuminurią (uACR) ≥200 mg/g (MZ 20/06/2023) i pozytywnie rekomendowanej przez Prezesa AOTMiT do refundacji w szerszej populacji pacjentów z PChN (z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i albuminurią lub białkomoczem; REK AOTMiT Forxiga 2023). Zidentyfikowano dwa badania kliniczne z randomizacją, o zbliżonej metodyce, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego EMPA vs DAPA metodą Buchera, przez wspólny komparator – placebo: EMPA-KIDNEY (EMPA vs placebo) i DAPA-CKD (DAPA vs placebo). W obu badaniach pacjenci z rozpoznaniem PChN przyjmowali standardowe leczenie: ACEi/ARB lub nie mogli stosować leczenia standardowego. Inhibitor SGLT2 w grupach ocenianych interwencji (EMPA, DAPA) oraz placebo w grupach kontrolnych były stosowane jako terapie dodane do leczenia standardowego (SoC).

Szczegółowe porównanie badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD oraz uzasadnienie przyjętej strategii porównania pośredniego przedstawiono w kolejnych rozdziałach. Zestawienie podstawowych informacji dotyczących badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Badania z randomizacją włączone do porównania pośredniego; EMPA vs DAPA.

Nazwa	Populacja badania [^]	Interwencje	Komparatory
EMPA-KIDNEY	PChN, eGFR 20 do <90 (jeżeli eGFR 45 do <90, uACR ≥200) N = 6609	empagliflozyna	placebo
DAPA-CKD	PChN, eGFR 25-75 i uACR 200-5000 N = 4304	dapagliflozyna	placebo

[^] wartości eGFR podano w ml/min/1,73 m², wartości uACR – w mg/g

Szczegółową charakterystykę oraz wyjściową pulę publikacji włączonych do przeglądu dla każdego z badań pierwotnych włączonych do porównania pośredniego zamieszczono w załączniku. W kolejnym rozdziale, w ramach analizy heterogeniczności przedstawiono porównanie włączonych badań pod względem najważniejszych cech ich metodyki: schematów badawczych, kryteriów włączenia i wyjściowych charakterystyk pacjentów, stosowanych schematów leczniczych, definicji punktów końcowych i dostępnych okresów obserwacji.

7.2 Analiza heterogeniczności

7.2.1 Metodyka

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące schematu badawczego prób klinicznych z randomizacją wykorzystanych w porównaniu pośrednim EMPA vs DAPA.

Tabela 87. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do porównania pośredniego; EMPA vs DAPA.

	EMPA-KIDNEY	DAPA-CKD
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Klasyfikacja AOTMiT	IIA	IIA
Punktacja Jadad	5/5	5/5
Okres obserwacji, mediana (IQR) [lat]	2,0 (1,5; 2,4)	2,4 (2,0; 2,7)
Moc statystyczna	Tak	Tak
Liczebność grup	EMPA vs placebo ITT: 3304 vs 3305 Podgrupa do porównania pośredniego: 1446 vs 1397	DAPA vs placebo ITT: 2152 vs 2152
Typ analiz	ITT	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: wg przyjętego leczenia, ≥1 dawka leku
Liczba ośrodków	241 (międzynarodowe)	386 (międzynarodowe)
Sponsor	<i>Boehringer Ingelheim</i> [^]	<i>AstraZeneca</i>

[^] główny sponsor badania; pozostałych sponsorów wymieniono w tabeli ze szczegółową charakterystyką badania (załącznik); badanie EMPA-KIDNEY zostało zainicjowane przez Uniwersytet w Oksfordzie i na tym ośrodku spoczywała odpowiedzialność za przeprowadzenie badania, analizę i publikację wyników

Badania EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD były wieloośrodkowymi, międzynarodowymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Oba badania cechowały się wysoką jakością (5/5 punktów w skali Jadad). W obu badaniach testowano hipotezę *superiority*, oceniając wyższość analizowanych interwencji nad komparatorami. Podobnie w obu analizowanych badaniach wykorzystano metody statystyczne do oszacowania liczby pacjentów, jaką należy uwzględnić, aby uzyskać odpowiednią moc badania, odpowiednio do liczby oczekiwanych zdarzeń pierwszorzędowych punktów końcowych (oba badania przeprowadzono w schemacie *event-driven*). Oba badania były sponsorowane przez firmy farmaceutyczne, niemniej w przypadku badania EMPA-KIDNEY za przeprowadzenie badania, analizę i publikację wyników odpowiadał ośrodek naukowy (Uniwersytet w Oksfordzie).

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w analizowanych badaniach przed ich zakończeniem.

Tabela 88. Przepływ chorych w badaniach z randomizacją włączonych do porównania pośredniego; EMPA vs DAPA.

Etap / populacja	EMPA-KIDNEY		DAPA-CKD	
	EMPA	placebo	DAPA	placebo
Skrining	8544		7517	
Randomizacja	6609		4304	
	3304 (100%)	3305 (100%)	2152 (100%)	2152 (100%)
Obserwacja kompletna [^]	3273 (99,1%)	3279 (99,2%)	2142 (99,5%)	2147 (99,8%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	22 (0,7%)	17 (0,5%)	8 (0,4%*)	3 (0,1%*)
Utrata z obserwacji	9 (0,3%)	9 (0,3%)	2 (0,1%*)	2 (0,1%*)
Analiza wyników – skuteczność	3304 (100%)	3305 (100%)	2152 (100%)	2152 (100%)
Analiza wyników – bezpieczeństwo	3304 (100%)	3305 (100%)	2149 (99,9%) [†]	2149 (99,9%) [†]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu EMPA-KIDNEY obserwację kompletną zdefiniowano jako zgon przed datą 01.04.2022 r. (dzień rozpoczynający końcową fazę okresu obserwacji) lub kompletna obserwacja, z ostatnim znanym statusem „przeżycie”, zarejestrowanym po dniu 01.04.2022 r.; w badaniu DAPA-CKD dostępne były dane o pacjentach, którzy „ukończyli badanie”, tj. przeżyli z dostępnymi wynikami obserwacji do wizyty końcowej lub zmarli w okresie obserwacji;

[†] z analizy bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD wykluczono z każdej z grup po 3 pacjentów, którzy nie rozpoczęli wylosowanego leczenia

W obu badaniach stwierdzono bardzo wysoki odsetek pacjentów z kompletną obserwacją (>99% w każdej z grup). Także w obu badaniach <1% pacjentów w porównywanych grupach wycofało zgodę na udział w badaniu i <1% pacjentów zostało utraconych z obserwacji. Do analiz skuteczności (co najmniej w zakresie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych) w obu analizowanych badaniach włączono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Analizę bezpieczeństwa tylko w badaniu EMPA-KIDNEY przeprowadzono w populacji ITT, a w badaniu DAPA-CKD z analizy bezpieczeństwa wykluczono pacjentów, którzy nie rozpoczęli leczenia; niemniej co najmniej 1 dawkę leku w badaniu DAPA-CKD otrzymało 99,9% pacjentów w każdej z grup (wykluczono po 3 pacjentów z grup DAPA i placebo, co stanowiło 0,1% tych grup), wobec czego opisana różnica nie powinna wpływać na wyniki porównania pośredniego.

W obu badaniach randomizację przeprowadzono w sposób zapewniający zbalansowanie grup interwencyjnej i kontrolnej pod względem wybranych charakterystyk (w badaniu EMPA-KIDNEY dzięki zastosowaniu algorytmu minimalizacji, a w badaniu DAPA-CKD – randomizacji ze stratyfikacją). Czynniki uwzględnione w analizowanych badaniach w procedurze alokacji pacjentów do grup zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 89. Charakterystyki uwzględnione na etapie alokacji pacjentów w celu uzyskania zbalansowania grup w badaniach z randomizacją włączonych do porównania pośredniego; EMPA vs DAPA.

Charakterystyka	EMPA-KIDNEY	DAPA-CKD
Wiek	+	–
Płeć	+	–
Cukrzyca	+	+ (tak / nie)
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m ²]	+	–
Wskaźnik uACR [mg/g]	+	+ (≤1000 vs >1000)
Region geograficzny	+	–

W obu badaniach procedura alokacji zawierała mechanizm zapewniający zrównoważenie porównywanych grup pod względem wyjściowego rozpoznania cukrzycy oraz wyjściowego nasilenia albuminurii wyrażonego wskaźnikiem uACR

Tylko w badaniu EMPA-KIDNEY w alokacji uwzględniono także inne czynniki: wiek, płeć, wyjściową wartość eGFR oraz region geograficzny. Opisana różnica pomiędzy badaniami może stanowić źródło heterogeniczności wyników wyłącznie w przypadku wystąpienia różnic pomiędzy badaniami pod względem zbalansowania grup ostatecznie uzyskanych w wyniku randomizacji (patrz: rozdz. 7.2.2.2 *Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych*).

Ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w porównaniu pośrednim EMPA vs DAPA przeprowadzono przy użyciu narzędzia zalecanego przez *Cochrane Collaboration*. Wyniki oceny dla wybranych punktów końcowych, najważniejszych z punktu widzenia celu leczenia chorych w docelowej populacji z PChN, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 90. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB2 w badaniach z randomizacją włączonych do porównania pośredniego; EMPA vs DAPA.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące wyniki	Pomiar punktu końcowego	Selektywna publikacja wyników	Ogółem
EMPA-KIDNEY (EMPA vs placebo)						
Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo naczyniowych (I-rzędowy punkt końcowy)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Progresja choroby nerek	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Schyłkowa niewydolność nerek	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zgon, bez względu na przyczynę	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
DAPA-CKD (DAPA vs placebo)						
Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo naczyniowych (I-rzędowy punkt końcowy)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Progresja choroby nerek	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Schyłkowa niewydolność nerek	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zgon, bez względu na przyczynę	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Zastosowane narzędzie oceny ryzyka błędu systematycznego wykazało niskie ryzyko *bias* w ocenie wszystkich uwzględnionych w tej ocenie, najważniejszych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa w obu badaniach włączonych do porównania pośredniego. Wysoka jakość obu badań wynika z prawidłowo przeprowadzonej, centralnej randomizacji, podwójnego zaślepienia, bardzo wysokiego stopnia kompletności obserwacji, oparcia definicji punktów końcowych na obiektywnych, łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych i obiektywnym, centralnym, obiektywnym pomiarze parametru laboratoryjnego (kreatyniny). Ponadto wszystkie najważniejsze wyniki badań zostały opublikowane w pełnotekstowych, recenzowanych artykułach. Szczegółowe wyniki oceny narzędziem RoB2, z komentarzami, zamieszczono w załączniku.

7.2.2 Populacja

7.2.2.1 Kryteria selekcji pacjentów do badań

Do badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD kwalifikowano dorosłych pacjentów obu płci, z rozpoznaniem przewlekłej choroby nerek (PChN). Zestawienie badań pod względem zastosowanych w naborze szczególnych kryteriów włączenia i wykluczenia zaprezentowano w tabeli poniżej. Wszystkie kryteria włączenia i wykluczenia stosowane we włączonych próbach klinicznych zamieszczono w tabelach z charakterystyką każdego z badań w załączniku. Szczegółową analizę heterogeniczności dla poszczególnych kategorii kryteriów określających porównywane populacje przedstawiono pod tabelą.

Tabela 91. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach z randomizacją włączonych do porównania pośredniego; EMPA vs DAPA.

Kryterium	EMPA-KIDNEY	DAPA-CKD
Kryteria włączenia		
Wiek	≥18 lat	≥18 lat
GFR [ml/min/1,73 m ²]	(1) eGFR (CKD-EPI): od 20 do <45, uACR: dowolny	eGFR (CKD-EPI): 25–75
Albuminuria lub białkomocz [mg/g]	lub (2) eGFR (CKD-EPI): od 45 do <90, uACR: ≥200 (lub uPCR ≥300)	uACR: 200–5000
Leczenie	ACEi lub ARB w monoterapii, w stabilnej, maksymalnej tolerowanej dawce, lub brak możliwości ich stosowania (nietolerowane lub niewskazane)	ACEi lub ARB w monoterapii przez ≥4 tyg. poprzedzające wizytę rekrutacyjną lub brak możliwości ich stosowania
Inne	Brak wskazań, jak również przeciwwskazań, do stosowania empagliflozyny lub innego inhibitora SGLT2 lub inhibitora SGLT1/2	–
Kryteria wykluczenia		
Inne choroby/stany współistniejące	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wielotorbielowatość nerek ▪ Cukrzyca typu 1[^] ▪ Kwasica ketonowa w ciągu 5 poprzedzających lat ▪ Cukrzyca typu 2 i uprzednio stwierdzona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (zawał serca, dławica piersiowa, udar lub choroba naczyń obwodowych, w tym amputacja w obrębie kończyny dolnej), przy jednoczesnej wartości eGFR >60 ml/min/1,73 m² ▪ Objawowe niedociśnienie lub skurczowe ciśnienie krwi <90 lub >180 mmHg w momencie skriningu ▪ ALT lub AST >3 × GGN w momencie skriningu ▪ Znany wywiad medyczny mogący ograniczyć zdolność pacjenta do stosowania leków w badaniu w przewidzianym okresie trwania badania (np. poważna choroba dróg oddechowych; rozsiew nowotworu złośliwego w czasie ostatnich 4 lat, innego niż nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry; niedawny wywiad 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autosomalnie dominująca lub autosomalnie recesywna wielotorbielowatość nerek, toczniowe zapalenie nerek lub ANCA-zależne zapalenie naczyń ▪ Cukrzyca typu 1 ▪ Zawał serca, niestabilna dusznica bolesna, udar lub przemijający napad niedokrwienności w ciągu 12 tygodni poprzedzających włączenie do badania ▪ Zastoinowa niewydolność serca klasy NYHA IV ▪ Uszkodzenie wątroby (AST lub ALT >3 × GGN lub całkowita bilirubina >2 × GGN w momencie włączenia do badania, z wyłączeniem zwiększenia stężenia bilirubiny spowodowanego zespołem Gilberta) ▪ Aktywny nowotwór wymagający leczenia w czasie wizyty rekrutacyjnej (z wyłączeniem skutecznie leczonego raka podstawnokomórkowego skóry lub raka kolczystokomórkowego skóry)

Kryterium	EMPA-KIDNEY	DAPA-CKD
	<ul style="list-style-type: none"> nadużywania alkoholu lub substancji psychoaktywnych) Nadwrażliwość na empagliflozynę lub inny inhibitor SGLT2 	<ul style="list-style-type: none"> Dowolny stan kliniczny, niezwiązany z chorobami nerek lub sercowo-naczyniowymi, o oczekiwanym przeżyciu <2 lat w ocenie klinicznej badacza Znana choroba zakaźna przenoszona przez krew Wcześniejsza nietolerancja inhibitora SGLT2
Stosowane terapie	<ul style="list-style-type: none"> Aktualne leczenie inhibitorem SGLT2 lub SGLT1/2 Leczenie ACEi i ARB stosowanymi w skojarzeniu (lub przyjmowanie inhibitora reniny w skojarzeniu z ACEi lub ARB) przewlekła dializoterapia, funkcjonujący przeszczep nerki lub zaplanowany przeszczep nerki od żywego dawcy Przebyta lub zaplanowana operacja bariatryczna Stosowanie jakiegokolwiek dożylniej terapii immunosupresyjnej w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub aktualne leczenie prednizolonem w dawce >45 mg (lub równoważnikiem) Stosowanie jakiegokolwiek produktu eksperymentalnego w ciągu 30 dni poprzedzających wizytę skrininową 	<ul style="list-style-type: none"> Przyjmowanie inhibitora SGLT2 w ciągu 8 tygodni poprzedzających włączenie do badania Udział w innym badaniu klinicznym, w którym stosowano badany produkt, w ciągu ostatniego miesiąca poprzedzającego włączenie do badania Terapia cytotoksyczna, immunosupresyjna lub inna immunoterapia stosowana w leczeniu pierwotnej lub wtórnej choroby nerek w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania Przeszczep narządu Rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie tętnic wieńcowych) lub naprawa/wymiana zastawek w ciągu 12 tygodni poprzedzających włączenie do badania lub zaplanowane wykonanie takiego zabiegu po randomizacji
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Trwająca ciąża, laktacja lub zdolność do zajścia w ciążę, w przypadku niestosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji Znane problemy z przestrzeganiem harmonogramu wizyt w ośrodku lub z przestrzeganiem zaleceń dotyczących przyjmowania przepisanych leków 	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety zdolne do zajścia w ciążę, nie akceptujące konieczności stosowania akceptowalnej medycznie metody antykoncepcji, kobiety z dodatnim wynikiem testu ciążowego lub karmiące piersią Niezdolność do rozumienia lub przestrzegania zaleceń stosowania badanego produktu lub innych procedur określonych protokołem badania
Zdarzenia odnotowane w fazie wstępnej badania	<ul style="list-style-type: none"> Nieprzestrzeganie zaleceń leczenia (tabletki placebo) Niepodtrzymanie zgody na poddanie się randomizacji i obserwacji trwającej przez ≥3 lata Uznanie pacjenta przez badacza za nienadającego się do randomizacji (np. z uwagi na niestabilizowane leczenie inhibitorem RAS lub obecność wskazań do stosowania empagliflozyny) Wystąpienia kwasicy ketonowej, zawału serca, udaru, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, hospitalizacji z powodu zakażenia dróg moczowych lub ostrej niewydolności nerek 	nd.†

^ zmiana w protokole wprowadzona w trakcie trwania badania;

† brak fazy wstępnej

Rozpoznanie i parametry czynności nerek

Do badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD kwalifikowano dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W kryteriach kwalifikacji do badania EMPA-KIDNEY zaznaczono brak możliwości włączenia pacjentów już poddawanych leczeniu nerkozastępczemu (przewlekła dializoterapia, funkcjonujący przeszczep nerki lub zaplanowany przeszczep nerki od żywego dawcy jako kryteria wykluczające). W przypadku badania DAPA-CKD przewlekłej dializoterapii nie zawarto w kryteriach wykluczenia, niemniej z kryteriów dotyczących wymaganej wartości eGFR (>25 ml/min/1,73 m²) i punktów końcowych badania DAPA-CKD

należy wnioskować, że także to badanie przeprowadzono w populacji pacjentów niepoddawanych jeszcze leczeniu nerkozastępczemu. Z uczestnictwa w obu badaniach wykluczało rozpoznanie wielotorbielowatości nerek, natomiast tylko z badania DAPA-CKD wykluczano także pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek lub ANCA-zależnym zapaleniem naczyń.

Populacje rozpatrywanych badań różniły się kryteriami włączenia odnoszących się do zakresu wartości eGFR i nasilenia albuminurii. Populację badania EMPA-KIDNEY stanowili chorzy z eGFR w szerokim zakresie wartości: od 20 do <90 ml/min/1,73 m², przy czym w przypadku chorych z ubytkiem eGFR w stadium G2 lub G3a, tj. od 45 do <90 ml/min/1,73 m² wymagano dodatkowo umiarkowanie zwiększonej albuminurii – uACR ≥ 200 mg/g (lub białkomoczu – uPCR ≥ 300 mg/g, jeżeli wartość uACR nie była znana), a pacjentów z większym ubytkiem eGFR (G3b, G4), tj. od 20 do <45 ml/min/1,73 m² kwalifikowano do badania bez względu na nasilenie albuminurii (dowolna wartość uACR); w żadnej z wyróżnionych podgrup nie stosowano również górnej dopuszczalnej granicy uACR. Z kolei populację badania DAPA-CKD stanowili pacjenci z eGFR w węższym zakresie wartości niż w badaniu EMPA-KIDNEY – od 25 do 75 ml/min/1,73 m² i albuminurią o co najmniej umiarkowanie zwiększonym nasileniu – uACR ≥ 200 mg/g; przy tym podanego nasilenia albuminurii wymagano niezależnie od wartości eGFR.

Na rycinie poniżej zaprezentowano przybliżony zakres kryteriów włączenia dotyczących wartości eGFR i uACR w badaniach EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD naniesiony na siatkę ryzyka progresji choroby nerek wg KDIGO.

Rycina 2. Zakres kryteriów włączenia dotyczących wartości eGFR i uACR w badaniach z randomizacją włączonych do porównania pośredniego na siatce ryzyka progresji choroby nerek wg KDIGO; EMPA vs DAPA.

				Kategorie stałej albuminurii (iloraz stężeń albuminy do kreatyniny)		
				A1	A2	A3
				Prawidłowa do nieznacznie zwiększonej	Umiarkowanie zwiększona	Znacznie zwiększona
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²)	G1	Prawidłowe lub zwiększone	≥ 90			
	G2	Nieznacznie zmniejszone	60–89			
	G3a	Nieznacznie do umiarkowanie zmniejszonego	45–59			DAPA-CKD
	G3b	Umiarkowanie do znacznie zmniejszonego	30–44	EMPA-KIDNEY		
	G4	Znacznie zmniejszone	15–29			
	G5	Niewydolność nerek	< 15			
Ryzyko małe (jeśli nie występuje żadna inna nieprawidłowość, nie ma PChN)				Ryzyko umiarkowanie zwiększone	Ryzyko duże	Ryzyko bardzo duże

Leczenie stosowane wyjściowo przez pacjentów

Do obu badań kwalifikowano pacjentów będących w toku stabilnej terapii standardowej, stosowanej u chorych z PChN, tj. w monoterapii lekiem z grupy ACEi lub ARB, jak również pacjentów, u których standardowe leczenie nie może być stosowane (przeciwwskazania, w tym nietolerancja; w badaniu EMPA-KIDNEY zastosowano szersze określenie: „brak wskazań”). W badaniu DAPA-CKD wymagano, aby pacjenci przyjmujący leczenie ACEi lub ARB stosowali je od ≥4 tygodni poprzedzających wizytę rekrutacyjną. Z kolei w badaniu EMPA-KIDNEY stabilność standardowego leczenia była poddawana weryfikacji w toku trwającej od 8 do 12 tygodni fazy wstępnej (ang. *run-in*), poprzedzającej randomizację i rozpoczęcie leczenia empagliflozyną.

W przypadku obu badań czynnikiem dyskwalifikującym było już przyjmowane leczenie inhibitorem SGLT2 (w później prowadzonym badaniu EMPA-KIDNEY – także inhibitorem SGLT1/2), jak również stwierdzona wcześniej nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania leków z wymienionych grup. Natomiast tylko z badania EMPA-KIDNEY wykluczano potencjalnych uczestników także na podstawie obecności samych wskazań do stosowania inhibitorów SGLT2 lub SGLT1/2. Biorąc pod uwagę ramy czasowe badania (skrining w okresie 02.2019–04.2021) omawiane kryterium prowadziło do wykluczania z udziału

w badaniu EMPA-KIDNEY części pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu II lub niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową².

Protokoły obu badań zawierały także inne, odmienne kryteria wykluczenia dotyczące stosowanego uprzednio lub aktualnie (w momencie skringingu) leczenia: immunosupresyjnego i operacji bariatrycznych (także planowanych) – w badaniu EMPA-KIDNEY oraz terapii cytotoksycznej, immunosupresyjnej lub innej immunoterapii stosowanej w leczeniu pierwotnej lub wtórnej choroby nerek, przeszczepu narządu (nie tylko nerki), rewaskularyzacji wieńcowej lub naprawy/wymiany zastawek (także planowanej) – w badaniu DAPA-CKD.

Choroby/stany współistniejące

W obu badaniach mogli uczestniczyć pacjenci z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, jak i pacjenci bez cukrzycy, przy czym współwystępowanie cukrzycy typu 2 z uprzednio stwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (jako już uznanego wskazania do stosowania inhibitorów SGLT2), przy jednoczesnej wartości eGFR >60 ml/min/1,73 m², stanowiło kryterium wykluczenia wyłącznie z badania EMPA-KIDNEY. Początkowo do badania EMPA-KIDNEY mogli być kwalifikowani chorzy z cukrzycą typu 1; w trakcie trwania badania wprowadzono zmianę w protokole uniemożliwiającą dalsze włączanie pacjentów z tym schorzeniem. Natomiast protokół badania DAPA-CKD od początku wykluczał kwalifikację chorych na cukrzycę typu 1. Pacjenci z innymi, rzadkimi typami cukrzycy, mogli uczestniczyć w obu badaniach. Tylko w protokole badania EMPA-KIDNEY zawarto kryterium wykluczające chorych, u których w ciągu ostatnich 5 lat wystąpiła kwasica ketonowa.

Kryteria selekcji do badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD różniły się w odniesieniu do chorób układu krążenia i naczyń mózgowych. Z obu badań wykluczano chorych po niedawnym zawałe lub udarze oraz z zaawansowaną niewydolnością serca. Jednak tylko z badania EMPA-KIDNEY wykluczano pacjentów z uprzednio stwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową w przypadku współwystępowania z tym schorzeniem cukrzycy typu 2 (jako uznane wskazanie do stosowania inhibitorów SGLT2) i przy jednoczesnej wartości eGFR >60 ml/min/1,73 m², jak również chorych z bardzo niskim (skurczowe <90 mmHg lub objawowe niedociśnienie) lub bardzo wysokim (>180 mmHg) ciśnieniem krwi tętnicznej. Z kolei wśród kryteriów wykluczających z badania DAPA-CKD wymieniono niedawno przebyty epizod niestabilnej

² Na podst. zarejestrowanych wskazań leków z grupy inhibitorów SGLT2 (Jardiance, Forxiga/Farxiga, Invokana) w okresie skringingu do badania EMPA-KIDNEY w Unii Europejskiej (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm, ostatni dostęp w dniu 31.05.2023 r.) i USA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>, ostatni dostęp w dniu 31.05.2023 r.)

dusznicy bolesnej lub przemijający napad niedokrwienny, a także wspomnianą już wyżej rewaskularyzację wieńcową.

Z obu badań wykluczano chorych z aktywnością enzymów wątrobowych wskazujących na uszkodzenie wątroby, jak również pacjentów z aktywnymi nowotworami (z określonymi wyjątkami). Natomiast pacjenci ze znaną chorobą zakaźną przenoszoną przez krew byli wykluczani wyłącznie z badania DAPA-CKD.

Protokoły obu badań zawierały także kryteria otwarte, pozwalające na dyskwalifikację pacjentów z innymi, ciężkimi chorobami – w badaniu EMPA-KIDNEY określonymi jako „wywiad medyczny mogący ograniczać zdolność pacjenta do stosowania leków w badaniu w przewidzianym okresie trwania badania”, a w badaniu DAPA-CKD – jako „dowolny stan kliniczny, niezwiązany z chorobami nerek lub sercowo-naczyniowymi, o oczekiwanym przeżyciu <2 lat w ocenie badacza”.

Kryteria dotyczące zdolności do współpracy z badaczami

W protokołach obu badań zawarto zbliżone zapisy dotyczące wykluczania osób mogących mieć problemy z rozumieniem i przestrzeganiem zaleceń dotyczących stosowania leków lub innych procedur badania. Natomiast wyłącznie w próbie EMPA-KIDNEY przeprowadzono praktyczną weryfikację chorych pod względem tego kryterium, dzięki obserwacji pacjentów pod względem przebiegu pojedynczo zaślępionego przyjmowania tabletek placebo w fazie wstępnej.

Kryteria dotyczące ciąży i karmienia piersią

Do żadnego z badań nie kwalifikowano kobiet w ciąży, karmiących piersią lub – w odniesieniu do pacjentek zdolnych do zajścia w ciążę – nieakceptujących konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji.

7.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania EMPA-KIDNEY włączono 6609, a do badania DAPA-CKD – 4304 pacjentów z PChN spełniających przyjęte kryteria selekcji. W obu badaniach uzyskano właściwe wyjściowe zbalansowanie grup przyjmujących testowany inhibitor SGLT2 i kontrolnych pod względem analizowanych charakterystyk wyjściowych. W tabeli poniżej pokazano porównanie wyjściowych charakterystyk populacji ITT badania EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD. Szczegółową analizę heterogeniczności dla poszczególnych kategorii wyjściowych charakterystyk porównywanych prób przedstawiono pod tabelą.

Tabela 92. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniach z randomizacją włączonych do porównania pośredniego; EMPA vs DAPA.

Charakterystyka [^]		EMPA-KIDNEY ^{&} (N = 6609)	DAPA-CKD [§] (N = 4304)	
Charakterystyki demograficzne				
Wiek [lata]	Średnia (SD)	63,8 (13,9)	61,8 (12,1)	
	Płeć żeńska	2192 (33,2%)*	1425 (33,1%)	
Rasa	Biała	3859 (58,4%)*	2290 (53,2%)	
	Azjatycka	2393 (36,2%)*	1467 (34,1%)	
	Czarna	262 (4,0%)*	191 (4,4%)	
	Mieszana	21 (0,3%)*	356 (8,3%)*	
	Inna	74 (1,1%)*		
Region	Europa	2648 (40,1%)*	1233 (28,7%)	
	Ameryka Północna	1717 (26,0%)*	813 (18,9%)	
	Ameryka Południowa/Łacińska	0 (0%)	912 (21,2%)	
	Azja	2244 (34,0%)*	1346 (31,3%)	
Charakterystyki kliniczne				
Charakterystyki związane z chorobą nerek				
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Średnia (SD)	37,3 (14,5) [#]	43,1 (12,4)	
	<30	2282 (34,5%)*	624 (14,5%)	
	≥30 do <45	2928 (44,3%)*	1898 (44,1%)	
	≥45	1399 (21,2%)*	1782 (41,4%)*	
	<60	██████████	3850 (89,5%)*	
	≥60	██████████	454 (10,5%)	
uACR [mg/g]	Mediana	329 ^f	949,3	
	<30	1328 (20,1%)*	1 (0,0%)	
	≥30 do ≤300	1864 (28,2%)*	444 (10,3%)	
	>300	3417 (51,7%)*	3859 (89,7%)	
Kategoria ryzyka następstw PChN wg KDIGO	Małe, umiarkowanie zwiększone lub duże	1672 (25,3%)*	619 (14,4%)*	
	Bardzo duże	4937 (74,7%)*	3685 (85,6%)*	
Przyczyna choroby nerek	Cukrzycowa choroba nerek	2057 (31,1%)*	2510 (58,3%)	
	Choroba nadciśnieniowa lub naczyniowo-nerkowa	1445 (21,9%)*	687 (16,0%)	
	Ogółem	1669 (25,3%)*	695 (16,1%)	
	Choroba kłębuszków nerkowych	Nefropatia IgA	817 (12,4%)*	270 (6,3%)
		Inna	852 (12,9%)*	425 (9,9%)*
	Inna	808 (12,2%)*	198 (4,6%)*	
	Nieznana	630 (9,5%)*	214 (5,0%)	

Charakterystyka [^]		EMPA-KIDNEY ^{&} (N = 6609)	DAPA-CKD [§] (N = 4304)
Inne pomiary kliniczne i laboratoryjne			
BMI [kg/m ²]	Średnia (SD)	29,7 (6,8)	29,5 (b.d.) [n = 4296]
	≥30	2677 (40,5%)*	1917 (44,5%)
Ciśnienie tętnicze krwi, średnia (SD) [mm Hg]	Skurczowe	136,5 (18,3)	137,1 (17,4)
	Rozkurczowe	78,1 (11,8)	77,5 (10,5)
Hemoglobina glikowana, średnia (SD) [mmol/mol]		45,0 (13,6)	54 (19) [n = 4284]
Choroby współistniejące / w wywiadzie			
Ogółem		3040 (46,0%)*	2906 (67,5%)
Cukrzyca	Cukrzyca typu 1	68 (1,0%)*	0 (0%)
	Cukrzyca typu 2	2936 (44,4%)*	2906 (67,5%)
	Inna lub nieznaną	36 (0,5%)*	0 (0%)
	Choroba sercowo-naczyniowa	1765 (26,7%)*	1610 (37,4%)
Niewydolność serca		658 (10,0%)*	468 (10,9%)
Choroba naczyń obwodowych		470 (7,1%)*	325 (7,6%)*
Wyściowo stosowane leczenie			
Inhibitor RAS		5628 (85,2%)*	4174 (97,0%)*
Dowolny		2815 (42,6%)*	1882 (43,7%)
Pętlowy		1747 (26,4%)*	1056 (24,5%)
Lek moczopędny	Tiazydowy	1122 (17,0%)*	906 (21,1%)
	MRA	475 (7,2%)*	229 (5,3%)
	Oszczędzający potas lub inny	38 (0,6%)*	27 (0,6%)
Beta-bloker		2761 (41,8%)*	1680 (39,0%)
Leczenie przeciwplatek		2239 (33,9%)*	1880 (43,7%)
Lek przeciwkrzepliwy (inny)		316 (4,8%)*	225 (5,2%)
Ogółem		██████████	2725 (63,3%)
Leki stosowane w leczeniu cukrzycy	Biguanid (np. metformina)	669 (10,1%)*	1250 (29,0%)
	Sulfonylomocznik	585 (8,9%)*	774 (18,0%)
	Insulina	1663 (25,2%)*	1598 (37,1%)
	Inhibitor DPP-4	882 (13,3%)*	742 (17,2%)
	Agonista GLP-1	337 (5,1%)*	122 (2,8%)
	Inny lek przeciwcukrzycowy	314 (4,8%)*	279 (6,5%)*
Lek hipolipemizujący		4378 (66,2%)*	2988 (69,4%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wartości przedstawione w tabeli to n (%), o ile nie podano inaczej;

[&] źródła danych: EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022;

[§] źródła danych: Heerspink 2020a, Heerspink 2020b, McMurray 2021a, McMurray 2021b, Waijer 2022, Wheeler 2020;

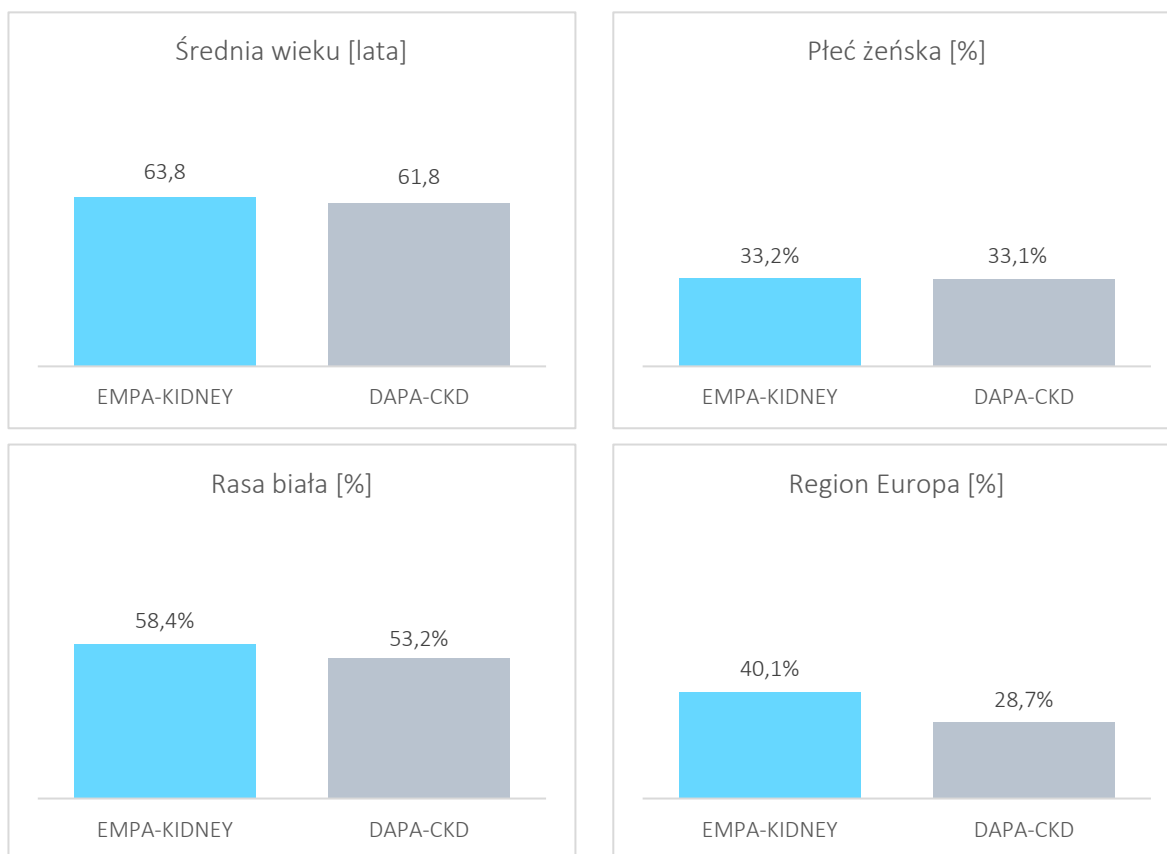
w tabeli podano wartość średniej eGFR podaną w bardziej aktualnej publikacji *Herrington 2023*; w starszej publikacji *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022* podano wartość 37,5 (SD: 14,8) ml/min/1,73 m²;

£ w tabeli podano wartość mediany uACR podaną w bardziej aktualnej publikacji *Herrington 2023*; w starszej publikacji *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022* podano wartość 412 (95% CI: 94–1190) mg/g

Charakterystyki demograficzne

Populacje badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD były zbliżone pod względem średnich wieku (63,8 vs 61,8 lat), proporcji płci (w obu badaniach 33% kobiet) i ras (58% vs 53% osób rasy białej). Udział pacjentów leczonych w krajach europejskich był nieco wyższy w badaniu EMPA-KIDNEY (40% vs 29%).

Wykres 20. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniach z randomizacją włączonych do porównania pośredniego – charakterystyki demograficzne; EMPA vs DAPA.

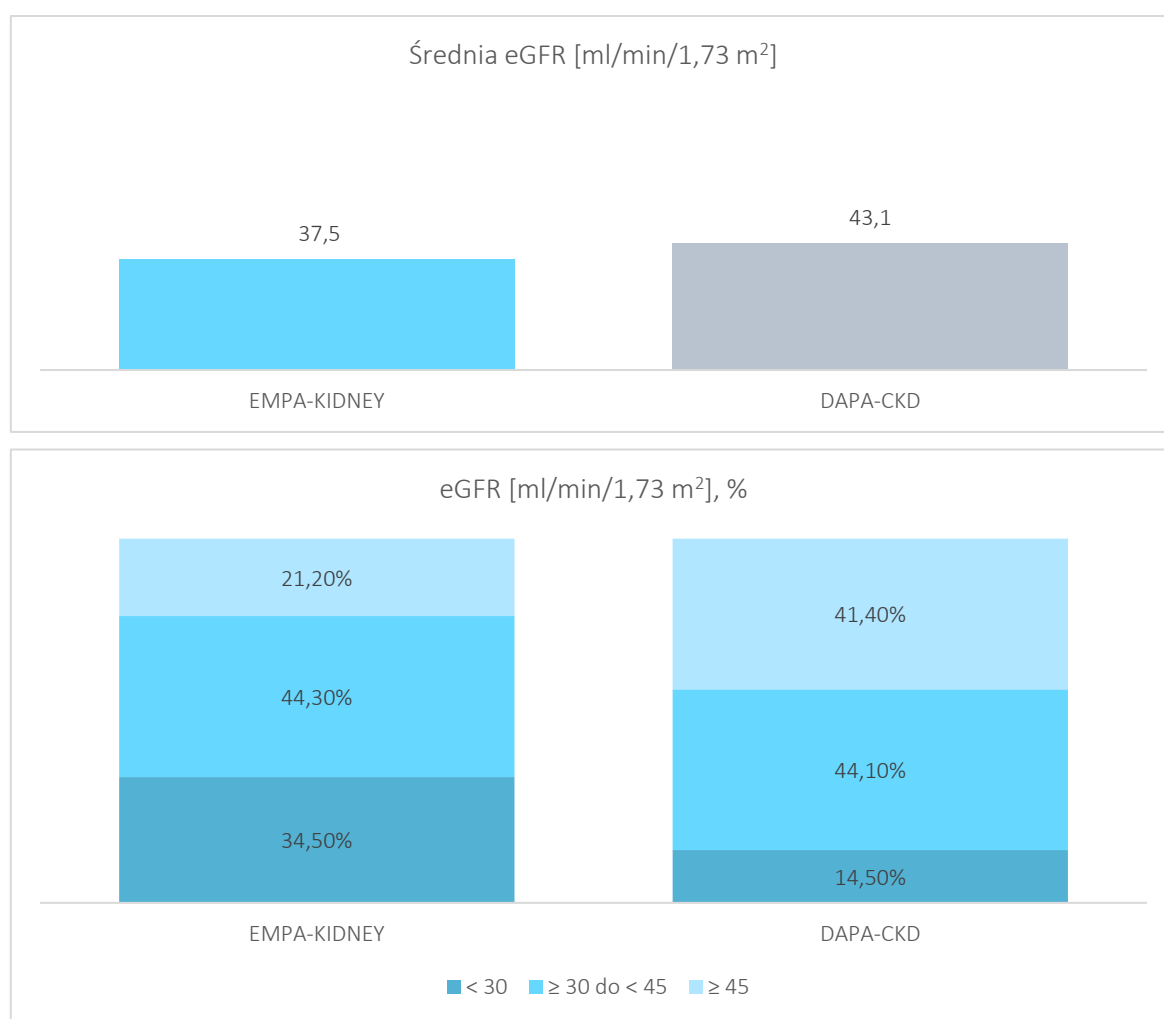


Parametry czynności nerek

Odpowiednio do stwierdzonych różnic w kryteriach włączenia, pacjenci zakwalifikowani w badaniu EMPA-KIDNEY mieli przeciętnie niższą wyjściową wartość eGFR od chorych uczestniczących w badaniu DAPA-CKD (średnio 37,5 vs 43,1 ml/min/1,73 m²). Porównywane populacje były zbliżone pod względem odsetka pacjentów z wyjściową wartością eGFR w zakresie od 30 do poniżej 45 ml/min/1,73 m² (44% w obu badaniach), natomiast różniły się odsetkiem chorych ze znacznie zmniejszonym eGFR – do <30

ml/min/1,73 m² (ponad dwukrotnie więcej takich chorych uczestniczyło w badaniu EMPA-KIDNEY; 34,5% vs 14,5%), jak również odsetkiem pacjentów z eGFR \geq 45 ml/min/1,73 m² (ponad dwukrotnie więcej takich chorych uczestniczyło w badaniu DAPA-CKD; 21% vs 41%).

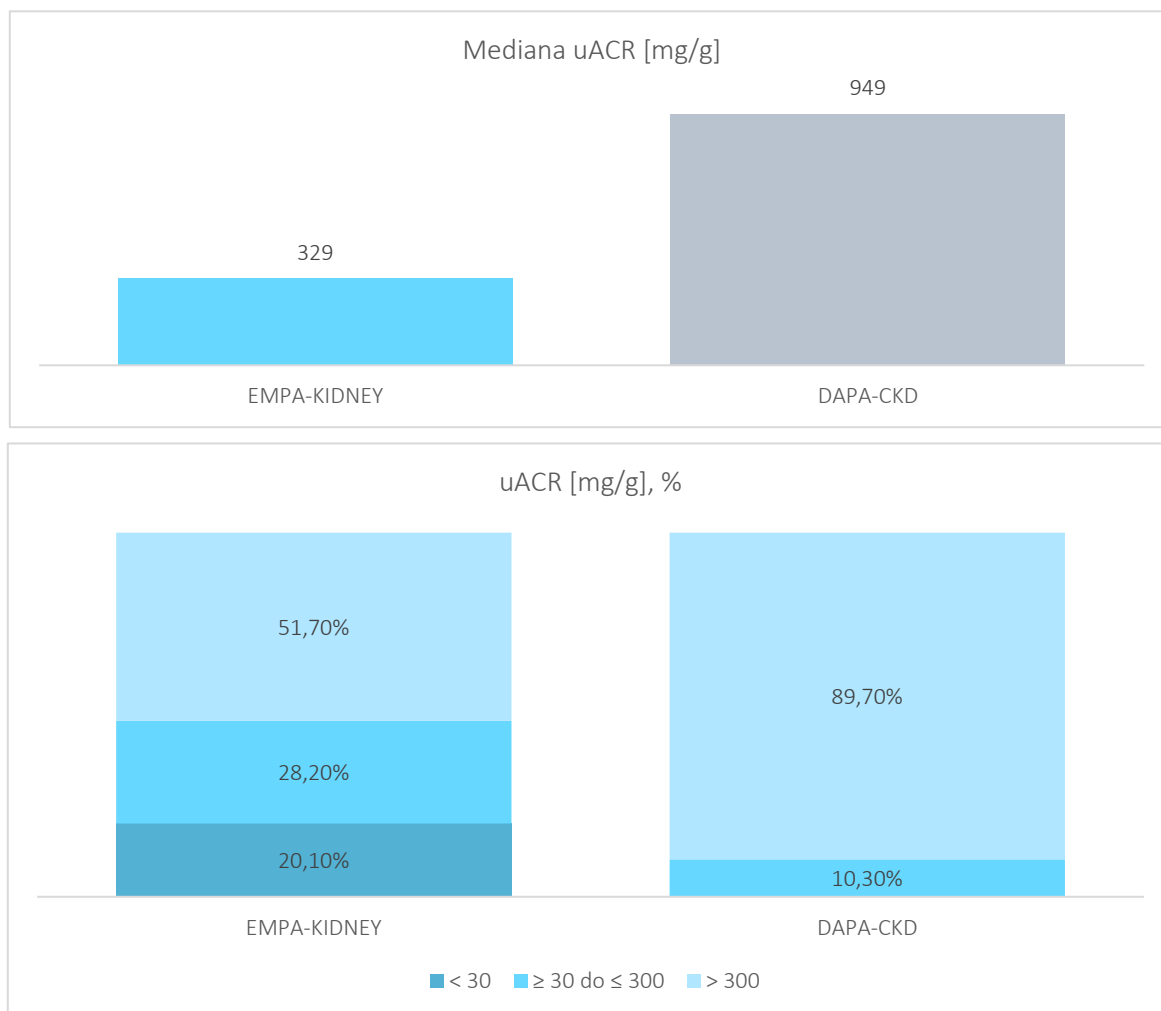
Wykres 21. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniach badań z randomizacją włączonych do porównania pośredniego – wartości eGFR; EMPA vs DAPA.



Ponadto, z uwagi na różnice w kryteriach włączenia, populacje porównywanych badań były wysoce heterogeniczne pod względem wyjściowego nasilenia albuminurii: mediana wyjściowych wartości uACR wyniosła, odpowiednio, 329 mg/g w badaniu EMPA-KIDNEY i 949 mg/g w badaniu DAPA-CKD. Pacjenci z wyjściowo znacznie zwiększoną albuminurią, tj. z uACR >300 mg/g, stanowili niewiele ponad połowę (52%) populacji badania EMPA-KIDNEY i prawie 90% populacji badania DAPA-CKD. Udział pacjentów z uACR w zakresie od 30 do poniżej 300 mg/g był prawie trzykrotnie większy w badaniu EMPA-KIDNEY, niż w badaniu DAPA-CKD (28% vs 10%); dodatkowo całość tej frakcji w badaniu DAPA-CKD stanowili

chorzy z eGFR w zakresie od 200 do <300 mg/g (co wynika z kryteriów włączenia). Z kolei pacjentów z uACR <30 mg/g kwalifikowano wyłącznie do próby EMPA-KIDNEY, w której stanowili 20% populacji.

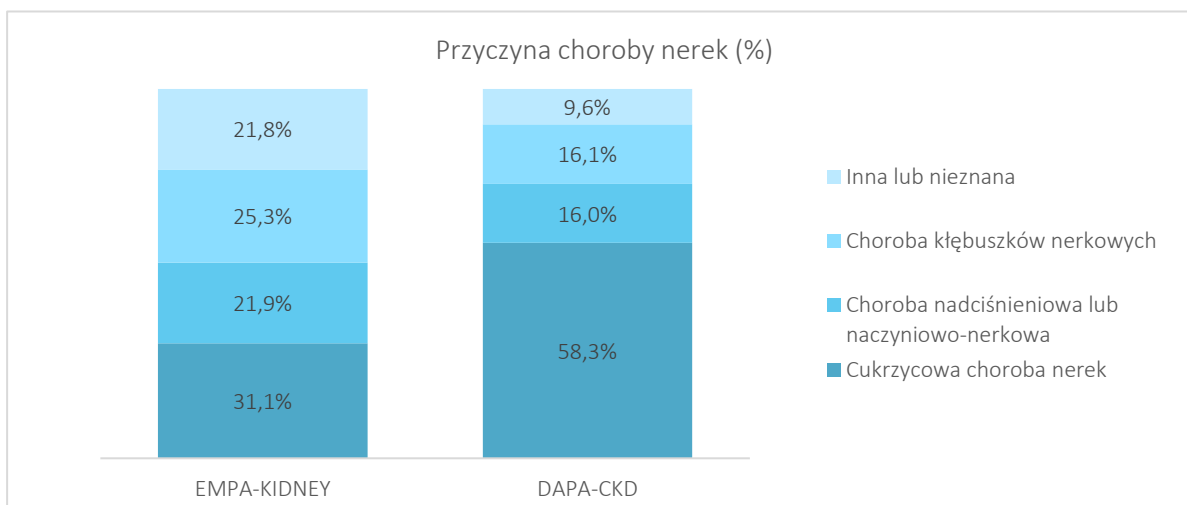
Wykres 22. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniach badań z randomizacją włączonych do porównania pośredniego – wartości uACR; EMPA vs DAPA.



Przyczyna choroby nerek

W konsekwencji różnic w kryteriach włączenia, w tym w zakresie dopuszczonych schorzeń współistniejących, populacje porównywanych badań różniły się rozkładem etiologii choroby nerek u zakwalifikowanych pacjentów. Cukrzycową chorobę nerek rozpoznano u większości (58%) pacjentów w badaniu DAPA-CKD, a w badaniu EMPA-KIDNEY – u ok. 1/3 chorych. W porównaniu do próby DAPA-CKD populacja badania EMPA-KIDNEY charakteryzowała się natomiast wyższymi udziałami pacjentów z PChN na tle choroby kłębuszków nerkowych, choroby nadciśnieniowej lub naczyniowo-nerkowej oraz wyższym udziałem pacjentów o innej lub nieznannej etiologii PChN.

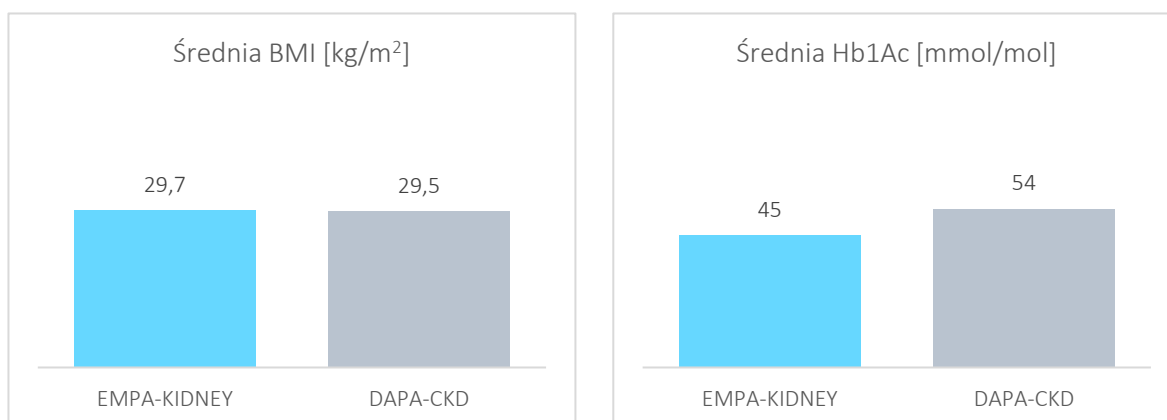
Wykres 23. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniach badań z randomizacją włączonych do porównania pośredniego – przyczyna choroby nerek; EMPA vs DAPA.

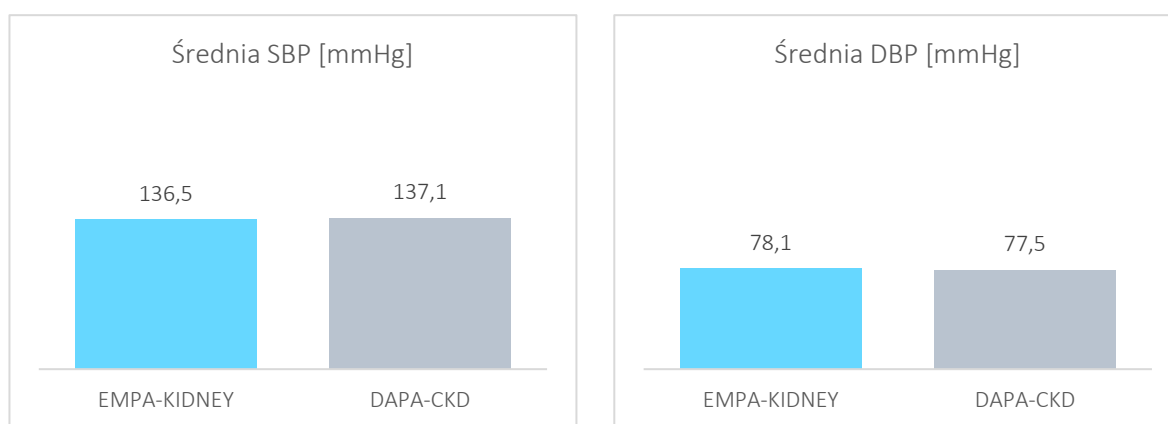


Inne pomiary laboratoryjne i kliniczne

Populacje badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD były zbliżone pod względem średniej wyjściowej masy ciała (BMI), jak również odsetków pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m². Zbliżone pomiędzy porównywanymi próbami były także wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego, skurczowego, jak i rozkurczowego, u zakwalifikowanych pacjentów. Porównywane próby różniły się natomiast pod względem średnich wyjściowych stężeń HbA1c (45 mmol/mol vs 54 mmol/mol, odpowiednio w badaniach EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD), co odpowiada różnicom pomiędzy analizowanymi badaniami w udziale pacjentów z rozpoznaną cukrzycą (patrz niżej – *Choroby/stany współistniejące*).

Wykres 24. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniach badań z randomizacją włączonych do porównania pośredniego – inne parametry laboratoryjne i kliniczne; EMPA vs DAPA.

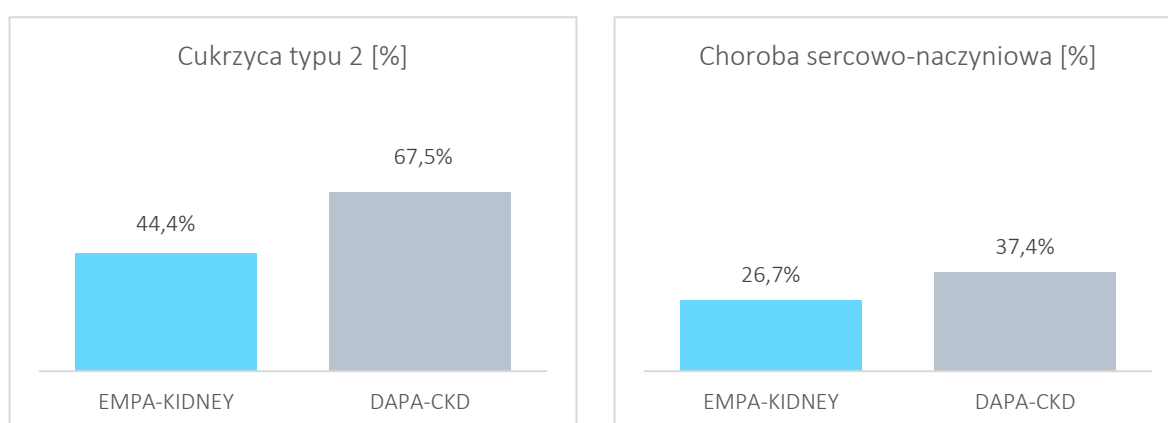


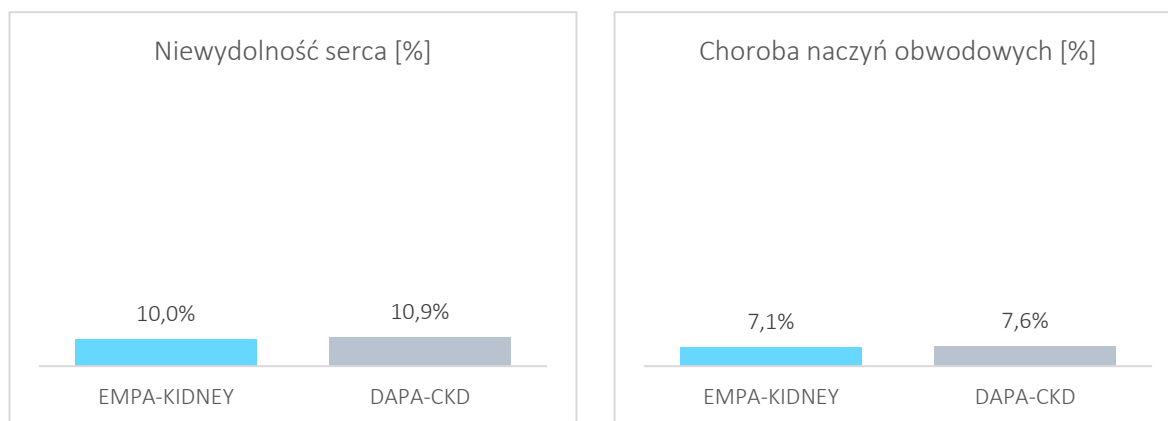


Choroby/stany współistniejące

Populacje analizowanych badań różniły się pod względem udziału chorych z cukrzycą: do badania EMPA-KIDNEY włączono 44% chorych z cukrzycą typu 2, ponadto 1,5% tej próby stanowili chorzy na cukrzycę innych typów; natomiast w badaniu DAPA-CKD pacjenci z cukrzycą (wyłącznie typu 2) stanowili większość próby – 67,5%. Populacja badania EMPA-KIDNEY charakteryzowała się ponadto niższym niż w badaniu DAPA-CKD udziałem pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (37% vs 27%). Natomiast odsetki pacjentów z niewydolnością serca i chorobą naczyń obwodowych były w analizowanych populacjach zbliżone.

Wykres 25. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniach badań z randomizacją włączonych do porównania pośredniego – choroby współistniejące; EMPA vs DAPA.

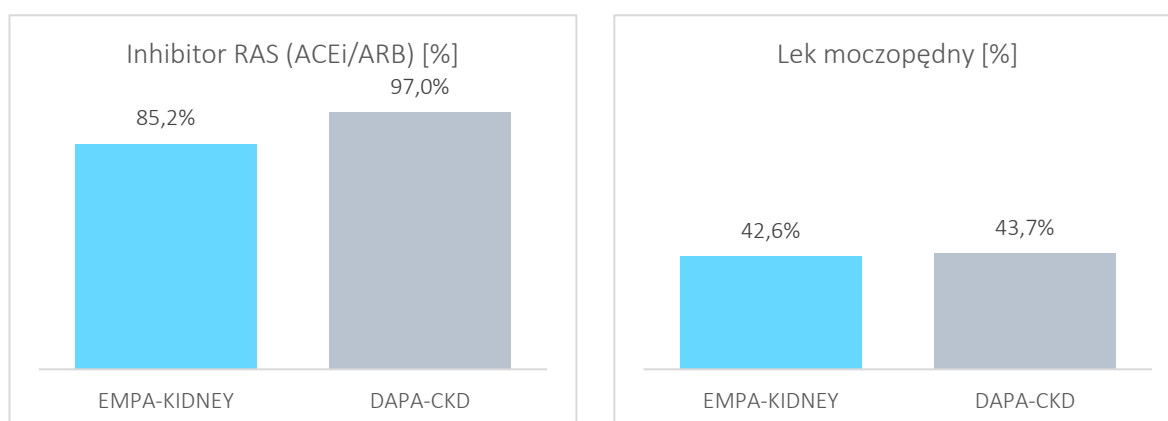


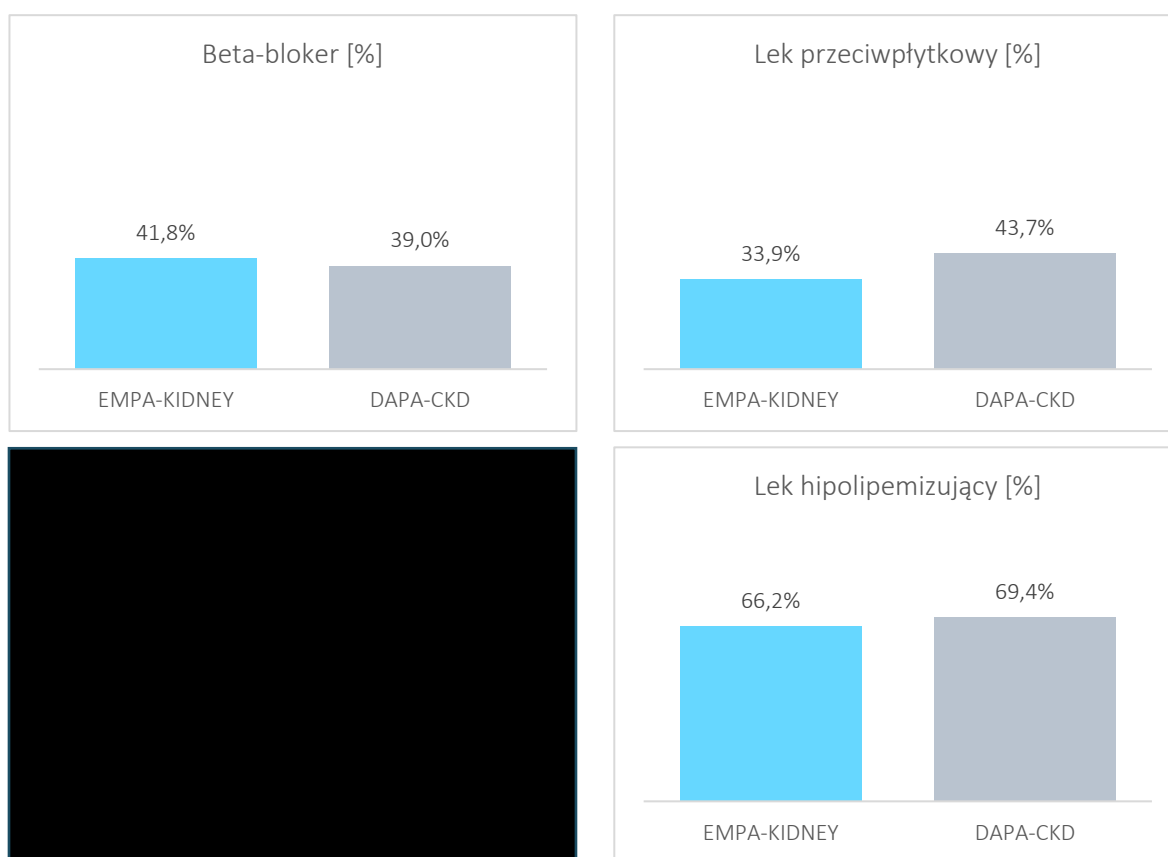


Leczenie stosowane wyjściowo przez pacjentów

W obu porównywanych badaniach większość pacjentów przyjmowała wyjściowo standardowe leczenie lekiem z grupy ACEi lub ARB; odsetek ten był nieco niższy w badaniu EMPA-KIDNEY niż w badaniu DAPA-CKD (85% vs 97%). W populacji badania EMPA-KIDNEY niższe były także udziały pacjentów stosujących leczenie przeciwcukrzycowe (■ vs 63%) i przeciwplatekcyjne (34% vs 44%). Zbliżone pomiędzy badaniami były natomiast udziały chorych przyjmujących leki moczopędne, beta-blokery i leki hipolipemizujące.

Wykres 26. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniach badań z randomizacją włączonych do porównania pośredniego – parametry czynności nerek i ryzyko progresji wg KDIGO; EMPA vs DAPA.





7.2.3 Interwencje

Charakterystykę interwencji ocenianych oraz postępowania w grupach kontrolnych badań z randomizacją włączonych do porównania pośredniego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 93. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje	Okres obserwacji, mediana (IQR) [lat]
EMPA-KIDNEY	Leczenie standardowe + empagliflozyna 10 mg, 1 tabletkę dziennie	Leczenie standardowe + placebo imitujące empagliflozynę (1 tabletkę dziennie)	<ul style="list-style-type: none"> Faza randomizowana poprzedzona fazą wstępną (8–12 tyg.), w której pacjenci przyjmowali placebo (pojedyncze zaślepienie) Wizyty kontrolne w 2. i 6. miesiącu, a następnie co 6 miesięcy. 	2,0 (1,5; 2,4)
DAPA-CKD	Leczenie standardowe + dapagliflozyna 10 mg, 1 tabletkę dziennie	Leczenie standardowe + placebo imitujące dapagliflozynę (1 tabletkę dziennie)	<ul style="list-style-type: none"> Brak fazy wstępnej. Wizyty kontrolne w 2 tyg., 2, 4 i 8 mies., a następnie co 4 miesiące. 	2,4 (2,0; 2,7)

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje	Okres obserwacji, mediana (IQR) [lat]
			<ul style="list-style-type: none"> W przypadku wystąpienia objawów zmniejszenia objętości płynów/niedociśnienia lub nieoczekiwanego, ostrego spadku wartości eGFR i nieskuteczności modyfikacji leczenia standardowego dopuszczano zmniejszenie dawki dapagliflozyny do 5 mg dziennie, a w grupie kontrolnej zmianę na tabletkę placebo „5 mg”. 	

W grupach interwencyjnych obu badań stosowano inhibitor SGLT2 przyjmowany przez pacjenta raz dziennie, w postaci tabletki. W grupach kontrolnych obu badań zastosowano imitujące oceniane leki tabletki placebo.

Porównywane badania różniły się niektórymi elementami zastosowanych schematów badawczych. Tylko w badaniu EMPA-KIDNEY randomizowaną fazę badania poprzedziła faza wstępna (*run-in*), w której pacjenci przyjmowali tabletki placebo. W badaniu DAPA-CKD znacznie większa była natomiast częstotliwość wizyt kontrolnych w okresie obserwacji (wizyty w 2. i 6. miesiącu, a następnie co 6 miesięcy w badaniu EMPA-KIDNEY oraz w 2 tyg., 2, 4 i 8 mies., a następnie co 4 miesiące w badaniu DAPA-CKD). Ponadto tylko w badaniu DAPA-CKD dopuszczono możliwość zmniejszenia dawki testowanego leku.

Oba analizowane badania zostały przedwcześnie przerwane z powodu wykazanej przewagi w analizie śródkresowej, przy czym zakończenie badania nastąpiło nieco wcześniej w przypadku badania EMPA-KIDNEY – po medianie 2 lat obserwacji, niż w badaniu DAPA-CKD – po medianie 2,4 roku obserwacji.

7.2.4 Częstość zdarzeń w grupach kontrolnych

W celu porównania wyjściowego ryzyka zdarzeń klinicznych w populacjach badań włączonych do porównania pośredniego w tabeli poniżej zestawiono częstości zdarzeń odnotowane w grupach kontrolnych badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD w zakresie punktów końcowych skuteczności reprezentujących główne kategorie ocenianych zdarzeń (zdarzenia nerkowe i sercowo-naczyniowe, hospitalizacje i zgony).

Tabela 94. Częstość zdarzeń w grupach kontrolnych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; EMPA vs DAPA.

Punkt końcowy	EMPA-KIDNEY	DAPA-CKD
Zdarzenia nerkowe i sercowo-naczyniowe		
Schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwały spadek eGFR do <10 lub <15 ml/min/1,73 m ² lub o ≥50%, zgon nerkowy lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	11,7%	14,5%
Zdarzenia nerkowe		
Schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwały spadek eGFR do <10 lub <15 ml/min/1,73 m ² lub o ≥50% lub zgon nerkowy	10,0%	11,3%
Trwały spadek eGFR do <10 lub <15 ml/min/1,73 m ²	5,1%	5,6%
Rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki	4,8%	4,6%
Zdarzenia sercowo-naczyniowe		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	4,6%	6,4%
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (pierwsza)	3,2%	3,3%
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	2,1%	3,7%
4P-MACE	6,4%	9,1%
Inne		
Hospitalizacja (pierwsza)	31,3%	30,6%
Zgon, bez względu na przyczynę	5,1%	6,8%

Ogółem wyjściowe ryzyko zdarzeń klinicznych, wyrażone częstością zdarzeń w grupach kontrolnych było wyższe w populacji badania DAPA-CKD. Największe różnice dotyczyły ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w szczególności zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (zdarzenie prawie dwukrotnie częstsze w badaniu DAPA-CKD niż w EMPA-KIDNEY; odpowiednio 3,7% vs 2,1%) oraz poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (4P-MACE; 9,1% vs 6,4%), a także hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (4,6% vs 6,4%). Ponadto w grupie kontrolnej badania DAPA-CKD obserwowano nieco wyższą śmiertelność całkowitą, niż w grupie kontrolnej badania EMPA-KIDNEY (odpowiednio 6,8% vs 5,1%). Natomiast wyjściowe ryzyko zdarzeń nerkowych, złożonego punktu końcowego z komponentem nerkowym oraz hospitalizacji były mniejsze lub nie występowały.

Mniejszą częstość niektórych zdarzeń klinicznych w populacji badania EMPA-KIDNEY można przypisać opisanym uprzednio różnicom w kryteriach selekcji pacjentów do badań i wynikających z tych różnic odmienności istotnych charakterystyk wyjściowych (większy udział pacjentów z cukrzycą i chorobą sercowo-naczyniową, jak również większy udział chorych z umiarkowaniem i znacznie zwiększoną albuminurią w populacji badania DAPA-CKD) oraz różnicom w schematach badawczych (większa częstotliwość wizyt kontrolnych i dłuższy okres obserwacji w badaniu DAPA-CKD). Znaczenie mogą mieć też różnice

w definiowaniu i sposobie raportowania zdarzeń pomiędzy badaniami. Opisana heterogeniczność, skutkująca większym wyjściowym ryzykiem zdarzeń klinicznych, w szczególności – zdarzeń sercowo-naczyniowych, w populacji badania DAPA-CKD powoduje zwiększenie mocy statystycznej wykrywania efektów w badaniu oceniającym dapagliflozynę, w porównaniu do badania EMPA-KIDNEY.

Wobec powyższego porównaniu pośrednim EMPA vs DAPA istnieje ryzyko systematycznego wypaczenia wyników (ang. *bias*) na niekorzyść empagliflozyny, w szczególności w przypadku punktów końcowych sercowo-naczyniowych i zgonów – co należy uwzględnić w interpretacji uzyskanych wyników.

7.2.5 Punkty końcowe

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono progresję choroby nerek lub zgon sercowo-naczyniowy, jednak wg zróżnicowanych definicji. Różnice te wynikały z odmienności definicji niektórych zdarzeń stanowiących komponenty progresji choroby nerek.

W porównaniu pośrednim uwzględniono punkty końcowe o tożsamych definicjach w badaniach EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD, a jeżeli nie było to możliwe – o możliwie najbardziej zbliżonych definicjach. W celu dopasowania punktów końcowych o najbardziej zbliżonych definicjach w przypadku obu badań wykorzystano, poza wynikami analiz głównych, wyniki zaplanowanych, jak i wykonanych *post-hoc*, analiz przeprowadzonych z wykorzystaniem alternatywnych definicji złożonych punktów końcowych. W przypadku badania EMPA-KIDNEY punktów końcowych ocenionych wg wariantowych definicji zbliżonych do przyjętych w badaniu DAPA-CKD poszukiwano także w źródle niepublikowanym – raporcie końcowych z badania, udostępnionym przez zleceniodawcę analizy.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, wyróżnionych względem ciężkości lub stopnia nasilenia (w obu badaniach oceniono punkt końcowy „ciężkie zdarzenia niepożądane”); zdarzenia niepożądane wytypowane w co najmniej jednym z badań do oceny bezpieczeństwa ze względu na potencjalny związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 oraz przerwanie leczenia (ogółem i wg przyczyn).

W tabeli na kolejnej stronie przedstawiono definicje punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim (tj. ocenionych w obu badaniach z randomizacją wg tożsamych lub zbliżonych definicji) oraz status poszczególnych wyników (predefiniowany / *post-hoc*; opublikowany / nieopublikowany) w badaniu źródłowym.

Tabela 95. Definicje i status punktów końcowych w badaniach z randomizacją włączonych do porównani pośredniego; EMPA vs DAPA.

Punkt końcowy w porównaniu pośrednim	EMPA-KIDNEY		DAPA-CKD	
	Definicja	Status i źródło	Definicja	Status i źródło
Punkty końcowe nerkowe				
Progresja choroby nerek ze składową spadku eGFR o $\geq 40\%$	Schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki) lub trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m ² lub trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Herrington 2023)	Schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki) lub trwały spadek eGFR do <15 ml/min/1,73 m ² lub trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Punkt końcowy zdefiniowany <i>post-hoc</i> , opublikowany (Heerspink 2023)
Progresja choroby nerek ze składową spadku eGFR o $\geq 50\%$	[Redacted]	[Redacted]	Schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki) lub trwały spadek eGFR do <15 ml/min/1,73 m ² lub trwały spadek eGFR o $\geq 50\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Heerspink 2020b)
Progresja choroby nerek ze składową spadku eGFR o $\geq 57\%$	[Redacted]	[Redacted]	Schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki) lub trwały spadek eGFR do <15 ml/min/1,73 m ² lub trwały spadek eGFR o $\geq 57\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Punkt końcowy zdefiniowany <i>post-hoc</i> , opublikowany (Heerspink 2023)
Schyłkowa niewydolność nerek wg definicji z badania EMPA-KIDNEY	Rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Herrington 2023)	Rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Punkt końcowy zdefiniowany <i>post-hoc</i> , opublikowany (Heerspink 2023)
Schyłkowa niewydolność nerek wg rozszerzonej definicji	[Redacted]	[Redacted]	Rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR do <15 ml/min/1,73 m ² – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Heerspink 2020b)

Punkt końcowy w porównaniu pośrednim	EMPA-KIDNEY		DAPA-CKD	
	Definicja	Status i źródło	Definicja	Status i źródło
Trwały spadek eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek	Trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m ² – czas do wystąpienia zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Herrington 2023)	Trwały spadek eGFR do <15 ml/min/1,73 m ² – czas do wystąpienia zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Heerspink 2020b)
Zgon z przyczyn nerkowych	Zgon z przyczyn nerkowych – czas do wystąpienia zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Herrington 2023)	Zgon z przyczyn nerkowych – czas do wystąpienia zdarzenia [‡]	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Heerspink 2020b)
Średnioroczna zmiana wartości eGFR w całym okresie obserwacji (<i>total slope</i>)	Średnioroczna zmiana szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR wg wzoru CKD-EPI) – nachylenie wykresu w całym okresie obserwacji, od wartości wyjściowej, określonej w dniu randomizacji, do końcowej wizyty w okresie obserwacji	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Herrington 2023)	Średnioroczna zmiana eGFR, wartości uzyskane w okresie leczenia – nachylenie wykresu, od wartości wyjściowej do 30 miesiąca obserwacji	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Heerspink 2020b)
Punkty końcowe ze składowymi nerkowymi i sercowo-naczyniowymi				
Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	[Redacted]	[Redacted]	Schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki) lub trwały spadek eGFR do <15 ml/min/1,73 m ² lub trwały spadek eGFR o ≥50%, zgon z przyczyn nerkowych lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Heerspink 2020b) [^]
Punkty końcowe sercowo-naczyniowe				
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	Standardowa definicja na podst. zaleceń <i>Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative</i> ; czas do wystąpienia zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Herrington 2023)	Standardowa definicja na podst. zaleceń <i>Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative</i> ; czas do wystąpienia zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Heerspink 2020b)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Standardowa definicja na podst. zaleceń <i>Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative</i> ; czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Herrington 2023)	Standardowa definicja na podst. zaleceń <i>Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative</i> ; czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (McMurray 2021a)

Punkt końcowy w porównaniu pośrednim	EMPA-KIDNEY		DAPA-CKD	
	Definicja	Status i źródło	Definicja	Status i źródło
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	Standardowa definicja na podst. zaleceń <i>Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative</i> ; czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (<i>Herrington 2023</i>)	Standardowa definicja na podst. zaleceń <i>Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative</i> ; czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (<i>Heerspink 2020b</i>)
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE)	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (standardowa definicja na podst. zaleceń <i>Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative</i>) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (<i>Herrington 2023</i>)	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (standardowa definicja na podst. zaleceń <i>Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative</i>) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Punkt końcowy zdefiniowany <i>post-hoc</i> , opublikowany (<i>McMurray 2021b</i>)
Hospitalizacje				
Hospitalizacja bez względu na przyczynę, pierwsza i kolejne	Hospitalizacja bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń (model <i>joint frailty</i>)	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (<i>Herrington 2023</i>)	Hospitalizacja bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń (model <i>joint frailty</i>)	Punkt końcowy zdefiniowany <i>post-hoc</i> , opublikowany (<i>Schechter 2023</i>)
Hospitalizacja bez względu na przyczynę, pierwsza			Hospitalizacja bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia	Punkt końcowy zdefiniowany <i>post-hoc</i> , opublikowany (<i>Schechter 2023</i>)
Zgony				
Zgon, bez względu na przyczynę	Zgon, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (<i>Herrington 2023</i>)	Zgon, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia zdarzenia	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (<i>Heerspink 2020b</i>)
Bezpieczeństwo				
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Wystąpienie ≥ 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (<i>Herrington 2023</i>)	Wystąpienie ≥ 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (<i>Heerspink 2020b</i>)
Zdarzenia niepożądane wytypowane do oceny	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie zakażenie dróg moczowych ciężkie zakażenie genitalne 	Predefiniowane punkty końcowe, opublikowane	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie zakażenie dróg moczowych 	Predefiniowane punkty końcowe [wytypowane

Punkt końcowy w porównaniu pośrednim	EMPA-KIDNEY		DAPA-CKD	
	Definicja	Status i źródło	Definicja	Status i źródło
bezpieczeństwa ze względu na potencjalny związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2*	<ul style="list-style-type: none"> ciężka hiperkaliemia ciężkie ostre uszkodzenie nerek ciężkie odwodnienie cukrzycowa kwasica ketonowa amputacja w obrębie kończyny dolnej złamanie kostne poważna (ang. <i>severe</i>) hipoglikemia 	(Herrington 2023); [redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie bakteryjne zakażenie dróg moczowo-płciowych ciężka hiperkaliemia ciężkie ostre uszkodzenie nerek ciężkie odwodnienie ustalona lub prawdopodobna cukrzycowa kwasica ketonowa amputacja złamanie poważna (ang. <i>major</i>) hipoglikemia nadmierna utrata płynów 	do odrębnej oceny lub raportowane jako SAE], opublikowane (Heerspink 2020b)
Przerwanie leczenia	Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, z wyłączeniem zgonu; za przerwanie leczenia nie uznawano za przerwanie leczenia nie uznawano także przerwania leczenia w ciągu 7 dni od końcowej wizyty kontrolnej	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Herrington 2023)	Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, z wyłączeniem zgonu	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Heerspink 2020b)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego	Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego (AE), z wyłączeniem zgonu	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Herrington 2023)	Przerwanie leczenia z powodu AE, z wyłączeniem zgonu	Predefiniowany punkt końcowy, opublikowany (Heerspink 2020b)
Przerwanie leczenia z innej przyczyny niż działanie niepożądane	Przerwanie leczenia z powodu innego niż AE, z wyłączeniem zgonu (z uwzględnieniem przerwania leczenia z nieznanymi przyczynami)	Oszacowano w analizie własnej, na podst. danych opublikowanych (Herrington 2023)	Przerwanie leczenia z powodu innego niż AE, z wyłączeniem zgonu (z uwzględnieniem przerwania leczenia z nieznanymi przyczynami)	Oszacowano w analizie własnej, na podst. danych opublikowanych (Heerspink 2020b)

* w porównaniu pośrednim analizie poddano ryzyko zdarzeń niepożądanych ocenionych przez autorów badań pierwotnych jako wymagające specjalnego monitorowania lub uwagi, ze względu na potencjalny związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2; zdarzenia te zostały wytypowane do oceny w badaniach pierwotnych na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa ocenianego leku, jego mechanizmu działania lub wyników wcześniejszych badań z udziałem leków analizowanej klasy; definicje zdarzeń niepożądanych wytypowanych do oceny bezpieczeństwa w badaniach EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD w większości nie pokrywały się, wobec czego porównania przeprowadzono dla zdarzeń wytypowanych w co najmniej jednym z badań, o ile w drugim badaniu włączonym do porównania pośredniego dostępne były wyniki oceny punktu końcowego o tożsamej lub zbliżonej definicji;

^ pierwszorzędowy punkt końcowy badania DAPA-CKD;

‡ z uwagi na małą liczbę zdarzeń w badaniu ostatecznie nie przeprowadzono oszacowania HR;

+

W obu badaniach punkty końcowe skuteczności były analizowane jako czas do pierwszego zdarzenia w modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a (efekt ocenianej terapii wyrażony jako HR), z wyjątkiem pierwszej i kolejnych hospitalizacji (analiza z uwzględnieniem pierwszego i kolejnych zdarzeń w modelu *joint-frailty*, efekt ocenianej terapii wyrażony jako HR), zgonu z przyczyn nerkowych (brak oszacowania HR w obu badaniach pierwotnych ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń; w analizie własnej oszacowano RR/RD); oraz średniorocznej zmiany eGFR (ciągły punkt końcowy, oceniany w modelu pomiarów powtarzanych; efekt ocenianej terapii wyrażony jako MD).

Zdarzenia niepożądane były analizowane w badaniu EMPA-KIDNEY jako czas do pierwszego zdarzenia, a w badaniu DAPA-CKD – jako proporcje pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie. Natomiast zdarzenia przerwania leczenia w obu badaniach oceniono porównując proporcje. W porównaniu pośrednim w przypadku wszystkich punktów końcowych bezpieczeństwa za jednostkę analizy przyjęto proporcje pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie (efekt ocenianej terapii wyrażony jako RR/RD).

Do porównania pośredniego ekstrahowano wyniki analiz przeprowadzonych w populacji ITT, o ile były dostępne; w przeciwnym przypadku wykorzystywano wyniki analiz w grupach zgodnych z przyjmowanym leczeniem.

7.3 Skuteczność kliniczna

Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność populacji i schematów badawczych badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD, skutkującą zwiększeniem wyjściowego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu w populacji drugiego z wymienionych badań (por. rozdz. 7.2 *Analiza heterogeniczności*), wyniki porównania pośredniego w zakresie skuteczności zaprezentowano w kolejności od punktów końcowych najmniej podatnych na zafałszowanie wyników: nerkowych i złożonych – z komponentem nerkowym oraz hospitalizacji.

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

7.3.1 Punkty końcowe nerkowe

7.3.1.1 Progresa choroby nerek ze składową spadku eGFR o $\geq 40\%$

Punkt końcowy „progresa choroby nerek ze składową spadku eGFR o $\geq 40\%$ ” w porównaniu pośrednim oceniono, odpowiednio do dostępności wyników o zbliżonych definicjach w badaniach pierwotnych,

jako czas do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki) lub trwałe spadki eGFR do <10 (w badaniu EMPA-KIDNEY) lub <15 (w badaniu DAPA-CKD) ml/min/1,73 m² lub trwałe spadki eGFR o ≥40% lub zgon z przyczyn nerkowych.

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 96. Progresa choroby nerek ze składową spadku eGFR o ≥40%; EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022)	384/3304 (11,6%)	504/3305 (15,2%)	0,71 (0,62; 0,81)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2023)	235/2152 (10,9%)	345/2152 (16,0%)	0,64 (0,54; 0,76) p < 0,05 [^]
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,11 (0,89; 1,38)

[^] dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej)

Obie porównywane terapie inhibitorami SGLT2 prowadziły do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka progresji choroby nerek wg definicji obejmującej trwałe spadki wartości eGFR o ≥40%, w porównaniu do grup kontrolnych otrzymujących placebo. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku progresji choroby nerek wg analizowanej definicji pomiędzy chorymi przyjmującymi empagliflozynę i dapagliflozynę jako terapie dodane do leczenia standardowego: HR = 1,11 (95% CI: 0,89; 1,38).

7.3.1.2

Tabela 97. [redacted]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	142/2152 (6,6%)	243/2152 (11,3%)	0,56 (0,45; 0,68) p < 0,001
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

7.3.1.3 [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 98. [redacted]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2023</i>)	120/2152 (5,6%)	193/2152 (8,9%)	0,59 (0,47; 0,75) p < 0,05 [^]
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			[redacted]

[^] dokładna wartość p nieznaną (brak danych w publikacji źródłowej)

7.3.1.4 Schyłkowa niewydolność nerek wg definicji z badania EMPA-KIDNEY

Wyniki oceny czasu do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, tj. rozpoczęcia przewlekłej dializoterapii lub przeszczepu nerki (definicja schyłkowej niewydolności nerek w badaniu EMPA-KIDNEY), były dostępne w obu badaniach pierwotnych włączonych do porównania pośredniego.

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 99. Schyłkowa niewydolność nerek wg definicji z badania EMPA-KIDNEY; EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>)	108/3304 (3,3%)	158/3305 (4,8%)	0,67 (0,52; 0,85)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	69/2152 (3,2%)	100/2152 (4,6%)	0,66 (0,49; 0,90) p < 0,05 [^]
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,02 (0,69; 1,50)

[^] dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej)

Obie porównywane terapie inhibitorami SGLT2 prowadziły do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka schyłkowej niewydolności nerek, zdefiniowanej jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczepu nerki, w porównaniu do grup kontrolnych otrzymujących placebo. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia schyłkowej choroby nerek wg analizowanej definicji u pacjenta leczonego empagliflozyną, w porównaniu do chorego przyjmującego dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia standardowego: HR = 1,02 (95% CI: 0,69; 1,50).

7.3.1.5

Tabela 100.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	109/2152 (5,1%)	161/2152 (7,5%)	0,64 (0,50; 0,82) p < 0,05 [^]
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			

[^] dokładna wartość p nieznaną (brak danych w publikacji źródłowej)

7.3.1.6 Trwały spadek eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek

Punkt końcowy „trwały spadek eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek” w porównaniu pośrednim oceniono, odpowiednio do dostępności wyników o zbliżonych definicjach w badaniach pierwotnych, jako czas do wystąpienia trwałego spadku eGFR do <10 (w badaniu EMPA-KIDNEY) lub do <15 (w badaniu DAPA-CKD) ml/min/1,73 m².

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 101. Trwały spadek eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek; EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>)	116/3304 (3,5%)	167/3305 (5,1%)	0,69 (0,54; 0,87)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	84/2152 (3,9%)	120/2152 (5,6%)	0,67 (0,51; 0,88) p < 0,05 [^]
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,03 (0,72; 1,48)

[^] dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej)

Obie porównywane terapie inhibitorami SGLT2 skutecznie i istotnie statystycznie redukowały, w porównaniu z placebo, ryzyko wystąpienia trwałego spadku eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek. Wynik porównania pośredniego potwierdza brak istotnych różnic pomiędzy empagliflozyną a dapagliflozyną pod względem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego: HR = 1,03 (95% CI: 0,72; 1,48).

7.3.1.7 Zgon z przyczyn nerkowych

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego podano liczby pacjentów, u których wystąpił zgon z przyczyn nerkowych. Z uwagi na małą liczbę zdarzeń w obu badaniach w przypadku tego punktu końcowego w badaniu DAPA-CKD odstąpiono od oszacowania wartości HR w modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a. Z tego względu porównanie pośrednie ryzyka zgonu z przyczyn nerkowych u chorych leczonych EMPA vs DAPA przeprowadzono na podstawie współczynników RR i RD oszacowanych w analizie własnej.

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 102. Zgon z przyczyn nerkowych; EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	4/3304 (0,1%)	4/3305 (0,1%)	1,00 (0,25; 4,00) p = 0,9997	0,000 (-0,002; 0,002) p = 0,9997
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	2/2152 (0,1%)	6/2152 (0,3%)	0,33 (0,07; 1,65) p = 0,1782	-0,002 (-0,004; 0,001) p = 0,1568

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja	Kontrola	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		n/N (%)	n/N (%)		
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			3,03 (0,37; 24,79)	0,002 (-0,001; 0,005)

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego obserwowano bardzo małe liczby zgonów z przyczyn nerkowych. Przeprowadzone oszacowania własne parametrów RR i RD nie wskazują na istotny wpływ któregośkolwiek z ocenianych inhibitorów SGLT2 na ryzyko zgonu nerkowego w dostępnych okresach obserwacji. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku zgonu z przyczyn nerkowych u pacjenta leczonego empagliflozyną, w porównaniu do chorego przyjmującego dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia standardowego: RR = 3,03 (95% CI: 0,37; 24,79); RD = 0,002 (95% CI: -0,001; 0,005).

7.3.1.8 Średnioroczna zmiana wartości eGFR w całym okresie obserwacji (*total slope*)

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego przeprowadzono ocenę średniorocznej zmiany wartości eGFR w okresie obserwacji, bez wykluczania początkowego okresu ostrego spadku tej wartości – *total slope*.

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 103. Średnioroczna zmiana wartości eGFR w całym okresie obserwacji (*total slope*); EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI) ml/min/1,73 m ²
		N	Średnia (SD*) ml/min/1,73 m ²	N	Średnia (SD*) ml/min/1,73 m ²	
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i> , <i>EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>)	3304	-2,16 (4,60)	3305	-2,92 (4,60)	0,75 (0,54; 0,96)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	2152	-2,86 (5,10)	2152	-3,79 (5,10)	0,93 (0,61; 1,25) p < 0,05 [^]
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie					-0,18 (-0,56; 0,20)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej)

Obie porównywane terapie inhibitorami SGLT2 prowadziły do istotnego statystycznie spowolnienia spadku eGFR, w porównaniu z efektem placebo, w analizowanych okresach obserwacji (*total slope*). W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w średniorocznym ubytku eGFR pomiędzy

chorymi przyjmującymi empagliflozynę i dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia standardowego: MD = -0,18 ml/min./1,73 m² (95% CI: -0,56; 0,20).

7.3.2 Inne punkty końcowe ze składowymi nerkowymi

7.3.2.1

Tabela 104.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	197/2152 (9,2%)	312/2152 (14,5%)	0,61 (0,51; 0,72) p < 0,001
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			

7.3.3 Hospitalizacje

7.3.3.1 Hospitalizacja bez względu na przyczynę, pierwsza i kolejne

W obu badaniach włączonych do badania pośredniego oceniono czas do pierwszej i kolejnych hospitalizacji, bez względu na przyczynę, w modelu *joint frailty*.

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 105. Hospitalizacja bez względu na przyczynę, pierwsza i kolejne; EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja		Kontrola		HR (95% CI)
		N	n zdarzeń	N	n zdarzeń	
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	3304	1611	3305	1895	0,86 (0,78; 0,95) p = 0,003
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Schechter 2023</i>)	2152	921	2152	1151	0,78 (0,70; 0,87) p < 0,05[^]
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie					1,10 (0,95; 1,28)

[^] dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej)


Obie porównywane terapie inhibitorami SGLT2 prowadziły do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka pierwszej i kolejnych hospitalizacji, bez względu na ich przyczynę, w porównaniu z efektem placebo. Porównywalność efektów empagliflozyny i dapagliflozyny, w postaci zmniejszenia ryzyka pierwszej i kolejnych hospitalizacji, potwierdza wynik porównania pośredniego, w którym nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami: HR = 1,10 (95% CI: 0,95; 1,28).

7.3.3.2 Hospitalizacja bez względu na przyczynę, pierwsza

Także z obu badań włączonych do porównania pośredniego dostępne były wyniki oceny czasu do wystąpienia pierwszej hospitalizacji, bez względu na jej przyczynę.

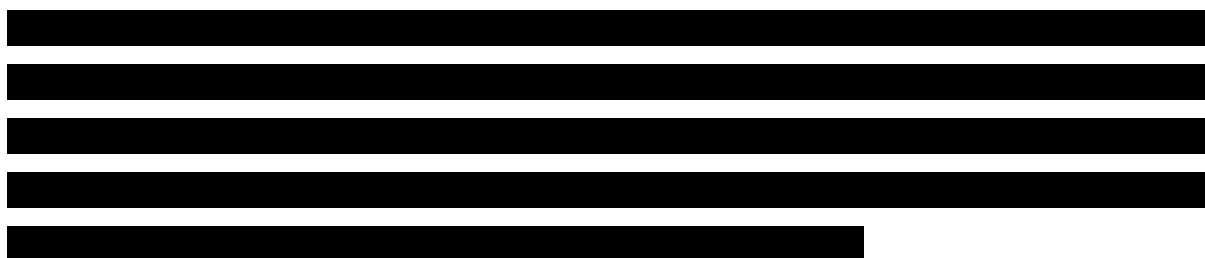
Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 106. Hospitalizacja bez względu na przyczynę, pierwsza; EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja	Kontrola	HR (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i> , <i>EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>)	960/3304 (29,1%)	1035/3305 (31,3%)	

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Schechter 2023</i>)	566/2152 (26,3%)	658/2152 (30,6%)	0,84 (0,75; 0,94) p < 0,05 [^]
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			██████████

[^] dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej)



7.3.4 Punkty końcowe sercowo-naczyniowe

7.3.4.1 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

W obu badaniach włączonych do badania pośredniego oceniono czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 107. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i> , <i>EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>)	59/3304 (1,8%)	69/3305 (2,1%)	0,84 (0,60; 1,19) ██████████
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	65/2152 (3,0%)	80/2152 (3,7%)	0,81 (0,58; 1,12) p ≥ 0,05 [^]
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,04 (0,65; 1,67)

[^] dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej)

W żadnym z badań włączonych do porównania pośredniego nie odnotowano istotnego wpływu terapii inhibitorem SGLT2i, w porównaniu z placebo, na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku tego zdarzenia pomiędzy pacjentami przyjmującymi empagliflozynę, a chorymi leczonymi dapagliflozyną; HR = 1,04 (95% CI: 0,65; 1,67).

7.3.4.2 Hospitalizacja z powodu niewydolności serca

W obu badaniach włączonych do badania pośredniego oceniono czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 108. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>)	88/3304 (2,7%)	107/3305 (3,2%)	0,80 (0,60; 1,06)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>McMurray 2021a</i>)	37/2152 (1,7%)	71/2152 (3,3%)	0,51 (0,34; 0,76) p < 0,05 [^]
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,57 (0,96; 2,57)

[^] dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej)

W badaniu DAPA-CKD leczenie dapagliflozyną prowadziło do istotnego zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, w porównaniu z placebo. W badaniu EMPA-KIDNEY różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, ale częstość ocenianych zdarzeń była liczbowo niższa u chorych leczonych empagliflozyną niż w grupie kontrolnej. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjenta leczonego empagliflozyną, w porównaniu do chorego przyjmującego dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia standardowego: HR = 1,57 (95% CI: 0,96; 2,57).

7.3.4.3 Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

W obu badaniach włączonych do badania pośredniego oceniono złożony punkt końcowy – czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 109. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	131/3304 (4,0%)	152/3305 (4,6%)	0,84 (0,67; 1,07) p = 0,15
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	100/2152 (4,6%)	138/2152 (6,4%)	0,71 (0,55; 0,92) p = 0,009
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,18 (0,84; 1,68)

W badaniu DAPA-CKD leczenie dapagliflozyną prowadziło do istotnego zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, w porównaniu z placebo. W badaniu EMPA-KIDNEY różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, ale częstość ocenianych zdarzeń była liczbowo niższa u chorych leczonych empagliflozyną niż w grupie kontrolnej. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia analizowanego punktu końcowego u pacjenta leczonego empagliflozyną, w porównaniu do chorego przyjmującego dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia standardowego: HR = 1,18 (95% CI: 0,84; 1,68).

7.3.4.4 Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE)

W obu badaniach włączonych do badania pośredniego oceniono czas do wystąpienia pierwszego, poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego, według 4-komponentowej definicji, tj. z uwzględnieniem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 110. Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE); EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i> , <i>EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>)	200/3304 (6,1%)	213/3305 (6,4%)	0,93 (0,76; 1,12)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>McMurray 2021b</i>)	158/2152 (7,3%)	195/2152 (9,1%)	0,79 (0,64; 0,98) p < 0,05[^]
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,18 (0,88; 1,57)

[^] dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej)

W badaniu DAPA-CKD leczenie dapagliflozyną prowadziło do istotnego zmniejszenia ryzyka poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (4P-MACE), w porównaniu z placebo. W badaniu EMPA-KIDNEY różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, ale częstość ocenianych zdarzeń była liczbowo niższa u chorych leczonych empagliflozyną niż w grupie kontrolnej. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia analizowanego punktu końcowego u pacjenta leczonego empagliflozyną, w porównaniu do chorego przyjmującego dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia standardowego: HR = 1,18 (95% CI: 0,88; 1,57).

7.3.5 Zgony

7.3.5.1 Zgon, bez względu na przyczynę

Czas do wystąpienia zgonu, bez względu na jego przyczynę, stanowił punkt końcowy obu badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 111. Zgon, bez względu na przyczynę; EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	148/3304 (4,5%)	167/3305 (5,1%)	0,87 (0,70; 1,08) p = 0,21
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	101/2152 (4,7%)	146/2152 (6,8%)	0,69 (0,53; 0,88) p = 0,004
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,26 (0,90; 1,76)

W badaniu DAPA-CKD leczenie dapagliflozyną prowadziło do istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu, bez względu na jego przyczynę, w porównaniu z placebo. W badaniu EMPA-KIDNEY różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, ale częstość zgonów była liczbowo niższa u chorych leczonych empagliflozyną niż w grupie kontrolnej. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku zgonu pacjenta leczonego empagliflozyną, w porównaniu do chorego przyjmującego dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia standardowego: HR = 1,26 (95% CI: 0,90; 1,76).

7.4 Bezpieczeństwo

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

7.4.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W obu próbach klinicznych włączonych do porównania pośredniego ocena bezpieczeństwa testowanego inhibitora SGLT2 obejmowała ocenę ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE; ang. *Serious Adverse Event*).

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 112. Ciężkie zdarzenie niepożądane; EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	1164/3304 (35,23%)	1245/3305 (37,67%)	0,94 (0,88; 1,00) p = 0,0394	-0,02 (-0,05; 0,00) NNT = 41 (22; 832) p = 0,0393
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	633/2149 (29,5%)	729/2149 (33,9%)	0,87 (0,80; 0,95) p = 0,0017	-0,04 (-0,07; -0,02) NNT = 23 (14; 60) p = 0,0016
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,08 (0,97; 1,20)	0,02 (-0,02; 0,06)

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego było istotnie statystycznie mniejsze u pacjentów przyjmujących oceniany inhibitor SGLT2, niż w grupach kontrolnych. Wynik porównania pośredniego potwierdza brak istotnych różnic pomiędzy empagliflozyną a dapagliflozyną w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: RR = 1,08 (95% CI: 0,97; 1,20); RD = 0,02 (95% CI: -0,02; 0,06).

7.4.1 Zdarzenia niepożądane wytypowane do oceny bezpieczeństwa ze względu na potencjalny związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2

W porównaniu pośrednim analizie poddano ryzyko zdarzeń niepożądanych ocenionych przez autorów badań pierwotnych jako wymagające specjalnego monitorowania lub uwagi, ze względu na potencjalny związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2. Zdarzenia te zostały wytypowane do oceny w badaniach pierwotnych na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa ocenianego leku, jego mechanizmu działania lub wyników wcześniejszych badań z udziałem leków analizowanej klasy.

Definicje zdarzeń niepożądanych wytypowanych do oceny bezpieczeństwa w badaniach EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD w większości nie pokrywały się, wobec czego porównania przeprowadzono dla zdarzeń wytypowanych w co najmniej jednym z badań, o ile w drugim badaniu włączonym do porównania pośredniego dostępne były wyniki oceny punktu końcowego o tożsamej lub zbliżonej definicji.

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 113. Zdarzenia niepożądane wytypowane do oceny bezpieczeństwa ze względu na potencjalny związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2; EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ciężkie zakażenie dróg moczowych					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	52/3304 (1,6%)	54/3305 (1,6%)	0,96 (0,66; 1,41) p = 0,8460	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8460
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	20/2149 (0,9%)	15/2149 (0,7%)	1,33 (0,68; 2,60) p = 0,3978	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3961
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			0,72 (0,33; 1,56)	0,00 (-0,01; 0,01)
Ciężkie zakażenie genitalne[^]					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	1/3304 (0,03%*)	1/3305 (0,03%*)	1,00 (0,06; 15,99) p = 0,9998	0,000 (-0,001; 0,001) p = 0,9998
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	1/2149 (0,05%*)	0/2149 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,60) p = 0,5010	0,000 (-0,001; 0,002) p = 0,4792
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			0,33 (0,00; 23,47)	0,000 (-0,002; 0,001)
Ciężka hiperkaliemia					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	92/3304 (2,8%)	109/3305 (3,3%)	0,84 (0,64; 1,11) p = 0,2248	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2241
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	6/2149 (0,3%)	12/2149 (0,6%)	0,50 (0,19; 1,33) p = 0,1649	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1563
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,68 (0,61; 4,62)	-0,01 (-0,02; 0,00)
Ciężkie ostre uszkodzenie nerek					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	107/3304 (3,2%)	135/3305 (4,1%)	0,79 (0,62; 1,02) p = 0,0677	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0670
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	39/2149 (1,8%)	52/2149 (2,4%)	0,75 (0,50; 1,13) p = 0,1699	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1683
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,05 (0,65; 1,70)	0,00 (-0,01; 0,01)

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ciężkie odwodnienie					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	30/3304 (0,9%)	24/3305 (0,7%)	1,25 (0,73; 2,13) p = 0,4127	0,002 (-0,003; 0,006) p = 0,4116
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	3/2149 (0,1%)	7/2149 (0,3%)	0,43 (0,11; 1,66) p = 0,2191	-0,002 (-0,005; 0,001) p = 0,2053
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			2,91 (0,68; 12,5)	0,004 (-0,002; 0,009)
Cukrzycowa kwasica ketonowa†					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	5/3304 (0,2%)	1/3305 (0,0%)	5,00 (0,58; 42,79) p = 0,1416	0,001 (0,000; 0,003) p = 0,1022
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	0/2149 (0,0%)	2/2149 (0,1%)	0,20 (0,01; 4,16) p = 0,2988	-0,002 (-0,005; 0,001) p = 0,2478
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			25,00 (0,62; 1014,88)	0,002 (0,000; 0,004)
Amputacja w obrębie kończyny dolnej‡					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	28/3304 (0,8%)	19/3305 (0,6%)	1,47 (0,82; 2,63) p = 0,1902	0,003 (-0,001; 0,007) p = 0,1873
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	35/2149 (1,6%)	39/2149 (1,8%)	0,90 (0,57; 1,41) p = 0,6392	-0,002 (-0,01; 0,006) p = 0,6390
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,63 (0,78; 3,42)	0,005 (-0,004; 0,013)
Złamanie					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	133/3304 (4,0%)	123/3305 (3,7%)	1,08 (0,85; 1,38) p = 0,5223	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5222
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	85/2149 (4,0%)	69/2149 (3,2%)	1,23 (0,90; 1,68) p = 0,1901	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1891
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			0,88 (0,59; 1,30)	-0,01 (-0,02; 0,00)
Poważna hipoglikemia‡					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	77/3304 (2,3%)	77/3305 (2,3%)	1,00 (0,73; 1,37) p = 0,9985	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9985
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	14/2149 (0,7%)	28/2149 (1,3%)	0,50 (0,26; 0,95) p = 0,0334	-0,01 (-0,01; 0,00) NNT = 154 (81; 1572) p = 0,0299
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			2,00 (0,97; 4,11)	0,01 (0,00; 0,02)

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	127/2149 (5,9%)	90/2149 (4,2%)	1,41 (1,08; 1,84) p = 0,0104	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 59 (34; 242) p = 0,0099
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu EMPA-KIDNEY raportowano „ciężkie zakażenia genitalne”, a w badaniu DAPA-CKD – ciężkie zdarzenia niepożądane „bakteryjne zakażenie dróg moczowo-płciowych”;

† w badaniu EMPA-KIDNEY raportowano zdarzenie „cukrzycowa kwasica ketonowa”, a w badaniu DAPA-CKD – zdarzenia „ustalona lub prawdopodobna cukrzycowa kwasica ketonowa”;

w tym 1 pacjent bez wyjściowo obecnej cukrzycy;

‡ w badaniu EMPA-KIDNEY raportowano zdarzenia „amputacja w obrębie kończyny dolnej”, a w badaniu DAPA-CKD – „amputacja”;

£ w badaniu EMPA-KIDNEY raportowano zdarzenia hipoglikemii określone jako „severe”, a w badaniu DAPA-CKD – jako „major”

Żaden z ocenianych inhibitorów nie wpływał w sposób statystycznie istotny, w porównaniu z placebo, na ryzyko ciężkiego zakażenia dróg moczowych, ciężkiego zakażenia genitalnego, ciężkiej hiperkaliemii, ciężkiego ostrego uszkodzenia nerek, ciężkiego odwodnienia, cukrzycowej kwasicy ketonowej, amputacji w obrębie kończyny dolnej ani złamania. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy empagliflozyną a dapagliflozyną w ryzyku wymienionych zdarzeń.

W badaniu EMPA-KIDNEY poważna (ang. *severe*) hipoglikemia występowała z jednakową częstością w grupie leczonej empagliflozyną i kontrolnej. Natomiast w badaniu DAPA-CKD leczenie dapagliflozyną było związane z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia poważnej (ang. *major*) hipoglikemii, w porównaniu z placebo. W porównaniu pośrednim ryzyko wystąpienia hipoglikemii u chorych leczonych empagliflozyną nie różniło się w sposób statystycznie od ryzyka tego zdarzenia u chorych przyjmujących dapagliflozynę: RR = 2,00 (95% CI: 0,97; 4,11); RD = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,02).

Ponadto leczenie empagliflozyną, w porównaniu z placebo [redacted] [redacted] u chorych leczonych dapagliflozyną ryzyko nadmiernej utraty płynów było, w porównaniu z grupą kontrolną w badaniu DAPA-CKD, w sposób statystycznie istotny zwiększone. Porównanie pośrednie [redacted] [redacted] [redacted]

7.4.2 Przerwanie leczenia

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego zgromadzono i opublikowano dane dotyczące częstości przerywania przez pacjentów leczenia stosowanego w badaniu.

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 114. Przerwanie leczenia; EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	557/3304 (16,9%)	640/3305 (19,4%)	0,87 (0,79; 0,96) p = 0,0082	-0,03 (-0,04; -0,01) NNT = 40 (23; 154) p = 0,0081
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	274/2152 (12,7%)	309/2152 (14,4%)	0,89 (0,76; 1,03) p = 0,1193	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1189
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			0,98 (0,82; 1,17)	-0,01 (-0,04; 0,02)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Leczenie empagliflozyną w badaniu EMPA-KIDNEY prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka przerwania leczenia, w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu DAPA-CKD obserwowano natomiast nieistotny statystycznie trend liczbowy w kierunku zmniejszenia ryzyka przerwania leczenia w wyniku zastosowania dapagliflozyny. W porównaniu pośrednim ryzyko przerwania terapii empagliflozyną było porównywalne do prawdopodobieństwa przerwania leczenia dapagliflozyną; RR = 0,98 (95% CI: 0,82; 1,17); RD = -0,01 (95% CI: -0,04; 0,02).

7.4.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego

Z obu badań włączonych do porównania pośredniego dostępne były dane pozwalające ocenić częstość przerywania leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego (z wyłączeniem zgonów).

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 115. Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego; EMPA vs DAPA.

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	117*/3304 (3,5%)	117*/3305 (3,5%)	1,00 (0,78; 1,29) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	118/2149 (5,5%)	123/2149 (5,7%)	0,96 (0,75; 1,23) p = 0,7403	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7403
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,04 (0,73; 1,48)	0,00 (-0,02; 0,02)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego częstość przerywania terapii inhibitorem SGLT2 z powodu zdarzenia niepożądanego była zbliżona do częstości tego zdarzenia w grupach kontrolnych. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku przerywania leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego pomiędzy chorymi przyjmującymi empagliflozynę i dapagliflozynę: RR = 1,04 (95% CI: 0,73; 1,48); RD = 0,00 (95% CI: -0,02; 0,02).

7.4.4 Przerwanie leczenia z innej przyczyny niż zdarzenie niepożądane

Także z obu badań włączonych do porównania pośredniego dostępne były dane pozwalające ocenić częstość przerywania leczenia z powodów innych niż zdarzenia niepożądane. W porównaniu pośrednim wśród „innych” powodów dyskontynuacji terapii uwzględniono również przyczyny przerywania leczenia określone przez autorów badania jako „nieznane”.

Dane wyjściowe z wykorzystanych badań pierwotnych oraz wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego metodą Buchera, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 116. Przerwanie leczenia z innej przyczyny niż zdarzenie niepożądane; EMPA vs DAPA.

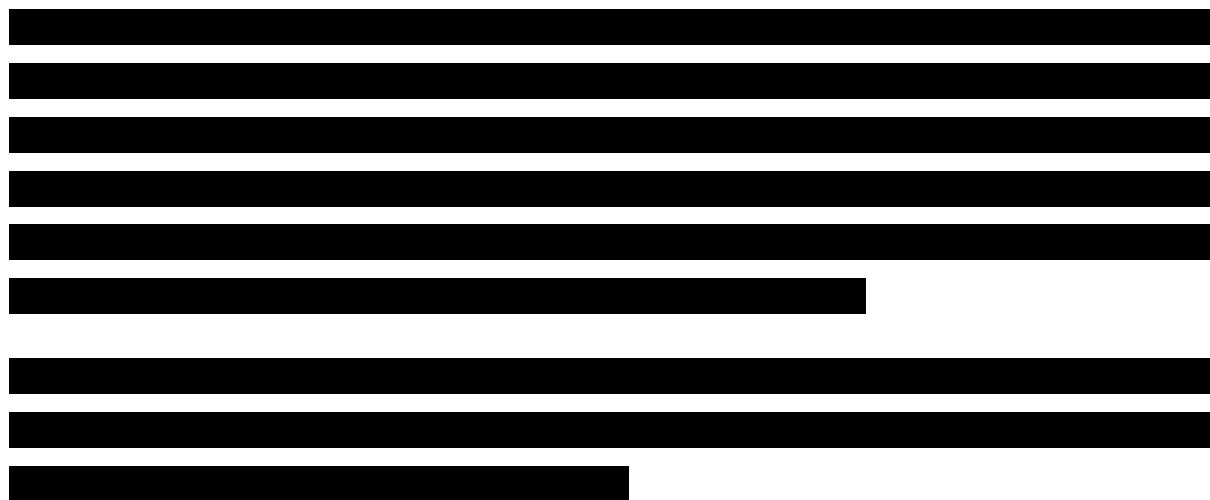
Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>)	440*/3304 (13,3%)	523*/3305 (15,8%)	0,84 (0,75; 0,95) p = 0,0039	-0,03 (-0,04; -0,01) NNH = 40 (24; 124) p = 0,0038
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (<i>Heerspink 2020b</i>)	156*/2152 (7,2%)	186*/2152 (8,6%)	0,84 (0,68; 1,03) p = 0,0914	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0908
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,00 (0,79; 1,27)	-0,02 (-0,04; 0,00)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniach pierwotnych pacjenci w grupach inhibitorów SGLT2 przerywali leczenie z powodów innych niż zdarzenie niepożądane rzadziej, niż chorzy w grupach kontrolnych; przy czym efekt empagliflozyny (w badaniu EMPA-KIDNEY) spełnił kryterium istotności statystycznej, a w badaniu DAPA-CKD odnotowano nieistotny statystycznie trend liczbowy. W porównaniu pośrednim ryzyko przerywania leczenia z przyczyn innych niż zdarzenie niepożądane u chorych leczonych empagliflozyną i dapagliflozyną było porównywalne; RR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27); RD = -0,02 (95% CI: -0,04; 0,00).

8 Uzupelniajace dane dla pacjentow z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g

8.1



Rycina 3.

				Kategorie stalej albuminurii (iloraz stężeń albuminy do kreatyniny)		
				A1	A2	A3
				Prawidłowa do nieznacznie zwiększonej	Umiarkowanie zwiększona	Znacznie zwiększona
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Kategorie eGFR (ml/min/1,73 m ²)	G1	Prawidłowe lub zwiększone	≥ 90			
	G2	Nieznacznie zmniejszone	60–89		EMPA-REG OUTCOME (podgrupa)	
	G3a	Nieznacznie do umiarkowanie zmniejszonego	45–59			
	G3b	Umiarkowanie do znacznie zmniejszonego	30–44	EMPA-KIDNEY	POPULACJA WNIOSKOWANA	
	G4	Znacznie zmniejszone	15–29			
	G5	Niewydolność nerek	< 15			



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 118.

[Redacted table content]

[Redacted text block]



Wykres 27.

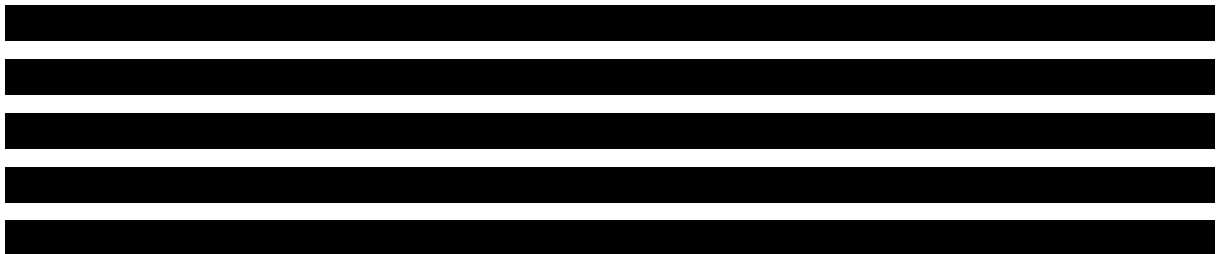
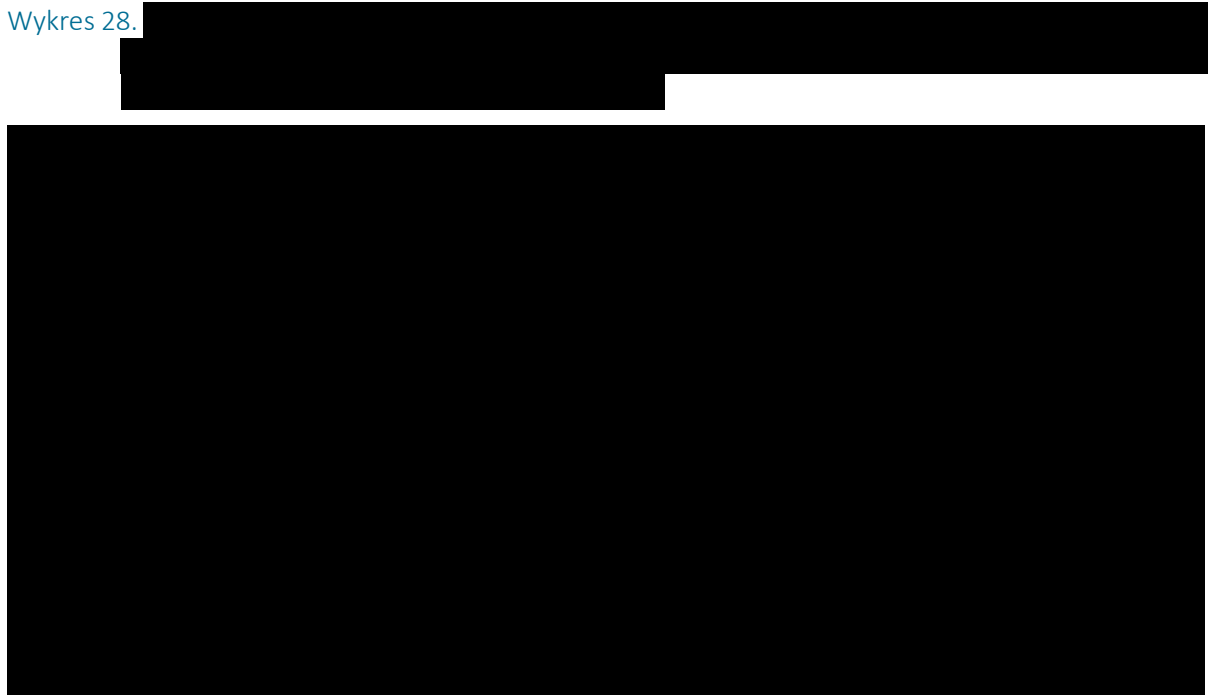


Tabela 119.

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				

Wykres 28.



8.2 Podgrupa z programu badań w populacji z niewydolnością serca (program kliniczny EMPEROR)

Dane dotyczące podgrupy pacjentów zbliżonej do poszukiwanej subpopulacji chorych z PChN oraz wartością eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g w programie badań klinicznych EMPEROR (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure*), przeprowadzonym w celu rejestracji terapii empagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca zidentyfikowano w publikacji przedstawiającej wyniki oceny efektywności klinicznej tej terapii w podziale na podgrupy spełniające kryteria poszczególnych kategorii ryzyka następstw klinicznych choroby nerek wg KDIGO (ryzyko małe, umiarkowanie zwiększone, duże i bardzo duże): *Butler 2023*.

W analizowanej pracy poszukiwanej podgrupie w największym stopniu odpowiadali pacjenci z wyjściowo umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN. Zgodnie z kryteriami KDIGO podgrupa ta obejmowała pacjentów z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR w zakresie 30-300 mg/g lub z eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g. Jest to zatem subpopulacja z nieznacznym ubytkiem eGFR lub normoalbuminurią, bez udziału pacjentów ze znacznie zmniejszonym eGFR lub znacznie zwiększoną albuminurią. Pacjenci z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR w zakresie 30-200 mg/g, jak również chorzy z eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g nie byli kwalifikowani do badania EMPA-KIDNEY.

Populację prezentowanej podgrupy z programu klinicznego EMPEROR, w stosunku do populacji badania EMPA-KIDNEY i populacji wnioskowanej, pod względem kryteriów włączenia odnoszących się do eGFR i albuminurii można porównać także na przedstawionym dalej schemacie.

Rycina 4. Przybliżony zakres prezentowanej w ramach uzupełnienia danych podgrupy z programu klinicznego EMPEROR, w porównaniu do populacji badania EMPA-KIDNEY i populacji wnioskowanej w na siatce kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO; EMPA vs placebo.

				Kategorie stałej albuminurii (iloraz stężeń albuminy do kreatyniny)					
				A1	A2	A3			
				Prawidłowa do nieznacznie zwiększonej	Umiarkowanie zwiększona	Znacznie zwiększona			
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol			
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²)	G1	Prawidłowe lub zwiększone	≥ 90		EMPEROR (podgrupa)				
	G2	Nieznacznie zmniejszone	60–89						
	G3a	Nieznacznie do umiarkowanie zmniejszonego	45–59	EMPEROR (podgrupa)					
	G3b	Umiarkowanie do znacznie zmniejszonego	30–44	EMPA-KIDNEY		POPULACJA WNIOKOWANA			
	G4	Znacznie zmniejszone	15–29						
	G5	Niewydolność nerek	< 15						
Ryzyko małe (jeśli nie występuje żadna inna nieprawidłowość, nie ma PChN)				Ryzyko umiarkowanie zwiększone		Ryzyko duże		Ryzyko bardzo duże	

Składające się na program EMPEROR badania EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved stanowiły główne dowody naukowe przedłożone do oceny AOTMiT w ramach analiz klinicznych, złożonych w związku z wnioskami o refundację produktu leczniczego Jardiance u chorych z przewlekłą niewydolnością serca (odrębne wnioski dla populacji chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca [LVEF] i dla chorych z zachowaną lub łagodnie obniżoną LVEF). Przedłożone wówczas analizy kliniczne z pełną charakterystyką, oceną jakości i wynikami badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved, wraz z wynikami weryfikacji przedłożonych materiałów przez AOTMiT, są dostępne w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT (AOTMiT ZLC 160/2021, AOTMiT ZLC 146/2022). Poniżej przedstawiono skrótowo tylko najważniejsze informacje dotyczące metodyki i wyjściowej populacji wspomnianych badań, a następnie pochodzące z publikacji *Butler 2023* wyniki uzyskane w podgrupie zbliżonej do pacjentów z PChN (nieuwzględnionej w badaniu EMPA-KIDNEY).

Obie pierwotne próby kliniczne były dużymi, wielośrodkowymi badaniami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przeprowadzonymi w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny u chorych z niewydolnością serca, odpowiednio – ze zmniejszoną frakcją wyrzutową i z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową w badaniach EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved.

Jardiance (empagliflozyna) | u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Ocena jakości badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved, przeprowadzona zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, wykazała niskie ryzyko błędu systematycznego. Populację programu EMPEROR stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą, objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV), z LVEF $\leq 40\%$ w badaniu EMPEROR-Reduced lub LVEF $>40\%$ w badaniu EMPEROR-Preserved, z podwyższonym stężeniem NT-proBNP o różnych punktach odcięcia w zależności od wartości LVEF, rozpoznania migotania przedsionków i wcześniejszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Do obu badań włączano pacjentów z wyjściową wartością eGFR (wg wzoru CKD-EPI) <20 ml/min/1,73 m², nie poddawanych dializoterapii, nie określono natomiast żadnych kryteriów włączenia lub wykluczenia odnoszących się do wyjściowego nasilenia albuminurii. Do badania EMPEROR-Reduced włączono i poddano randomizacji 3730, a do badania EMPEROR-Preserved – 5988 pacjentów. W obu badaniach pacjentów przydzielono losowo do terapii empagliflozyną w dawce 10 mg lub placebo, stosowanych jako leczenie dodane do optymalnej terapii standardowej. Pacjenci kontynuowali stosowane wyjściowo, stabilne, optymalne leczenie standardowe, zgodne z najnowszymi lokalnymi zaleceniami – większość chorych przyjmowała beta-blokery, diuretyki, leki z grupy antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego, a także ACEi lub ARB. W populacji badania EMPEROR-Reduced lek z grupy ACEi stosowało wyjściowo 45,7%, a ARB – 24,3% chorych. W populacji badania EMPEROR-Preserved łącznie ACEi lub ARB stosowało $>80\%$ pacjentów. Oba badania prowadzono w schemacie *event-driven*. Mediana okresu obserwacji wyniosła 16 miesięcy i 26 miesięcy, odpowiednio w badaniach EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (*AKL Jardiance 2021, AKL Jardiance 2022*).

Analizę *Butler 2023* przeprowadzono w łącznej populacji badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (N = 9714 na 9718 poddanych randomizacji w obu pierwotnych badaniach łącznie). W tej populacji podgrupa chorych z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO liczyła 2822 pacjentów (29,1% populacji wyjściowej), z czego 1440 chorych było leczonych empagliflozyną, a 1382 otrzymywało placebo. Około 2/3 opisywanej podgrupy cierpiało na niewydolność serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną LVEF (LVEF $>40\%$ u 62,4% pacjentów). Podgrupa ta charakteryzowała się wyjściowo wartością eGFR o medianie 60,5 ml/min/1,73 m², a mediana uACR wynosiła 30,1 mg/g. Wyjściowe współistnienie cukrzycy odnotowano u poniżej połowy pacjentów w analizowanej podgrupie (47,6%), a u prawie 40% niewydolność serca rozwinęła się na podłożu choroby niedokrwiennej. Lek z grupy ACEi, ARB lub ARNI stosowało wyjściowo 85% pacjentów; bardzo często ($>80\%$) pacjenci przyjmowali również leki moczopędne i beta-blokery.

W obu badaniach wyjściowe grupy EMPA i kontrolna były dobrze zbalansowane pod względem ocenionych charakterystyk wyjściowych (*AKL Jardiance 2021, AKL Jardiance 2022*); w publikacji *Butler 2023* nie

podano danych umożliwiającą ocenę wyjściowego zbalansowania charakterystyk wyjściowych pomiędzy grupami EMPA i kontrolną w analizowanych podgrupach łącznej populacji programu EMPEROR wg kategorii ryzyka KDIGO. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące kluczowych wyjściowych charakterystyk opisywanej podgrupy z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN.

Tabela 120. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna podgrupy pacjentów z programu klinicznego EMPEROR z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo.

Charakterystyka [^]	Program EMPEROR, podgrupa z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO ^{&} (N = 2822)	
Wiek, mediana (IQR)	70,1 (64,0, 78,0)	
Płeć żeńska	1052 (37,3%)	
Rasa biała	2067 (73,2%)	
Europa lub Ameryka Płn.	1494 (52,9%)*†	
eGFR, mediana (IQR) [ml/min/1,73 m ²]	60,5 (52,5; 76,0)	
uACR, mediana (IQR) [mg/g]	30,1 (9,7; 69,0)	
HHF w ciągu ostatniego roku	696 (24,7%)	
Masa ciała, mediana (IQR) [kg]	78,0 (66,3; 92,5)	
LVEF ≤ 40	1060 (37,6%)	
NYHA II	2256 (79,9%)	
Cukrzyca	1343 (47,6%)	
Nadciśnienie tętnicze	2359 (83,6%)	
Migotanie przedsionków	1343 (47,6%)	
HF o etiologii niedokrwiennej	1111 (39,4%)	
Wyjściowo stosowane leczenie	ACEi, ARB lub ARNI	2395 (84,9%)
	Lek moczopędny	2331 (82,6%)
	Beta-bloker	2528 (89,6%)
	MRA	1464 (51,9%)

[^] wartości przedstawione w tabeli to n (%), o ile nie podano inaczej;

[&] źródło danych: *Butler 2023*;

[†] Europa (Zachodnia lub Wschodnia) – 1172 (41,5%)

W analizie *Butler 2023* oceniono skuteczność empagliflozyny w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych: sercowo-naczyniowych (w tym związanych z niewydolnością serca), zgonów oraz jednego, złożonego punktu końcowego nerkowego. Wymienione analizowano jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia – w modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a, z wyjątkiem czasu do pierwszej i kolejnych hospitalizacji z powodu niewydolności serca, analizowanego w modelu *joint frailty*. Oba

wspomniane modele uwzględniały korektę wyjściowych różnic pomiędzy grupami EMPA i placebo pod względem wieku, frakcji wyrzutowej, regionu, płci i statusu rozpoznania cukrzycy. Wyniki uzyskane przez autorów cytowanej pracy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 121. Wyniki oceny zdarzeń istotnych klinicznie (dychotomiczne punkty końcowe) – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² i uACR < 30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR (Butler 2023).

Punkt końcowy	EMPA (N = 1440)		placebo (N = 1382)		HR (95% CI)
	n (%*)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%*)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Progresja choroby nerek [^]	12 (0,8%)	0,56	23 (1,7%)	1,16	0,48 (0,24; 0,97)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	184 (12,8%)	7,27	265 (19,2%)	11,30	0,63 (0,52; 0,76)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (pierwsza i kolejne)	n zdarzeń = 197	bd.	n zdarzeń = 265	bd.	0,70 (0,54; 0,90)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (pierwsza)	116 (8,1%)	4,58	180 (13,0%)	7,68	0,59 (0,47; 0,74)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	101 (7,0%)	3,79	135 (9,8%)	5,31	0,70 (0,54; 0,91)
Zgon, bez względu na przyczynę	176 (12,2%)	6,60	186 (13,5%)	7,31	0,88 (0,72; 1,09)

[^] złożony nerkowy punkt końcowy, zdefiniowany jako: trwały spadek eGFR o $\geq 50\%$ lub schyłkowa niewydolność nerek (przewlekła dializoterapia lub przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR do < 15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub trwały spadek eGFR do < 10 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) lub zgon z przyczyn nerkowych

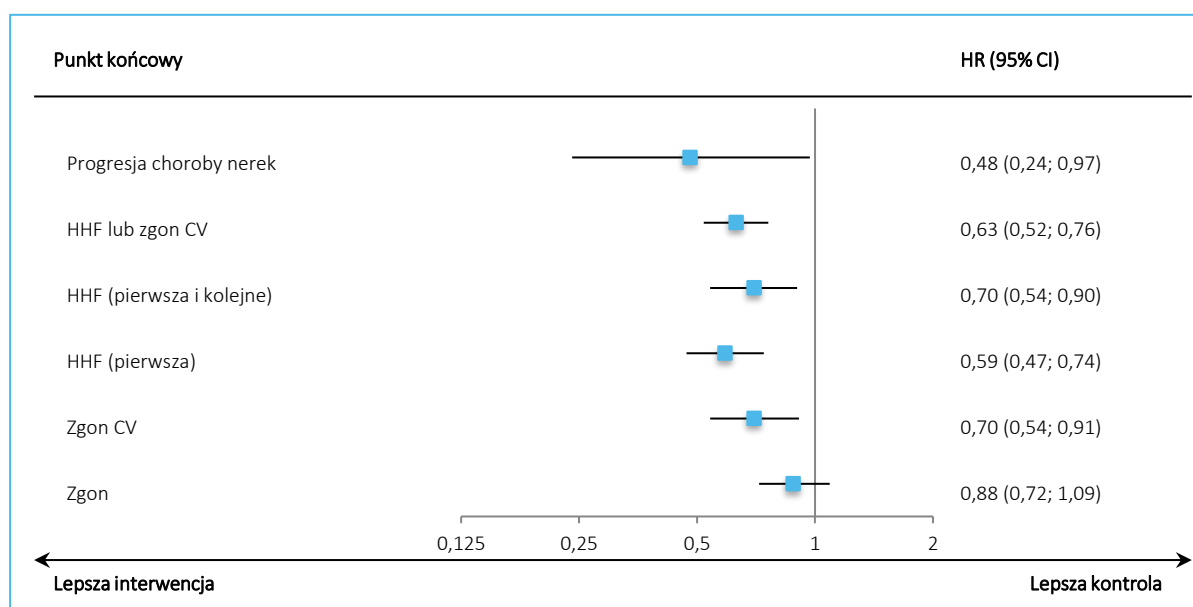
W analizowanej populacji pacjentów z niewydolnością serca współistniejącą z PChN, z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² i uACR < 30 mg/g (umiarkowane ryzyko progresji PChN wg KDIGO), w okresie obserwacji o medianie 16–26 miesięcy, dodanie empagliflozyny do terapii standardowej związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem, o 52% względem placebo, ryzyka progresji choroby nerek, zdefiniowanej jako trwały spadek eGFR o $\geq 50\%$, schyłkowa niewydolność nerek (przewlekła dializoterapia lub przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR do < 15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub trwały spadek eGFR do < 10 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) lub zgon z przyczyn nerkowych: HR = 0,48 (95% CI: 0,24; 0,97).

W tej samej podgrupie terapia empagliflozyną wykazywała skuteczność ocenianą poprzez występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych – odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka: hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 37%; HR = 0,63 [95% CI: 0,52; 0,76]); pierwszej i kolejnej, jak również pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca

(odpowiednio o 30% i 41%; HR = 0,70 [95% CI: 0,54; 0,90] i 0,59 [95% CI: 0,47; 0,74]) oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 30%; HR = 0,70 [95% CI: 0,54; 0,91]). Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnego wpływu ocenianej terapii, w porównaniu z placebo, na ryzyko zgonu, bez względu na przyczynę: HR = 0,88 (95% CI: 0,72; 1,09).

Opisane wyżej wyniki przedstawiono także na wykresie.

Wykres 29. Wyniki oceny zdarzeń istotnych klinicznie (dychotomiczne punkty końcowe) – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR.



W opisywanej pracy oceniono również średnioroczną zmianę wartości eGFR. Analizę przeprowadzono w modelu mieszanym dla pomiarów powtarzanych, w trzech wariantach: w całym okresie leczenia (*total slope*) i z wyłączeniem początkowego, 4-tygodniowego okresu leczenia (ang. *chronic slope*) – w obu przypadkach z korektą wyjściowych różnic pomiędzy grupami EMPA i placebo pod względem wieku, frakcji wyrzutowej, regionu, płci i statusu rozpoznania cukrzycy; jak również z uwzględnieniem całego okresu leczenia i 30-dniowego okresu po odstawieniu leku, z przypisaniem wag zależnych od kowariancji (ang. *unconfounded slope*). Ze względu na stwierdzoną heterogeniczność wyników pomiędzy badaniami EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (uzyskanych w całych populacjach badań, bez względu na ryzyko KDIGO) autorzy cytowanej pracy nie przeprowadzili analizy średniorocznej zmiany eGFR w łącznej populacji programu EMPEROR, lecz wyłącznie w odrębnych, wyjściowych populacjach badań. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 122. Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok] – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR (Butler 2023).

Punkt końcowy	EMPA		placebo		MD (95% CI) [ml/min/1,73 m ² /rok]
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	
EMPEROR-Reduced					
<i>Unconfounded slope</i>	518	-0,34 (0,63)	497	-3,02 (0,65)	2,68 (0,91; 4,45)
<i>Total slope, 124 tyg. obserwacji</i>	518	-2,11 (0,41)	497	-3,13 (0,43)	1,02 (-0,14; 2,18)
<i>Chronic slope</i>	518	-0,57 (0,41)	497	-2,58 (0,43)	2,01 (0,85; 3,18)
EMPEROR-Preserved					
<i>Unconfounded slope</i>	882	-1,50 (0,22)	835	-2,44 (0,23)	0,94 (0,31; 1,56)
<i>Total slope, 124 tyg. obserwacji</i>	882	-2,73 (0,20)	835	-2,77 (0,20)	0,04 (-0,52; 0,60)
<i>Total slope, 172 tyg. obserwacji</i>	882	-2,32 (0,19)	835	-2,74 (0,20)	0,41 (-0,13; 0,95)
<i>Chronic slope</i>	882	-1,30 (0,19)	835	-2,84 (0,20)	1,55 (1,00; 2,09)

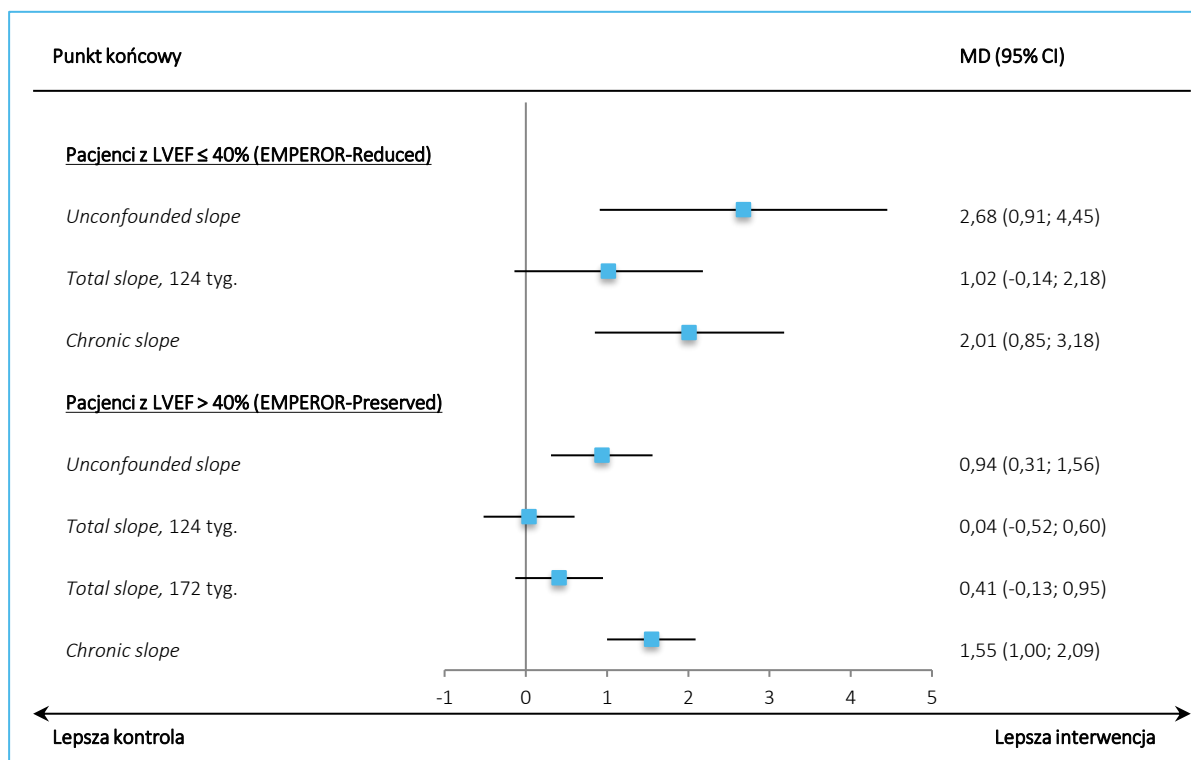
Zarówno w badaniu EMPEROR-Reduced, jak i w badaniu EMPEROR-Preserved średnioroczne spadki wartości eGFR, niezależnie od wariantu analizowanych krzywych, w podgrupach pacjentów z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem PChN wg KDIGO były mniejsze u chorych leczonych empagliflozyną niż u pacjentów przyjmujących placebo, jednak istotność statystyczną osiągnęły tylko różnice zmian analizowane w całym okresie obserwacji, z uwzględnieniem czasu po odstawieniu leczenia i kowariantów (*unconfounded slope*) oraz różnice zmian analizowane bez początkowego okresu leczenia (*chronic slope*). Różnice analizowane w całym okresie leczenia (*total slope*) były mniejsze i nie spełniły kryterium istotności statystycznej.

Różnice pomiędzy grupami EMPA i placebo były większe w badaniu EMPEROR-Reduced (pacjenci z LVEF ≤40%), niż w badaniu EMPEROR-Preserved (pacjenci z LVEF >40%). Niemniej w obu populacjach pacjentów różnica w średniorocznym spadku eGFR analizowanym jako *unconfounded slope* i *chronic slope* na korzyść empagliflozyny, była istotna zarówno statystycznie, jak i klinicznie (>0,5–1,0 ml/min/1,73 m²): MD równe, odpowiednio, 2,68 (95% CI: 0,91; 4,45) i 2,01 (95% CI: 0,85; 3,18) ml/min/1,73 m²/rok w podgrupie badania EMPEROR-Reduced oraz 0,94 (95% CI: 0,31; 1,56) oraz 1,55 (95% CI: 1,00; 2,09) ml/min/1,73 m²/rok w podgrupie badania EMPEROR-Preserved.

Opisane wyżej wyniki przedstawiono także na wykresie.

Wykres 30. Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m²/rok] – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² i uACR

30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR.



W analizowanej subpopulacji z umiarkowanym ryzykiem zdarzeń w populacji programu klinicznego EMPEROR oceniono również wpływ empagliflozyny na ryzyko zdarzeń niepożądanych. Wyniki analizy, wyrażone w publikacji źródłowej jako iloraz szans (OR) oraz oszacowane w analizie własnej w postaci parametrów RR i RD przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 123. Wyniki oceny bezpieczeństwa – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR (Butler 2023).

Punkt końcowy	EMPA (N = 1440), n (%)	placebo (N = 1380), n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AE, ogółem	1170 (81,3%)	1141 (82,7%)	0,89 (0,74; 1,09)	0,98 (0,95; 1,02) p = 0,3229	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3228
Ciężkie AE	617 (42,8%)	665 (48,2%)	0,80 (0,69; 0,93)	0,89 (0,82; 0,96) p = 0,0044	-0,05 (-0,09; -0,02) NNT = 19 (12; 60) p = 0,0044
AE prowadzące do przerwania leczenia	230 (16,0%)	244 (17,7%)	0,87 (0,72; 1,07)	0,90 (0,77; 1,06) p = 0,2253	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2253
Ostra niewydolność nerek	135 (9,4%)	138 (10,0%)	0,93 (0,72; 1,19)	0,94 (0,75; 1,17) p = 0,5748	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5750

Punkt końcowy	EMPA (N = 1440), n (%)	placebo (N = 1380), n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadmierna utrata płynów	174 (12,1%)	131 (9,5%)	1,30 (1,02; 1,65)	1,27 (1,03; 1,58) p = 0,0274	0,03 (0,00; 0,05) NNH = 39 (21; 329) p = 0,0263
Zakażenie dróg moczowych	110 (7,6%)	86 (6,2%)	1,26 (0,94; 1,70)	1,23 (0,93; 1,61) p = 0,1428	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1410
Złamanie kości	49 (3,4%)	45 (3,3%)	1,05 (0,69; 1,59)	1,04 (0,70; 1,55) p = 0,8338	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8337
Potwierdzona hipoglikemia	21 (1,5%)	19 (1,4%)	1,05 (0,56; 1,97)	1,06 (0,57; 1,96) p = 0,8548	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8547
Zakażenie genitalne	31 (2,2%)	16 (1,2%)	1,89 (1,02; 3,47)	1,86 (1,02; 3,38) p = 0,0428	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 101 (52; 1826) p = 0,0380

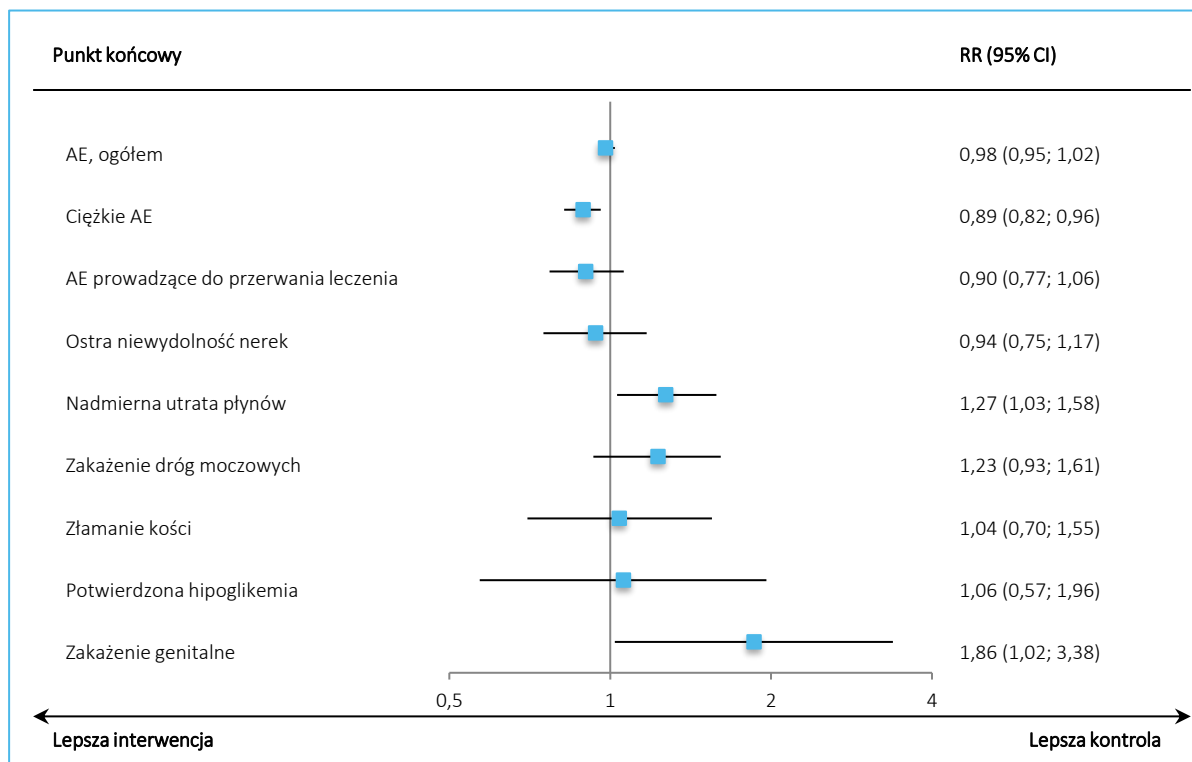
W łącznej subpopulacji pacjentów z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO programu klinicznego EMPEROR ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia było zbliżone wśród leczonych empagliflozyną i przyjmujących placebo. Przyjmowanie empagliflozyny było natomiast związane z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w porównaniu do placebo: 42,8% vs 48,2%; RR = 0,89 (95% CI: 0,82; 0,96); RD = -0,05 (95% CI: -0,09; -0,02); NNT = 19 (95% CI: 12; 60). Podane wyniki dla podgrupy są spójne z zależnościami stwierdzonymi przez autorów cytowanej pracy *Butler 2023* w całej analizowanej populacji.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych wytypowanych do oceny ze względu na potencjalny związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2, u pacjentów leczonych empagliflozyną nie obserwowano zwiększonego, w porównaniu z placebo, ryzyka ostrej niewydolności nerek, złamania kości ani potwierdzonej hipoglikemii (RR <1 lub bliskie jedności, nieistotne statystycznie). Przyjmowanie empagliflozyny związane było natomiast z istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadmiernej utraty płynów (12,1% vs 9,5%; RR = 1,27 [95% CI: 1,03; 1,58]; NNH = 39 [95% CI: 21; 329]) i zakażeń genitalnych (2,2% vs 1,2%; RR = 1,86 [95% CI: 1,02; 3,38]; NNH = 101 [95% CI: 52; 1826]). Podane wyniki dla podgrupy są spójne z zależnościami stwierdzonymi przez autorów cytowanej pracy *Butler 2023* w całej analizowanej populacji. Ponadto w grupie EMPA całej populacji programu EMPEROR stwierdzono istotnie zwiększoną, względem grupy kontrolnej, szansę wystąpienia zakażenia dróg moczowych. W analizowanej podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO ryzyko tego zdarzenia było także (liczbowo) wyższe u chorych leczonych empagliflozyną (7,6% vs 6,2%; RR = 1,23 [95% CI: 0,93; 1,61]), a brak istotności różnicy w analizie podgrup może wynikać ze zmniejszonej, względem analizy

w całej populacji, mocy statystycznej – w kontekście wyników uzyskanych w całej populacji ryzyko zakażenia dróg moczowych należy zatem uznać za podwyższone także w analizowanej podgrupie.

Opisane wyżej wyniki przedstawiono także na wykresie.

Wykres 31. Wyniki oceny bezpieczeństwa – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² i uACR < 30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR.



9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Jardiance z dnia 24 lipca 2023 roku (*ChPL Jardiance 2023*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przewlekła choroba nerek

W badaniu EMPA-KIDNEY wzięli udział pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (N = 6 609) i otrzymywali 10 mg empagliflozyny lub placebo. Około 44% pacjentów było chorych na cukrzycę typu 2. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu EMPA-KIDNEY były dna moczanowa (empagliflozyna 7,0% w porównaniu z placebo 8,0%) i ostre uszkodzenie nerek (empagliflozyna 2,8% w porównaniu z placebo 3,5%), które zgłaszano częściej u pacjentów przyjmujących placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane sklasyfikowane według grup układowo-narządowych oraz według preferowanych terminów MedDRA zgłaszane przez pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą typu 2 lub niewydolnością serca, którzy otrzymywali empagliflozynę w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo.

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 124. Wykaz działań niepożądanych (MedDRA) obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu Jardiance do obrotu (*ChPL Jardiance 2023*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych, zakażenie dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznica moczopochodna)	Często
	martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną)	Bardzo często
	pragnienie	Często
	kwasica ketonowa	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd (uogólniony), wysypka	Często
	pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	zmniejszenie objętości płynów	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zwiększone oddawanie moczu	Często
	dyzuria	Niebyt często
	cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek	Bardzo rzadko
	zwiększenie stężenia lipidów w surowicy	Często
Badanie diagnostyczne	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej, zwiększenie hematokrytu	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależała od leczenia podstawowego stosowanego w poszczególnych badaniach i była podobna jak po zastosowaniu placebo u pacjentów stosujących empagliflozynę w monoterapii, jako leczenie skojarzone z metforminą, jako leczenie skojarzone z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, jako leczenie skojarzone z linagliptyną i metforminą, jako leczenie dodane do terapii standardowej oraz w razie stosowania skojarzenia empagliflozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi osobnymi lekami empagliflozyną i metforminą. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (10 mg empagliflozyny: 16,1%; 25 mg empagliflozyny:

11,5%; placebo: 8,4%), jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 19,5%; 25 mg empagliflozyny: 28,4%; placebo: 20,6% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg i 25 mg empagliflozyny: 36,1%; placebo: 35,3% w ciągu 78 tygodni badania) i jako leczenie skojarzone z insuliną MDI w skojarzeniu z metforminą lub bez niej (empagliflozyna 10 mg: 39,8%, empagliflozyna 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% podczas pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; empagliflozyna 10 mg: 51,1%, empagliflozyna 25 mg: 57,7%, placebo: 58% w ciągu 52 tygodni badania).

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

Ciężka hipoglikemia (zdarzenia wymagające interwencji)

Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkiej hipoglikemii przy stosowaniu empagliflozyny w porównaniu do placebo, w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą, w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, w leczeniu skojarzonym z linagliptyną i metforminą, jako leczenie dodane do terapii standardowej oraz w razie stosowania skojarzenia empagliflozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi osobnymi lekami empagliflozyna i metforminą. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu 78 tygodni badania) i jako leczenie skojarzone z insuliną MDI w skojarzeniu z metforminą lub bez niej (empagliflozyna 10 mg: 0,5%, empagliflozyna 25 mg: 0,5%, placebo: 0,5% podczas pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; empagliflozyna 10 mg: 1,6%, empagliflozyna 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% w ciągu 52 tygodni badania).

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

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

W badaniach dotyczących niewydolności serca EMPEROR częstość występowania tego typu zakażeń była większa u pacjentów z cukrzycą (10 mg empagliflozyny: 2,3%; placebo: 0,8%) niż u pacjentów bez cukrzycy (10 mg empagliflozyny: 1,7%; placebo: 0,7%) w trakcie leczenia empagliflozyną w porównaniu z placebo.

Zwiększone oddawanie moczu

Zwiększone oddawanie moczu (obejmujące określone wcześniej takie terminy jak częstomocz, wielomocz i oddawanie moczu w nocy) były obserwowane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 3,5%; 25 mg empagliflozyny: 3,3%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (1,4%). Zwiększone oddawanie moczu miało przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane. Obserwowana częstość oddawania moczu w nocy była podobna dla empagliflozyny i dla placebo (<1%).

W badaniach niewydolności serca EMPEROR zwiększone oddawanie moczu obserwowano z podobną częstością występowania u pacjentów leczonych empagliflozyną i placebo (10 mg empagliflozyny: 0,9%, placebo 0,5%).

Zakażenie dróg moczowych

Ogólna częstość występowania zakażeń dróg moczowych zgłaszanych jako zdarzenie niepożądane była podobna u pacjentów otrzymujących 25 mg empagliflozyny i placebo (7,0% i 7,2%), i wyższa u pacjentów otrzymujących 10 mg empagliflozyny (8,8%). Podobnie jak w przypadku placebo, zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych empagliflozyną z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami dróg moczowych w wywiadzie. Nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie) zakażenia dróg moczowych było podobne u pacjentów otrzymujących empagliflozynę i placebo. Zakażenia dróg moczowych były zgłaszane częściej u kobiet leczonych empagliflozyną w porównaniu z placebo; nie było takiej różnicy w przypadku mężczyzn.

Zmniejszenie objętości płynów

Ogólna częstość występowania zmniejszenia objętości płynów (obejmującego określone wcześniej takie terminy jak spadek ciśnienia krwi (określony ambulatoryjnie), spadek skurczowego ciśnienia krwi, odwodnienie, niedociśnienie, hipowolemia, hipotonia ortostatyczna oraz omdlenie) była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę (10 mg empagliflozyny: 0,6%; 25 mg empagliflozyny: 0,4%) i placebo (0,3%). Częstość występowania zmniejszenia objętości płynów była zwiększona u pacjentów w wieku 75 lat i starszych leczonych empagliflozyną (10 mg empagliflozyny: 2,3%; 25 mg empagliflozyny: 4,3%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (2,1%).

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej

Ogólna częstość występowania przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi i obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej była podobna u pacjentów otrzymujących empagliflozynę lub placebo (zwiększenie stężenia kreatyniny: empagliflozyna 10 mg 0,6%, empagliflozyna 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; zmniejszenie szybkości filtracji kłębuszkowej; empagliflozyna 10 mg 0,1%, empagliflozyna 25 mg 0%, placebo 0,3%).

Występujące początkowo zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej u pacjentów leczonych empagliflozyną jako terapią uzupełniającą leczenie metforminą zwykle ustępowało w trakcie ciągłego leczenia lub było odwracalne po zakończeniu leczenia tym lekiem.

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

Zwiększenie stężenia lipidów w surowicy

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

Zwiększenie wartości hematokrytu

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

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

W celu poszerzenia informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jardiance, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14 sierpnia 2023 r.

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

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

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) podano informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanym ze stosowaniem leku Jardiance (które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) jest hipoglikemia, gdy lek jest przyjmowany z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną, oraz zmniejszona ilość płynów w organizmie, gdy preparat stosowany jest w leczeniu niewydolności serca (*EMA 2023*).

Przeszukano także najnowsze dokumenty Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2021-2023 dostępne na stronie EMA. W 15 umieszczono wzmiankę o produkcie leczniczym Jardiance. Dokumenty te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 125. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Jardiance.

Data spotkania PRAC (źródło)	Nr sprawy	Szczegóły dotyczące postępowania
11-14 kwietnia 2023 r. (<i>PRAC 2023c</i>)	EMA/H/C/00267 7/II/0076	Rozszerzenie wskazań do stosowania leku Jardiance o populację dzieci w wieku ≥ 10 lat z cukrzycą typu 2 na podstawie wyników badania DINAMO 1218-0091 Aktualizacja ChPL, informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP
13-16 marca 2023 r. (<i>PRAC 2023b</i>)	EMA/H/C/00267 7/II/0074	Rozszerzenie wskazań do stosowania leku Jardiance o populację pacjentów z przewlekłą chorobą nerek na podstawie końcowych wyników badania EMPA-KIDNEY (1245-0137) Aktualizacja ChPL, informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP
6-9 lutego 2023 r. (<i>PRAC 2023a</i>)	EMA/H/C/00267 7/WS2406/0075	Aktualizacja ChPL poprzez usunięcie ostrzeżenia dotyczącego ryzyka uszkodzenia wątroby (na podstawie końcowych wyników badania PASS 1245-96 oceniającego ryzyko ostrego uszkodzenia wątroby, ostrego uszkodzenia nerek, przewlekłej choroby nerek oraz innych powikłań u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych empagliflozyną) Aktualizacja RMP stosowanie do powyższego

Data spotkania PRAC (źródło)	Nr sprawy	Szczegóły dotyczące postępowania
28 listopada – 1 grudnia 2022 (PRAC 2022f)	PSUSA/00010388/202204	Ocena procedury PSUSA
26-29 września 2022 r. (PRAC 2022e)	EMA/H/C/00267/7/MEA 004.6	Odpowiedź podmiotu odpowiedzialnego na MEA 004.5 (piąta monitorująca analiza <i>interim</i> badania 1245.97: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka nowotworów złośliwych układu moczowego w związku z ekspozycją na empagliflozynę w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2) zgodnie z wnioskiem o informacje uzupełniające ((RSI) przyjętym w maju 2022 r.
7-10 czerwca 2022 r. (PRAC 2022d)	EMA/H/C/00267/7/WS2196/0063	Aktualizacja ChPL poprzez usunięcie ostrzeżenia dotyczącego ryzyka amputacji kończyny dolnej (na podstawie ostatecznej metaanalizy danych z badania 1245.171 obejmującego próby 1245.25 [EMPA-REG OUTCOME], 1245.110 [EMPEROR-HFrEF], 1245.121 [EMPEROR-HFrEF]) Aktualizacja informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP stosowanie do powyższego
2-5 maja 2022 r. (PRAC 2022c)	EMA/H/C/00267/7/MEA 004.5	Dodanie poprawki do protokołu badania 1245.97: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka nowotworów złośliwych układu moczowego w związku z ekspozycją na empagliflozynę w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2
4-7 kwietnia 2022 r. (PRAC 2022b)	EMA/H/C/00267/7/WS2223/0066/G	Przedłożenie końcowego raportu z 5-letniego badania PASS 1245.146 dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających empagliflozynę mającego na celu ocenę ryzyka występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej Przedłożenie zaktualizowanego RMP w celu usunięcia złamań kości sklasyfikowanych jako ważne potencjalne ryzyko oraz brakującej informacji o ciąży i karmieniu piersią
7-10 lutego 2022 r. (PRAC 2022a)	EMA/H/C/00267/7/WS2196/0063	Aktualizacja ChPL poprzez usunięcie ostrzeżenia dotyczącego ryzyka amputacji kończyny dolnej (na podstawie ostatecznej metaanalizy danych z badania 1245.171 obejmującego próby 1245.25 [EMPA-REG OUTCOME], 1245.110 [EMPEROR-HFrEF], 1245.121 [EMPEROR-HFrEF]) Aktualizacja informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP stosowanie do powyższego
29 listopada- 2 grudnia 2021 r. (PRAC 2021f)	EMA/H/C/00267/7/II/0060	Rozszerzenie wskazań do stosowania leku Jardiance o populację pacjentów z HFpEF na podstawie wyników badania 1245.110 (EMPEROR-Preserved) Aktualizacja ChPL, informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP stosowanie do powyższego
	PSUSA/00010388/202104	Ocena procedury PSUSA
25-28 października 2021 r. (PRAC 2021e)	EMA/H/C/00267/7/MEA 002.11	Dodanie poprawki do protokołu badania 1245.96: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka ostrego uszkodzenia wątroby, ostrego uszkodzenia nerek, przewlekłej choroby nerek, poważnych powikłań zakażeń układu moczowego, zakażeń narządów płciowych, cukrzycowej kwasicy ketonowej w populacji chorych z cukrzycą typu 2 stosujących empagliflozynę w porównaniu do inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4
27-30 września 2021 r. (PRAC 2021d)	EMA/H/C/00267/7/MEA 010.4	Raport z analizy <i>interim</i> badania 1245.97: nieeksperymentalnego badania PASS mającego na celu ocenę ryzyka nowotworów złośliwych układu moczowego w związku z ekspozycją na empagliflozynę w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2
6-9 kwietnia 2021 r. (PRAC 2021c)	EMA/H/C/00267/7/II/0055	Rozszerzenie wskazań do stosowania leku Jardiance o populację pacjentów z HFrEF na podstawie wyników badania EMPEROR-Reduced. Aktualizacja ChPL, informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP

Data spotkania PRAC (źródło)	Nr sprawy	Szczegóły dotyczące postępowania
8-11 marca 2021 r. (PRAC 2021b)	EMA/H/C/00267 7/MEA 005.3	Raport z analizy <i>interim</i> badania 1245.146 dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających empagliflozynę mającego na celu ocenę ryzyko występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej
11-14 stycznia 2021 r. (PRAC 2021a)	EMA/H/C/00267 7/II/0055	Rozszerzenie wskazań do stosowania leku Jardiance o populację pacjentów z HFrEF na podstawie wyników badania EMPEROR-Reduced. Aktualizacja ChPL, informacji dołączonej do opakowania leku oraz RMP

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

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights Of Prescribing Information* dostępnym na stronie amerykańskiej FDA znalazły się informacje o najczęstszych (występujących u co najmniej 5% chorych) działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Jardiance: zakażeniach dróg moczowych i u kobiet grzybiczych zakażeń narządów płciowych. Dodatkowo w rozdziale *Warnings and Precautions* zawarto ostrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej, zmniejszenia objętości płynów, urosepsy i odmiedniczkowego zapalenia nerek, hipoglikemii, zgorzeli Fourniera, grzybiczych zakażeń narządów płciowych oraz reakcji nadwrażliwości (FDA 2023a).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono dokument informujący o dopuszczeniu stosowania produktu Jardiance u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz chorobą sercowo-naczyniową w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Podano w nim, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas leczenia empagliflozyną są zakażenia dróg moczowych oraz zakażenia narządów płciowych u kobiet, a do innych zdarzeń należą: hipotensja, kwasica ketonowa, ciężkie zakażenia dróg moczowych, ostre uszkodzenie nerek, hipoglikemia (podczas stosowania z insuliną lub lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny), grzybicze zakażenia narządów płciowych oraz podwyższenie stężenia cholesterolu (FDA 2016a). Odnaleziono komunikaty o nowych sygnałach bezpieczeństwa odnotowanych podczas stosowania inhibitorów SGLT2, w tym empagliflozyny, zgłoszonych do bazy FAERS w latach 2015-2017: udar mózgu i incydenty zakrzepowo-zatorowe, urosepsa, kamica nerkowa, kwasica ketonowa, ostre uszkodzenie nerek, ostre zapalenie trzustki oraz zgorzel Fourniera (FDA 2015a, FDA 2015b, FDA 2017a, FDA 2015c, FDA 2015d, FDA 2016b, FDA 2016c, FDA 2017b). Odnaleziono także dokument, w którym ostrzegano o rzadkich przypadkach występowania ciężkich zakażeń narządów płciowych, w tym zgorzeli Fourniera odnotowanych podczas stosowania inhibitorów SGLT2. Pacjentom zalecono niezwłoczny kontakt z personelem medycznym w przypadku stwierdzenia objawów takich jak tkliwość, zaczerwienienie i obrzęk okolicy narządów płciowych lub gorączka oraz ogólne zmęczenie. Przedstawiono rekomendacje postępowania dla personelu medycznego w sytuacji podejrzenia zgorzeli Fourniera: należy zastosować szerokospektralną antybiotykoterapię, w razie konieczności

chirurgiczne oczyszczenie zmian, odstawić inhibitor SGLT2 oraz stosować leczenie wspomagające (FDA 2018). W innym dokumencie informowano o zaobserwowanych podczas leczenia przypadkach kwasicy ketonowej oraz przedstawiono rekomendacje postępowania dla pacjentów i personelu medycznego (FDA 2020a). W związku z powyższym, zaktualizowano informacje dołączone do opakowania leków przez dodanie ostrzeżeń o występowaniu kwasicy ketonowej, ciężkich zakażeń układu moczowego (urosepsy oraz odmiedniczkowego zapalenia nerek) oraz ostrego uszkodzenia nerek podczas leczenia inhibitorami SGLT2 (FDA 2015b, FDA 2015d, FDA 2018, FDA 2020a, FDA 2023c). W latach 2020-2022 oceniano konieczność podjęcia działań związanych ze zgłoszeniem do FAERS następujących sygnałów dotyczących inhibitorów SGLT2: odnotowania przypadków cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek, występowania kwasicy ketonowej u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz interakcji ze związkami litu (FDA 2021, FDA 2020b, FDA 2022a). W dokumencie, w którym informowano o dopuszczeniu stosowania Jardiance w szerszej populacji pacjentów z niewydolnością serca podano, że profil bezpieczeństwa empagliflozyny u pacjentów z NS był podobny z tym odnotowanym u chorych z cukrzycą typu 2, u których najczęściej występowały zakażenia układu moczowego oraz zakażenia grzybicze u kobiet (FDA 2022b). U dzieci z cukrzycą typu również raportowano występowanie podobnych zdarzeń niepożądanych jak u dorosłych, z wyjątkiem częstszego występowania hipoglikemii (FDA 2022c).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 16804 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem empagliflozyny (produkt Jardiance) (dane do 7 sierpnia 2023 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 5053; 30,1%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 4456; 26,5%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 2336; 13,9%), badania diagnostyczne (n = 2275; 13,5%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 2108; 12,5%) (*EudraVigilance 2023*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o 32842 działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem empagliflozyny (dane do 13 sierpnia 2023 r.). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n = 7741; 23,6%), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (n = 6535; 19,9%), badań diagnostycznych (n = 5838; 17,8%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 4974; 15,1%) oraz zaburzeń żołądka i jelit (n = 4238; 12,9%) (*VigiAccess 2023*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* dla produktu Jardiance (stan na 30 czerwca 2022 r.) odnotowano łącznie 24227 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 13142 (54,2%) przypadków

ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 769 (3,2%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 6891; 28,4%), badania diagnostyczne (n = 5195; 21,4%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 5160; 21,3%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 4158; 17,2%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 3295; 13,6%) (*FDA 2023b*).

11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo empagliflozyny w dawce 10 mg u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, potencjalnie spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* wpisano kwerendę („empagliflozin | chronic kidney disease”), w bazie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano zapytanie: („empagliflozin AND chronic kidney disease”). Wyszukiwanie przeprowadzono 11.08.2023 r. i otrzymano 19 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 11 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 4 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 126. Badania w toku oceniające empagliflozynę w leczeniu pacjentów z PChN.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05373680	<i>Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of Metformin Versus Empagliflozin for Halting Chronic Kidney Disease Progression</i>	<p>Metodyka: wieloramienne, randomizowane badanie II/III fazy bez zaślepienia, w grupach równoległych</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny stosowanej jako leczenie dodane do terapii standardowej u pacjentów z PChN definiowaną jako eGFR 30-89 ml/min/1,73 m². Porównywano wpływ empagliflozyny na progresję PChN z drugą grupą eksperymentalną (metformina + leczenie standardowe) oraz z grupą kontrolną (leczenie standardowe)</p>	<p>Rozpoczęcie: 01.01.2022</p> <p>Zakończenie: 06.2024</p> <p>Liczba uczestników: 90</p> <p>Sponsor: Uniwersytet Tanta</p> <p>Status: Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
EudraCT: 2020-005317-40	<i>Empagliflozin to elderly and obese patients with cardiovascular disease (EMPIRE II): A randomized controlled trial</i>	<p>Metodyka: randomizowane badanie II fazy z podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w dawce 10 mg u otyłych pacjentów w starszym wieku z podwyższonym ryzykiem rozwoju niewydolności serca oraz z PChN definiowaną jako GFR 30-45 ml/min/1,73 m²</p>	<p>Rozpoczęcie: 07.04.2021</p> <p>Zakończenie: bd.</p> <p>Liczba uczestników: 204</p> <p>Sponsor: Oddział Kardiologii, Szpital Uniwersytecki Odense</p> <p>Status: Badanie w toku</p>
EudraCT: 2019-004467-50	<i>The effects of SGLT2-inhibition in patients with non-diabetic chronic kidney disease on renal hemodynamics, kidney function and vasoactive hormones</i>	<p>Metodyka: randomizowane badanie II fazy z podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo</p> <p>Cel: ocena wpływu empagliflozyny na czynność nerek, nerkowy przepływ krwi oraz aktywność hormonalną w porównaniu do placebo u pacjentów z niecukrzycową PChN ze stabilnym eGFR w zakresie 20-60 ml/min</p>	<p>Rozpoczęcie: 19.04.2021</p> <p>Zakończenie: 22.12.2022</p> <p>Liczba uczestników: 20</p> <p>Sponsor: Uniwersytecka Klinika Nefrologii i Nadciśnienia, Szpital Regionalny w Holstebro</p> <p>Status: Badanie zakończone, nie opublikowano wyników</p>
EudraCT: 2019-004447-80	<i>The effects of SGLT2-inhibition in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease on renal hemodynamics, kidney function and vasoactive hormones</i>	<p>Metodyka: randomizowane badanie II fazy, z podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo</p> <p>Cel: ocena wpływu empagliflozyny na czynność nerek, nerkowy przepływ krwi oraz aktywność hormonalną w porównaniu do placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz PChN ze stabilnym eGFR w zakresie 20-60 ml/min</p>	<p>Rozpoczęcie: 19.04.2021</p> <p>Zakończenie: 03.01.2023</p> <p>Liczba uczestników: 20</p> <p>Sponsor: Uniwersytecka Klinika Nefrologii i Nadciśnienia, Szpital Regionalny w Holstebro</p> <p>Status: Badanie zakończone, nie opublikowano wyników</p>

12 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego, systematycznego wyszukiwania, odnaleziono 3 pierwotne badania kliniczne z randomizacją, oceniające efektywność kliniczną empagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg dziennie u chorych z przewlekłą chorobą nerek, jako leczenie dodane do postępowania standardowego, w porównaniu z placebo, również stosowanym jako leczenie dodane do postępowania standardowego: EMPA-KIDNEY, EMPA-REG RENAL i EMPRA. Odnalezione badania wykazywały znaczące zróżnicowanie pod względem szczegółowych kryteriów włączenia, okresów obserwacji i ocenianych punktów końcowych, w związku z czym nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy ich wyników. Ze względu na największą liczebność próby, najdłuższy okres obserwacji i ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych za podstawę oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii empagliflozyną uznano badanie rejestracyjne EMPA-KIDNEY. Nie zidentyfikowano żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego wnioskowaną terapię empagliflozyną z drugim komparatorem – dapagliflozyną. Przeprowadzono porównanie pośrednie, metodą Buchera, przez wspólny komparator (placebo), na podstawie badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD – dużych, wieloośrodkowych badań z randomizacją, przeprowadzonych w dużych populacjach pacjentów, oceniających istotne klinicznie punkty końcowe w długookresowej obserwacji. Nie odnaleziono żadnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną wnioskowanej terapii u chorych z PChN.

W analizie klinicznej uwzględniono opublikowane przeglądy systematyczne odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu. Odnaleziono 5 przeglądów systematycznych, uwzględniających wśród ocenianych interwencji leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg u chorych z PChN, żaden z nich nie obejmował jednak kluczowego dla oceny efektywności klinicznej empagliflozyny w PChN badania EMPA-KIDNEY – ze względu na daty wyszukiwania poprzedzające publikację wyników tego badania. Wśród uwzględnionych we włączonych przeglądach systematycznych publikacji źródłowych nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy potencjalnie spełniającej kryteria włączenia do analizy własnej, która nie zostałaby odnaleziona i poddana systematycznej selekcji we własnym wyszukiwaniu systematycznym, co potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.

EMPA vs placebo, dodane do SoC – badania z randomizacją oceniające wpływ leczenia na zdarzenia istotne klinicznie (EMPA-KIDNEY)

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną placebo, EMPA-KIDNEY, w którym oceniono wpływ leczenia empagliflozyną (10 mg dziennie) w porównaniu do placebo, dodanych do terapii standardowej, na zdarzenia istotne klinicznie w przebiegu PChN.

Do badania kwalifikowano dorosłych chorych z PChN, w szerokim zakresie wartości eGFR i albuminurii (eGFR ≥ 20 i < 45 ml/min/1,73 m², niezależnie od nasilenia białkomoczu/albuminurii lub eGFR od ≥ 45 do < 90 ml/min/1,73 m² przy uACR ≥ 200 mg/g lub uPCR ≥ 300 mg/g), przyjmujących standardowe leczenie ACEi/ARB w monoterapii lub z nietolerancją / brakiem wskazań do leczenia standardowego.

W badaniu wzięło udział 6609 pacjentów. Średnia wieku w próbie wynosiła 63,8 lat, 33,2% włączonych chorych stanowiły kobiety, a 54,0% próby stanowili pacjenci bez cukrzycy. Ponad połowę badanej grupy (58,4%) stanowili chorzy rasy białej, a 66,0% pacjentów zostało zrekrutowanych w Europie lub Ameryce Północnej. Średnia wartość eGFR w wynosiła 37,3 ml/min/1,73 m², a 34,5% stanowili pacjenci z eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Mediana uACR wynosiła 329 mg/g, a u prawie połowy pacjentów (48,3%) wartość tego wskaźnika nie przekraczała 300 mg/g. U 26,7% włączonych uczestników badania stwierdzono uprzednio chorobę sercowo-naczyniową, a niewydolność serca – u 10,0%. Lek hamujący układ RAS przyjmowało wyjściowo 85,2% pacjentów zakwalifikowanych do badania.

Badanie było prowadzone w schemacie *event-driven*. Zgodnie z rekomendacją niezależnego komitetu monitorującego badanie przerwano wcześniej niż planowano, ze względu na spełnienie predefiniowanych w protokole kryteriów przewagi empagliflozyny nad placebo w zaplanowanej analizie śródkresowej. Mediana okresu obserwacji wyniosła 2 lata.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania EMPA-KIDNEY był złożony punkt końcowy, analizowany jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia: progresja choroby nerek (zdefiniowana jako schyłkowa niewydolność nerek [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki], trwały spadek eGFR do < 10 ml/min/1,73 m², trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badaniu oceniono także inne punkty końcowe istotne klinicznie (w tym śmiertelność całkowitą, hospitalizacje, schyłkową niewydolność nerek oraz jakość życia), zmiany wartości eGFR i uACR, bezpieczeństwo i parametry laboratoryjne. Najważniejsze wyniki przeanalizowano w predefiniowanych podgrupach.

Badanie EMPA-KIDNEY charakteryzowało się wysoką jakością – ocena narzędziem zalecanym przez *Cochrane Collaboration* wykazała niskie ryzyko błędu systematycznego w każdej z domen, badanie uzyskało także maksymalny wynik w skali Jadad (5/5).

Skuteczność kliniczna

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego – **progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** – wykazała istotną statystycznie korzyść w grupie leczonej empagliflozyną, w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia ocenianych zdarzeń o 28% w porównaniu do grupy placebo. Liczba zarejestrowanych zdarzeń wynosiła odpowiednio 432 (13,1%) i 558 (16,9%), 6,85 vs 8,96 zdarzeń/100 pacjento-lat, a hazard względny był równy 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82), $p < 0,001$. Wykazany efekt był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z, jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, bez względu na wyjściową wartość eGFR, jak również bez względu na wiek, płeć, etiologię przewlekłej choroby nerek i wywiad choroby sercowo-naczyniowej, a także w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowo stosowanych leków. W analizie składowych złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego istotną statystycznie wyższość empagliflozyny nad placebo stwierdzono w przypadku progresji choroby nerek: 384 (11,6%) vs 504 (15,2%), 6,09 vs 8,09 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,81) w odróżnieniu od zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych: 59 (1,8%) vs 69 (2,1%), 0,91 vs 1,06 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,19) – w tej analizie wystąpiło jednak znacznie mniej zdarzeń niż w ocenie ryzyka progresji nerek.

W grupie empagliflozyny obserwowano istotnie, o 14% niższe ryzyko **hospitalizacji (pierwszej i kolejnych), bez względu na przyczynę**: 24,8 vs 29,2 zdarzeń/100 p-y, HR = 0,86 (95% CI: 0,78; 0,95). W wyniku dodania empagliflozyny do leczenia standardowego istotnie, [REDACTED], zmniejszone zostało także ryzyko **pierwszej hospitalizacji**: 29,1% vs 31,3%; HR = [REDACTED]

Ryzyko wystąpienia **progresji choroby nerek**, zdefiniowanej jako złożony punkt końcowy – czas do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: schyłkowej niewydolności nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwałego spadku eGFR do poniżej 10 ml/min/1,73 m², trwałego spadku eGFR o co najmniej 40% względem wartości wyjściowej lub zgonu z przyczyn nerkowych, było istotnie zmniejszone w grupie leczonej empagliflozyną, o 29% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 11,6% vs 15,2%; HR = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,81). **Modyfikacja definicji progresji choroby nerek**, poprzez uwzględnienie składowych schyłkowej niewydolności nerek, trwałego spadku eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub zgonu z przyczyn nerkowych (bez uwzględnienia trwałego spadku wartości

eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości wyjściowej) nie zmieniała wniosków z przedstawionej oceny (4,8% vs 6,7%; HR = 0,69 [95% CI: 0,56; 0,85]). Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do wszystkich składowych opisanego, złożonego punktu końcowego i istotny statystycznie na korzyść empagliflozyny w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- **schyłkowej niewydolności nerek, tj. rozpoczęcia przewlekłej dializoterapii lub przeszczepu nerki** (3,3% vs 4,8%; HR = 0,67 [95% CI: 0,52; 0,85] – zmniejszenie ryzyka o 33%);
- **trwałego spadku wartości eGFR do < 10 ml/min/1,73 m²** (3,5% vs 5,1%; HR = 0,69 [05% CI: 0,54; 0,87] – zmniejszenie ryzyka o 31%);
- **trwałego spadku wartości eGFR o $\geq 40\%$** (10,9% vs 14,3%; HR = 0,70 [95% CI: 0,61; 0,81] – zmniejszenie ryzyka o 30%).

Zgon z przyczyn nerkowych wystąpił tylko u 4 pacjentów w grupie EMPA i 4 pacjentów w grupie kontrolnej, a wynik porównania grup nie był istotny statystycznie (0,1% vs 0,1%; HR = 0,90 [95% CI: 0,22; 3,66]).

Ponadto leczenie empagliflozyną dodane do leczenia standardowego związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia innych złożonych punktów końcowych z komponentem nerkowym:

- **schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (4,9% vs 6,6%; HR = 0,73 [95% CI: 0,59; 0,89] – zmniejszenie ryzyka o 27%);
- **schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu** (7,4% vs 9,0%; HR = 0,80 [95% CI: 0,67; 0,94] – zmniejszenie ryzyka o 20%);
- **progresji choroby nerek lub zgonu** (15,1% vs 18,9%; HR = 0,75 [95% CI: 0,67; 0,84] – zmniejszenie ryzyka o 25%).

O nefroprotekcijnym efekcie empagliflozyny w badanej populacji chorych z PChN świadczy także obserwowane spowolnienie spadku wartości eGFR w grupie pacjentów leczonych, w porównaniu do grupy kontrolnej. **Średnioroczny spadek eGFR** był istotnie mniejszy w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną, w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno w przypadku uwzględnienia całego okresu obserwacji (**total slope**; -2,16 vs -2,92; MD = 0,75 [95% CI: 0,54; 0,96] ml/min/1,73 m²/rok), jak i w okresie wykluczającym początkowe 2 miesiące leczenia (**long-term slope**; -1,37 vs -2,75; MD = 1,37 [95% CI: 1,16; 1,59] ml/min/1,73 m²/rok). Oba opisane efekty spełniają kryterium różnicy istotnej klinicznie.

W okresie obserwacji badania u pacjentów leczonych empagliflozyną notowano mniejsze **nasilenie albuminurii** niż w grupie kontrolnej: średnia geometryczna wartości uACR była o 19% niższa w grupie

EMPA w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (202 vs 250 mg/g; MD = -19% [95% CI: -23%; -15%]).

Stosowanie empagliflozyny związane było także z istotnie niższym **średnim stężeniem HbA1c** w okresie obserwacji, niż w przypadku przyjmowania placebo (44,52 vs 44,90; MD = -0,39 [95% CI: -0,77; -0,01]), a efekt ten był większy u pacjentów z wyjściowo obecną cukrzycą.

Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia **hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (4,0% vs 4,6%; HR = 0,84 [95% CI: 0,67; 1,07]) i każdej ze składowych tego złożonego punktu końcowego; **zgonu bez względu na przyczynę** (4,5% vs 5,1%; HR = 0,87 [95% CI: 0,70; 1,08]), jak i według wyróżnionych przyczyn; **poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE)** (6,1% vs 6,4%; HR = 0,93 [95% CI: 0,76; 1,12]), epizodu **dny moczanowej** (8,4% vs 9,6%; HR = 0,87 [95% CI: 0,74; 1,02]) ani **nowego rozpoznania cukrzycy** u pacjenta bez wyjściowo obecnej cukrzycy (2,9% vs 3,4%; HR = 0,82 [95% CI: 0,56; 1,19]).

Korzyści z dodania empagliflozyny do standardowego leczenia PChN w populacji badania EMPA-KIDNEY były widoczne w zróżnicowanych podgrupach pacjentów – redukcja progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) została uzyskana u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy, u chorych obciążonych chorobą sercowo-naczyniową – i bez tego rozpoznania, niezależnie od wieku, płci, masy ciała, regionu [redacted]. Redukcja ryzyka zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego wystąpiła także niezależnie od wyjściowej wartości eGFR (<30, ≥30 do <45 i ≥45 ml/min/1,73 m²). Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej wartości wskaźnika uACR wskazywała natomiast na możliwość uzyskiwania większej korzyści z leczenia empagliflozyną wśród chorych z bardziej nasiloną albuminurią (największa korzyść u chorych z uACR >300 mg/g, mniejsza – przy uACR w zakresie 30–300 mg/g), przy czym u chorych z uACR <30 mg/g liczba ocenianych

zdarzeń w analizowanym okresie obserwacji była bardzo niewielka. Na nefroprotekcyny wpływ stosowania empagliflozyny także u pacjentów z mniejszym wyjściowym nasileniem albuminurii wskazuje natomiast widoczne w każdej z analizowanych podgrup, także u chorych z uACR <30 mg/g, spowolnienie, w porównaniu z grupą kontrolną, tempa spadku wartości eGFR (które w przypadku krzywej *long-term slope*, nieuwzględniającej początkowego, odwracalnego spadku eGFR obserwowanego u chorych rozpoczynających leczenie inhibitorami SGLT2i, było także w każdej z podgrup wg uACR istotne klinicznie). W celu pogłębienia wiedzy na temat efektywności ocenianej terapii w zależności od kluczowych czynników ryzyka progresji choroby nerek, tj. wielkości ubytku eGFR i nasilenia albuminurii, w analizie klinicznej przedstawiono

Bezpieczeństwo

Predefiniowane zdarzenia oceny bezpieczeństwa (wybrane ciężkie zdarzenia niepożądane [SAE], zdarzenia podlegające specjalnemu monitorowaniu [AESI] i inne zdarzenia niepożądane [AE] związane z pytaniem badawczym) w większości występowały z porównywalną częstością w obu grupach badania EMPA-KIDNEY (EMPA vs placebo), w tym: ciężkie zakażenie dróg moczowych (1,6% w obu grupach), ciężkie zakażenie genitalne (0,03% w obu grupach), ciężka hiperkaliemia (2,8% vs 3,3%), ciężkie ostre uszkodzenie nerek (3,2% vs 4,1%), ciężkie odwodnienie (0,9% vs 0,7%), uszkodzenie wątroby (0,4% w obu grupach), złamanie kości (4,0% vs 3,7%), poważna hiperglikemia (2,3% w obu grupach) oraz objawowe odwodnienie (2,5% vs 2,3%). Kwasica ketonowa wystąpiła u 6 pacjentów w grupie EMPA i

u jednego chorego w grupie kontrolnej (0,20% vs 0,03%), a amputacja w obrębie kończyny dolnej – u 28 pacjentów w grupie EMPA i u 19 chorych w grupie kontrolnej (0,8% vs 0,6%). Żadna z wymienionych różnic nie była istotna statystycznie.

Co najmniej jedno **ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)** wystąpiło u 35,2% chorych w grupie EMPA i u 37,7% pacjentów w grupie kontrolnej; różnica na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie: RR = 0,94 (95% CI: 0,88; 1,00); NNT = 41 (95% CI: 22; 832). W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA (zmniejszenie ryzyka) w odniesieniu do SAE sklasyfikowanych jako „zaburzenia naczyniowe” (1,4% vs 2,1%; RR = 0,69 [95% CI: 0,48; 1,00]; NNT = 158 [95% CI: 80; 21361]) lub jako „procedury medyczne i chirurgiczne” (7,7% vs 9,2%; RR = 0,84 [95% CI: 0,72; 0,98]; NNT = 68 [95% CI: 36; 720]). W pozostałych kategoriach częstości SAEs były zbliżone w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania.

W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA (zmniejszenie ryzyka) w odniesieniu do **przyczyn hospitalizacji** sklasyfikowanych jako „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” (0,6% vs 1,1%; RR = 0,57 [95% CI: 0,33; 0,99]; NNT = 221 [95% CI: 113; 6332]) lub jako „procedury medyczne i chirurgiczne” (7,2% vs 8,5%; RR = 0,84 [95% CI: 0,71; 0,99]; NNT = 74 [95% CI: 38; 1594]). Pozostałe kategorie przyczyn hospitalizacji notowano w częstościach porównywalnych w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania.

Do **przerwania leczenia** dochodziło istotnie rzadziej w grupie empagliflozyny niż w grupie kontrolnej: 16,9% vs 19,4%; RR = 0,87 (95% CI: 0,79; 0,96); NNT = 40 (95% CI: 23; 154). Ciężkie zdarzenia niepożądane były (liczbowo) częściej przyczyną przerwania przyjmowania placebo niż empagliflozyny (EMPA vs placebo: 1,8% vs 2,3%; różnica NS), podobnie jak przyczyny określone jako „inne” (6,8% vs 8,11%; różnica NS) lub nieznanne (6,5% vs 7,7%; różnica NS). W grupie EMPA nieznacznie częściej (liczbowo) niż w grupie kontrolnej odnotowywano przerwanie leczenia z powodu nieciężkich AE (1,76% vs 1,27%; różnica NS). Istotnie częściej w grupie EMPA, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzano przerywanie leczenia z powodu nieciężkiego zakażenia lub zarażenia pasożytniczego: 0,6% vs 0,2%; RR = 2,72 (95% CI: 1,14; 6,45); NNH = 276 (95% CI: 151; 1626).

Średnia masa ciała pacjenta leczonego empagliflozyną była w okresie obserwacji istotnie statystycznie niższa niż pacjenta przyjmującego placebo (82,3 vs 83,2 kg; MD = 0,90 [95% CI: 0,62; 1,18] kg). Stosowanie empagliflozyny związane było także z istotnie niższym w grupie kontrolnej **średnim ciśnieniem tętniczym krwi w okresie obserwacji – skurczowym** (132,8 vs 135,3 mmHg; MD = -2,50 [95% CI: -3,05; -1,95] mmHg) i **rozkurczowym** (76,3 vs 76,8 mmHg; MD = -0,50 [95% CI: -0,78; -0,22]).

Aktywność ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN w okresie obserwacji stwierdzono ogółem u 0,4% pacjentów w każdej z grup, a **aktywność ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN z jednoczesnym stężeniem bilirubiny $\geq 2 \times$ GGN** – u 0,1% pacjentów w każdej z grup. Wszystkie przypadki podwyższenia aktywności transaminaz wątrobowych do analizowanych poziomów w grupie EMPA zostały wykryte do 24 miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

W ocenie **laboratoryjnych parametrów bezpieczeństwa** (w wyjątku stężenia potasu ocena w podgrupie pacjentów z Wielkiej Brytanii, na podstawie wyników uzyskanych w lokalnych laboratoriach) stwierdzono, że u chorych leczonych empagliflozyną w okresie obserwacji wyższe niż w grupie placebo były średnie wartości hematokrytu (40,4% vs 38,2%; MD = 2,20 [95% CI: 1,65; 2,75] %) oraz stężenia hemoglobiny (135,3 vs 127,8 g/l; MD = 7,50 [95% CI: 5,84; 9,16] g/l). Ponadto istotnie statystycznie, lecz klinicznie nieistotne, różnice międzygrupowe wystąpiły także w średnim stężeniu sodu (139,3 vs 138,8 mmol/l; MD = 0,50 [95% CI: 0,22; 0,78]) i fosforanów (1,17 vs 1,13 mmol/l; MD = 0,04 [95% CI: 0,01; 0,07]). Średnie stężenia potasu i wapnia (stężenie skorygowane) były porównywalne pomiędzy pacjentami przyjmującymi empagliflozynę i placebo.

EMPA vs placebo, dodane do SoC – badania z randomizacją oceniające zastępcze punkty końcowe w krótszym okresie obserwacji

Badanie EMPA-REG RENAL

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono wieloośrodkową próbę III fazy z randomizacją oraz z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny stosowanej jako leczenie dodane do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z przewlekłą chorobą nerek – badanie EMPA-REG RENAL. W badaniu oceniano empagliflozynę stosowaną w dwóch dawkach: 25 mg raz dziennie lub 10 mg raz dziennie. Tylko jedną z analizowanych interwencji poddano ocenie w analizie własnej – empagliflozynę w dawce 10 mg.

Do badania włączano pacjentów dorosłych ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 ze stężeniem hemoglobiny glikowanej od 7,0% do 10,0%. Kryterium włączenia stanowiło rozpoznanie przewlekłej choroby nerek potwierdzone przez eGFR wynoszące od 15 do 90 ml/min/1,73 m² oszacowane wg wzoru MDRD, stopień pogorszenia czynności nerek został uwzględniony jako czynnik stratyfikacyjny. Stosowanie ocenianej interwencji (empagliflozyna 10 mg) dopuszczano jedynie u pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90

ml/min/1,73 m². W związku z tym ekstrahowano dane i wyniki jedynie dla podgrupy pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m², dla porównania: empagliflozyna 10 mg vs grupa kontrolna (placebo).

Liczebność analizowanych grup wynosiła 98 osób w grupie interwencji oraz 95 osób w grupie kontrolnej. 60% chorych włączonych do badania stanowili mężczyźni, średnia wieku była równa 63,2 lata w grupie leczonej empagliflozyną i 62,6 lat w grupie placebo. Wszyscy pacjenci mieli zdiagnozowaną cukrzycę typu 2 i stosowali standardowe leczenie przeciwcukrzycowe. Ponadto, ponad 87% pacjentów przyjmowało leki hipotensyjne, najczęściej ACEi lub ARB (77%). Średnie wartości eGFR wynosiły 70,8 ml/min/1,73 m² w interwencji oraz 71,8 ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej.

Czas leczenia pacjentów w badaniu wynosił 52 tygodnie. Okres obserwacji obejmował dodatkowo 3-tygodniowy *follow-up* następujący po zakończeniu leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej względem wartości wyjściowej oceniana w 24 tygodniu badania. Do eksploracyjnych punktów końcowych należały: zmiany parametrów laboratoryjnych i klinicznych, odzwierciedlających m.in. czynność nerek oraz gospodarkę węglowodanową, oraz ocena bezpieczeństwa.

Badanie charakteryzowało się wysoką jakością – ocena narzędziem zalecanym przez *Cochrane Collaboration* wykazała niskie ryzyko błędu systematycznego w każdej z domen, badanie uzyskało także maksymalny wynik w skali Jadad (5/5).

Skuteczność kliniczna

Spadek eGFR względem wartości wyjściowej występujący podczas badania wynosił średnio 2,04 ml/min/1,73 m² w grupie EMPA oraz średnio 0,71 ml/min/1,73 m² w grupie placebo. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie: MD = -1,33 (95% CI: -4,10; 1,44). Zaobserwowany spadek przesączania kłębuszkowego w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną był odwracalny. Ostatni pomiar wykonany podczas 3-tygodniowego okresu *follow-up* następującego po zakończeniu leczenia wskazywał na powrót eGFR do wartości wyjściowej.

Wyjściowo zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej, u większości pacjentów stwierdzono normoalbuminurię, definiowaną jako **stosunek stężeń albuminy do kreatyniny w próbce moczu (uACR)** wynoszący < 30 mg/g. Wśród chorych, u których wyjściowo stwierdzono mikroalbuminurię, zmniejszenie utraty albumin do poziomu < 30 mg/g po zakończeniu badania odnotowano u 28% w grupie EMPA oraz 26% w grupie placebo. Wyjściowo makroalbuminurię stwierdzono u pojedynczych pacjentów w obu

grupach. Poprawę (brak albuminurii lub mikroalbuminuria w 52 tygodniu badania) stwierdzono u 6 pacjentów (67%) w grupie EMPA oraz u 1 chorego (17%) w grupie placebo.

Progresję albuminurii definiowaną jako zmianę kategorii albuminurii na wyższą odnotowano u 11% pacjentów w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną oraz u 13% pacjentów w grupie placebo, czyli do progresji dochodziło nieznacznie częściej w grupie kontrolnej. Wynik porównania grup nie był istotny statystycznie, RR = 0,86 (95% CI: 0,37; 1,96).

Wyjściowe wartości **stężenia kreatyniny** w surowicy zaobserwowane w obu grupach były podobne i wynosiły około 87 $\mu\text{mol/l}$ w grupie interwencji i 86 $\mu\text{mol/l}$ w grupie kontrolnej. Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy wynosił średnio 2,58 $\mu\text{mol/l}$ w grupie EMPA oraz średnio 0,95 $\mu\text{mol/l}$ w grupie placebo. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Ponadto odnotowano istotnie lepszą kontrolę glikemii, większy spadek masy ciała oraz lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego podczas stosowania ocenianej interwencji (empagliflozyną) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Bezpieczeństwo

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 88% pacjentów w grupie EMPA oraz u 87% pacjentów w grupie placebo. Dla większości analizowanych **ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych** (AEs ogółem, AEs związane z leczeniem, zakończenie leczenia z powodu AEs, ciężkie [*serious*] AEs) nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami. Jedynie **poważne (*severe*) AEs** raportowano istotnie rzadziej w grupie interwencji (6%) niż w grupie placebo (16%): RR = 0,39 (95%CI: 0,16; 0,96). W czasie obserwacji pacjentów w badaniu nie odnotowano żadnych zgonów.

Wystąpienie **hipoglikemii** wyróżnionej jako AESI odnotowano u 27% pacjentów w grupie interwencji oraz u 24% chorych w grupie kontrolnej. Hipoglikemia wymagająca zewnętrznej pomocy wystąpiła jedynie u 1 pacjenta leczonego empagliflozyną. Ponadto, do zdarzeń szczególnego zainteresowania należały: zakażenia dróg moczowych (15%), zakażenia narządów płciowych (7%), hipowolemia (1%) oraz złamanie kości (3%). Ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych wyróżnionych jako AESI było podobne w obu grupach.

Dla większości parametrów laboratoryjnych analizowanych w ramach oceny bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych zmian wartości w trakcie badania, a różnice pomiędzy grupami były nieistotne

statystycznie. Stwierdzono jedynie istotnie większy wzrost hematokrytu oraz spadek stężenia kwasu moczowego podczas stosowania empagliflozyny w porównaniu do placebo.

Badanie EMPRA

W przeglądzie systematycznym odnaleziono jednośrodkowe, eksploracyjne badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające empagliflozynę w dawce 10 mg stosowaną jako leczenie dodane do ACEi w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo). W badaniu analizowano skuteczność (zmiany istotnych parametrów laboratoryjnych i klinicznych) oraz bezpieczeństwo (częstość występowania AEs) ocenianej interwencji.

Do badania włączano pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zdefiniowaną na podstawie wartości eGFR w zakresie od 15 do 59 ml/min/1,73 m² oszacowanego wg wzoru MDRD. Warunkiem kwalifikacji była obecność albuminurii (całkowite wydalanie albumin z moczem >30 mg/24h w dobowej zbiorce moczu lub uACR >30 mg/g w próbce moczu). Chorych rekrutowano do dwóch kohort – pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 oraz bez cukrzycy typu 2.

Liczebność grup w kohorcie pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosiła 11 osób w grupie interwencji oraz 12 osób w grupie kontrolnej; w kohorcie pacjentów bez rozpoznania cukrzycy był to odpowiednio 11 vs 11 osób. Ogółem 69% chorych włączonych do badania stanowili mężczyźni, średnia wieku pacjentów wynosiła 64 lata. Wszyscy pacjenci stosowali ACEi (enalaparyl lub ramipryl), włączane zgodnie z protokołem w pierwszym etapie badania (2-tygodniowy okres *run-in*). Średnie wartości eGFR odnotowane u pacjentów z cukrzycą wynosiły 33 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej empagliflozyną oraz 37 ml/min/1,73 m² w grupie placebo, a u pacjentów bez cukrzycy typu 2 odpowiednio: 37 ml/min/1,73 m² oraz 29 ml/min/1,73 m². W kohorcie pacjentów z cukrzycą typu 2 mediana uACR wynosiła 1315 mg/g w grupie interwencji oraz 624 mg/g w grupie kontrolnej, a w kohorcie pacjentów bez cukrzycy: 868 mg/g oraz 118 mg/g.

Czas leczenia i obserwacji pacjentów w badaniu wynosił 12 tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana stężenia angiotensyny 1-7 w surowicy względem wartości wyjściowej oceniana po 12 tygodniach leczenia, jednak nie uwzględniono go w analizie własnej z powodu niespełnienia kryteriów włączenia. Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu należały zmiany parametrów nerkowych (eGFR, uACR, uPCR, stężenie

kreatyniny w surowicy), zmiany innych parametrów oceniających skuteczność empagliflozyny oraz ocena bezpieczeństwa.

Badanie EMPRA charakteryzowało się średnią jakością w ocenie przeprowadzonej z wykorzystaniem narzędzia zalecanego przez *Cochrane Collaboration* oraz wynikiem 3/5 w ocenie wykonanej za pomocą skali Jadad. Było to spowodowane brakiem szczegółowego opisu procesu randomizacji oraz zaślepienia i przeprowadzeniem analizy zgodnie z regułą *per-protocol*. Jednak proces randomizacji przeprowadzono prawidłowo, co potwierdzają w większości zbalansowane wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne pacjentów. Ponadto w przeprowadzonej analizie nie uwzględniono jedynie trzech pacjentów poddanych randomizacji, odsetki wykluczonych pacjentów były podobne w analizowanych grupach i żaden pacjent nie został utracony z obserwacji.

Skuteczność kliniczna

W kohorcie pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 odnotowano większy spadek **średniej wartości eGFR** w grupie interwencji (średnia zmiana: $-1,00 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) w porównaniu do grupy kontrolnej (średnia zmiana: $0,00 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Zaobserwowana różnica pomiędzy analizowanymi grupami była niewielka i nie osiągnęła istotności statystycznej, MD = $-1,00$ (95% CI: $-11,48; 9,48$). Podobne wyniki zaobserwowano w kohorcie pacjentów bez cukrzycy, średnia zmiana wynosiła $-2,00 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie leczonej empagliflozyną i $0,00 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w grupie kontrolnej, a różnica pomiędzy grupami była równa: MD = $-2,00$ (95% CI: $-12,53; 8,53$).

U pacjentów z cukrzycą typu 2 zaobserwowano zmniejszenie albuminurii, mierzonej jako **stosunek stężeń albuminy do kreatyniny (uACR)** w próbce moczu. Zmianę zaobserwowano zarówno w grupie interwencji (mediana uACR wynosiły: wyjściowo 1315 mg/g ; po 12 tyg.: 461 mg/g), jak i w grupie kontrolnej (mediana uACR: wyjściowo: 624 mg/g , po 12 tyg.: 217 mg/g). U pacjentów bez cukrzycy odnotowano istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami dotyczące wyjściowych wartości uACR. W czasie trwania badania nie odnotowano znacznych zmian albuminurii względem wartości wyjściowych (w grupie interwencji mediana uACR wynosiły: wyjściowo: 868 mg/g ; po 12 tyg.: 805 mg/g , w grupie kontrolnej były równe: wyjściowo: 118 mg/g , po 12 tyg.: 205 mg/g).

W ocenie utraty białka z moczem mierzonej jako **stosunek stężeń białka do kreatyniny (uPCR)** w próbce moczu stwierdzono podobne zmiany jak w przypadku albuminurii. U pacjentów z cukrzycą typu 2 odnotowano spadek ocenianego parametru w obu analizowanych grupach, zaobserwowana zmiana była większa w grupie leczonej empagliflozyną. U pacjentów bez cukrzycy różnica pomiędzy grupami

dotycząca wartości wyjściowych ocenianego parametru była istotna statystycznie, a podczas badania nie zaobserwowano istotnych zmian ocenianego parametru względem wartości wyjściowych.

Zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i u pacjentów bez cukrzycy odnotowane wyjściowo średnie stężenia kreatyniny przekraczały wartości prawidłowe i były podobne w obu analizowanych grupach (EMPA vs placebo). W obu kohortach zaobserwowano średni wzrost stężenia kreatyniny o 0,2 mg/dl w grupie interwencji oraz średni spadek o 0,1 mg/dl w grupie placebo. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie i wynosiły: MD = 0,30 (95% CI: -0,17; 0,77) u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz MD = 0,30 (95% CI: -0,26; 0,86) u pacjentów bez cukrzycy.

Ponadto odnotowano zwiększenie wydalania glukozy z moczem w grupach leczonych empagliflozyną, zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2 (mediana: 1000 mg/dl), jak i bez cukrzycy (mediana: 500 mg/dl). Dla innych ocenianych parametrów, istotne statystycznie różnice zaobserwowane w analizie aktywności reninowej osocza. W kohorcie pacjentów z cukrzycą typu 2 odnotowano znaczący wzrost ARO w grupie interwencji (wyjściowo: mediana 298 pmol/l, po 12 tyg.: mediana 577 pmol/l), który był istotnie większy niż w grupie kontrolnej. W kohorcie pacjentów bez cukrzycy różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Dwóch pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie z powodu AEs – spadek eGFR do wartości <15 ml/min/1,73 m². Ogółem ciężkie (*serious*) AEs odnotowano u 7 chorych. Zarówno u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, jak i bez cukrzycy nie odnotowano przypadków kwasicy ketonowej ani hipoglikemii podczas badania.

EMPA vs DAPA, jako terapie dodane do SoC – porównanie pośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących empagliflozynę (EMPA) w odniesieniu do dapagliflozyny (DAPA), wyznaczoną jako drugi z właściwych komparatorów. Zidentyfikowano dwa badania kliniczne z randomizacją, o zbliżonej metodyce, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego EMPA vs DAPA metodą Buchera, przez wspólny komparator – placebo: EMPA-KIDNEY (EMPA vs placebo, N = 6609) i DAPA-CKD (DAPA vs placebo, N = 4304).

Badania włączone do porównania pośredniego były próbami klinicznymi z randomizacją o zbliżonej, wysokiej wiarygodności. W obu próbach pacjenci z rozpoznaniem PChN przyjmowali standardowe leczenie

ACEi/ARB lub nie mogli stosować leczenia standardowego, a inhibitor SGLT2 w grupach ocenianych interwencji (empagliflozyna w dawce 10 mg dziennie, dapagliflozyna w dawce 10 mg dziennie) oraz placebo w grupach kontrolnych były stosowane jako terapie dodane do leczenia standardowego.

W obu badaniach uwzględniono chorych z rozpoznaniem PChN, z lub bez współistniejącej cukrzycy typu 2. Kryteria włączenia do badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD różniły się jednak pod względem zakresu dopuszczalnych wartości eGFR (szerszy zakres w badaniu EMPA-KIDNEY) i nasilenia albuminurii (pacjentów z eGFR <200 mg/g kwalifikowano wyłącznie do badania EMPA-KIDNEY). Ponadto do badania EMPA-KIDNEY nie włączano pacjentów z obecnymi wskazaniami do stosowania inhibitorów SGLT2 (w szczególności z cukrzycą typu 2 współistniejącą z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, przy eGFR >60 ml/min/1,73 m²), a w badaniu DAPA-CKD dopuszczano węższy zakres etiologii PChN. Różnice w kryteriach włączenia przełożyły się na heterogeniczność charakterystyk wyjściowych pacjentów i wyjściowego ryzyka zdarzeń w populacjach badań oceniających porównywane terapie SGLT2i. Populacja badania EMPA-KIDNEY charakteryzowała się niższą wyjściową średnią eGFR i dużo niższą medianą uACR, jak również mniejszym udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 (jak i cukrzycową chorobą nerek) i chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto harmonogram badania DAPA-CKD przewidywał większą częstotliwość wizyt kontrolnych, a przerwanie tego badania z powodu przewagi nad placebo nastąpiło nieco później niż w badaniu EMPA-KIDNEY (stąd mediana okresu obserwacji w badaniu EMPA-KIDNEY była krótsza: 2,0 vs 2,4 lata). Porównanie częstości zdarzeń w grupach kontrolnych obu badań wykazało, że ryzyko wyjściowe ocenianych zdarzeń było generalnie wyższe w badaniu DAPA-CKD, w szczególności w odniesieniu do incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonów, przy porównywalnym wyjściowym ryzyku zdarzeń nerkowych i hospitalizacji.

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono progresję choroby nerek lub zgon sercowo-naczyniowy, jednak wg zróżnicowanych definicji. W celu dopasowania punktów końcowych o najbardziej zbliżonych definicjach w przypadku obu badań wykorzystano, poza wynikami analiz głównych, wyniki zaplanowanych, jak i wykonanych *post-hoc*, analiz przeprowadzonych z wykorzystaniem alternatywnych definicji złożonych punktów końcowych. W porównaniu pośrednim uwzględniono punkty końcowe o tożsamyh definicjach w badaniach EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD, a jeżeli nie było to możliwe – o możliwie najbardziej zbliżonych definicjach.

Skuteczność kliniczna

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały, że w populacji chorych z PChN, przyjmujących standardowe leczenie ACEi/ARB lub niemogących przyjmować takiego leczenia, skuteczność empagliflozyny jest porównywalna do skuteczności dapagliflozyny w zakresie wszystkich ocenianych **punktów końcowych nerkowych i innych punktów końcowych z komponentem nerkowym**, tj. pozwala na uzyskanie zbliżonej redukcji ryzyka (różnice nieistotne statystycznie):

- **progresji choroby nerek**, zdefiniowanej jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwały spadek eGFR do wartości odpowiadających schyłkowej niewydolności nerek, trwały spadek eGFR o znaczny odsetek względem wartości wyjściowej (różne warianty definicji) lub zgon z przyczyn nerkowych – w każdym analizowanym wariantcie definicji, różniących się wymaganą wielkością redukcji eGFR: HR = 1,11 (95% CI: 0,89; 1,38); HR = ██████████; HR = ██████████; odpowiednio dla definicji uwzględniających trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 57\%$;
- **schyłkowej niewydolności nerek**, zdefiniowanej jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki (definicja zastosowana w badaniu EMPA-KIDNEY): HR = 1,02 (95% CI: 0,69; 1,50);
- **schyłkowej niewydolności nerek wg rozszerzonej definicji** (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek): HR = ██████████;
- **trwałego spadku eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek** (do < 10 lub < 15 ml/min./1,73 m²): HR = 1,03 (95% CI: 0,72; 1,48);
- **zgonu z przyczyn nerkowych**: RR = 3,03 (95% CI: 0,37; 24,79) – przy bardzo małych liczbach zdarzeń w obu badaniach (4 vs 4 dla EMPA oraz 2 vs 6 dla DAPA);
- **progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (definicja progresji choroby nerek ze składową trwałą utratą eGFR o $\geq 50\%$): HR = ██████████.

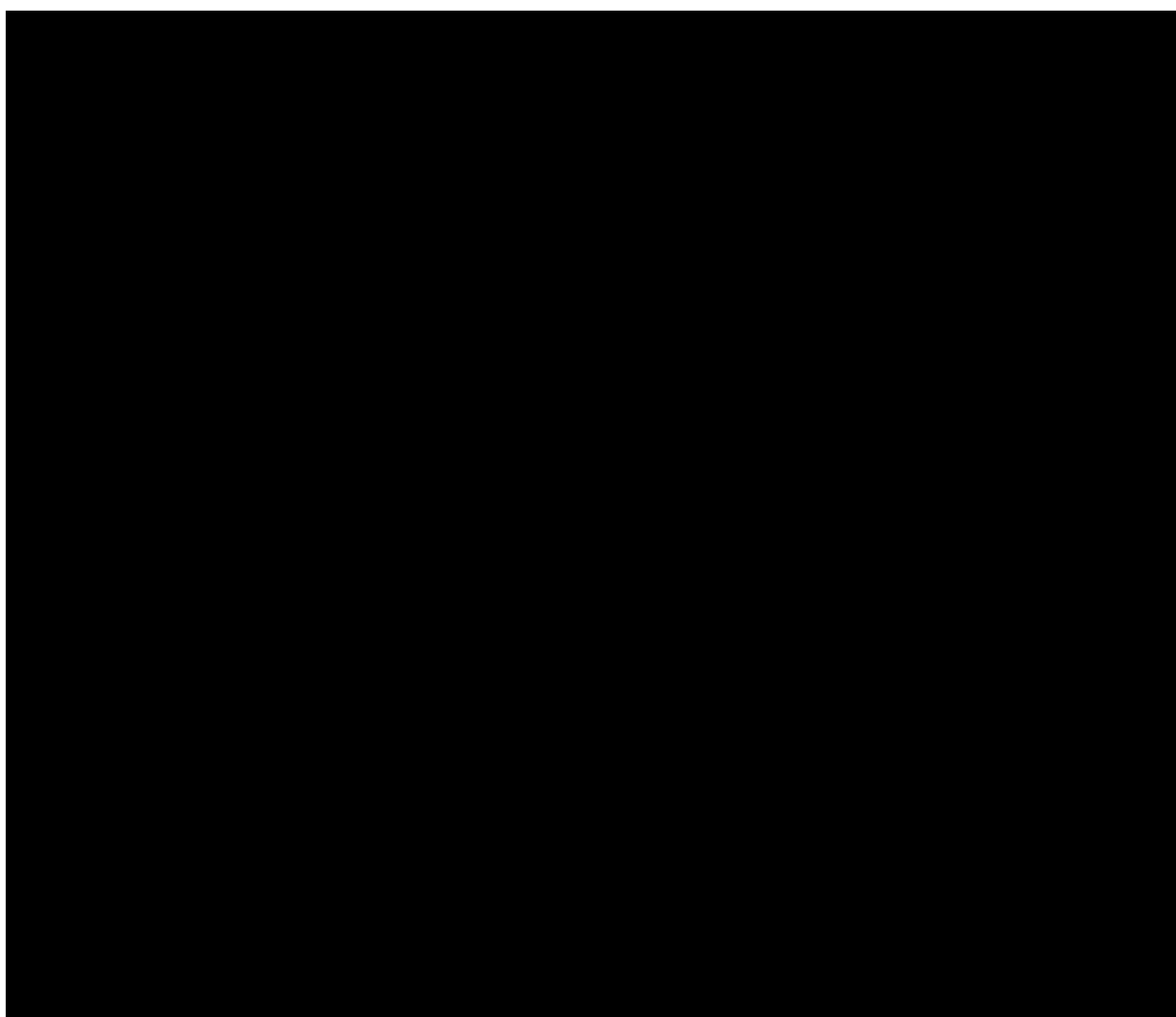
Ponadto przyjmowanie empagliflozyny, jak i dapagliflozyny prowadziło do zbliżonego **spowolnienia spadku eGFR**, w porównaniu z efektem placebo, w analizowanych okresach obserwacji (*total slope*): MD = -0,18 ml/min./1,73 m² (95% CI: -0,56; 0,20).

W porównaniu pośrednim wykazano także porównywalną skuteczność empagliflozyny i dapagliflozyny w redukcji ryzyka **hospitalizacji**, w tym:

- pierwszej i kolejnej hospitalizacji, bez względu na jej przyczynę: HR = 1,10 (95% CI: 0,95; 1,28);
- pierwszej hospitalizacji, bez względu na jej przyczynę: HR = ██████████.

Wyniki porównania pośredniego EMPA vs DAPA w zakresie dychotomicznych punktów końcowych o zbliżonym wyjściowym ryzyku zdarzenia w badaniach pierwotnych zaprezentowano także poniżej, na wykresie typu *forest plot*.

Wykres 32. Wyniki porównania pośredniego – punkty końcowe skuteczności o zbliżonym wyjściowym ryzyku zdarzenia w badaniach pierwotnych (punkty końcowe nerkowe i inne ze składową nerkową, hospitalizacje); EMPA vs DAPA.



* w przypadku punktu końcowego „zgon z przyczyn nerkowych” wykres prezentuje wartość RR (95% CI)

W porównaniu efektu leczenia empagliflozyną do wpływu terapii dapagliflozyną na punkty końcowe sercowo-naczyniowe, w porównaniu pośrednim, pomimo wyjściowo wyższego ryzyka tych zdarzeń w populacji badania DAPA-CKD, powodującego ryzyko wystąpienia wypaczenia wyników porównania

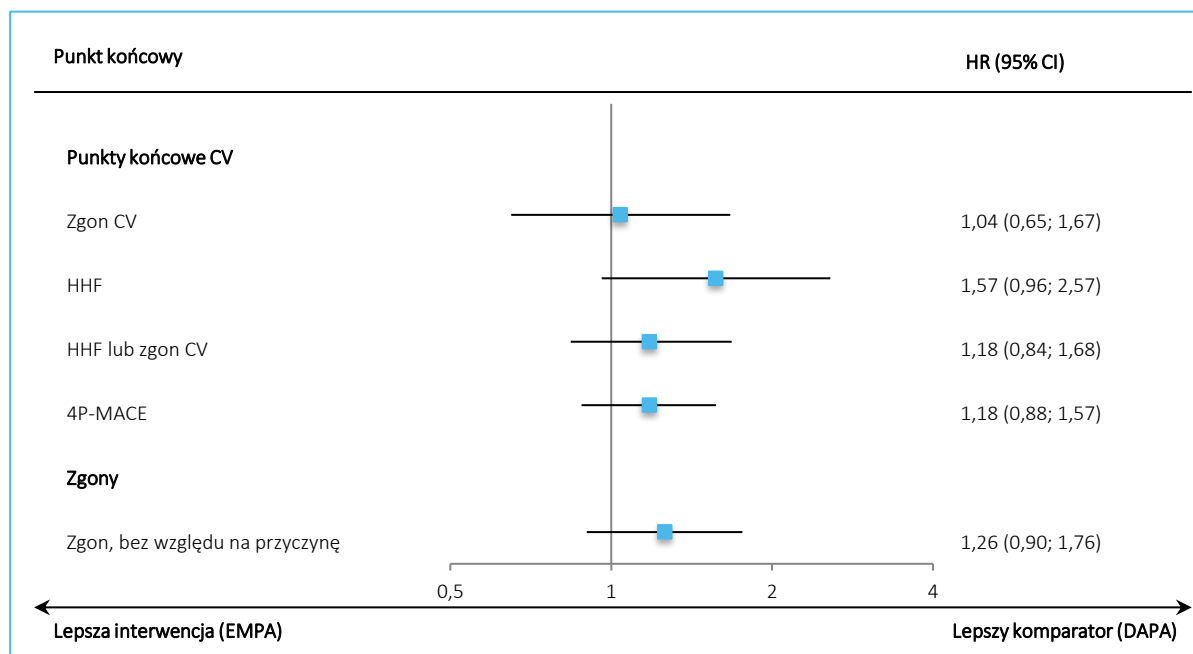
pośredniego (ang. *bias*) na korzyść dapagliflozyny, żadna z analizowanych różnic nie była istotna statystycznie. Pomiedzy leczonymi empagliflozyną i dapagliflozyną nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku:

- **zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych:** HR = 1,04 (95% CI: 0,65; 1,67);
- **hospitalizacji z powodu niewydolności serca:** HR = 1,57 (95% CI: 0,96; 2,57);
- **zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca:** HR = 1,18 (95% CI: 0,84; 1,68);
- **poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 4P-MACE** (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca): HR = 1,18 (95% CI: 0,88; 1,57).

Ponadto, pomimo heterogeniczności populacji włączonych do badań pod względem wyjściowej **śmier-telności** (ryzyko wypaczenia wyników na korzyść dapagliflozyny), w porównaniu pośrednim nie wystąpiła istotna statystycznie różnica pomiędzy empagliflozyną a dapagliflozyną w ryzyku **zgonu, bez względu na przyczynę:** HR = 1,26 (95% CI: 0,90; 1,76).

Wyniki porównania pośredniego EMPA vs DAPA w zakresie dychotomicznych punktów końcowych o wyższym wyjściowym ryzyku zdarzenia w populacji badania DAPA-CKD zaprezentowano także poniżej, na wykresie typu *forest plot*.

Wykres 33. Wyniki porównania pośredniego – punkty końcowe skuteczności o wyższym wyjściowym ryzyku zdarzenia w badaniu DAPA-CKD (punkty końcowe sercowo-naczyniowe i zgony); EMPA vs DAPA.



Bezpieczeństwo

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim dodanie empagliflozyny do leczenia standardowego, zamiast dapagliflozyny, nie zwiększało w sposób istotny ryzyka żadnego z analizowanych punktów końcowych bezpieczeństwa.

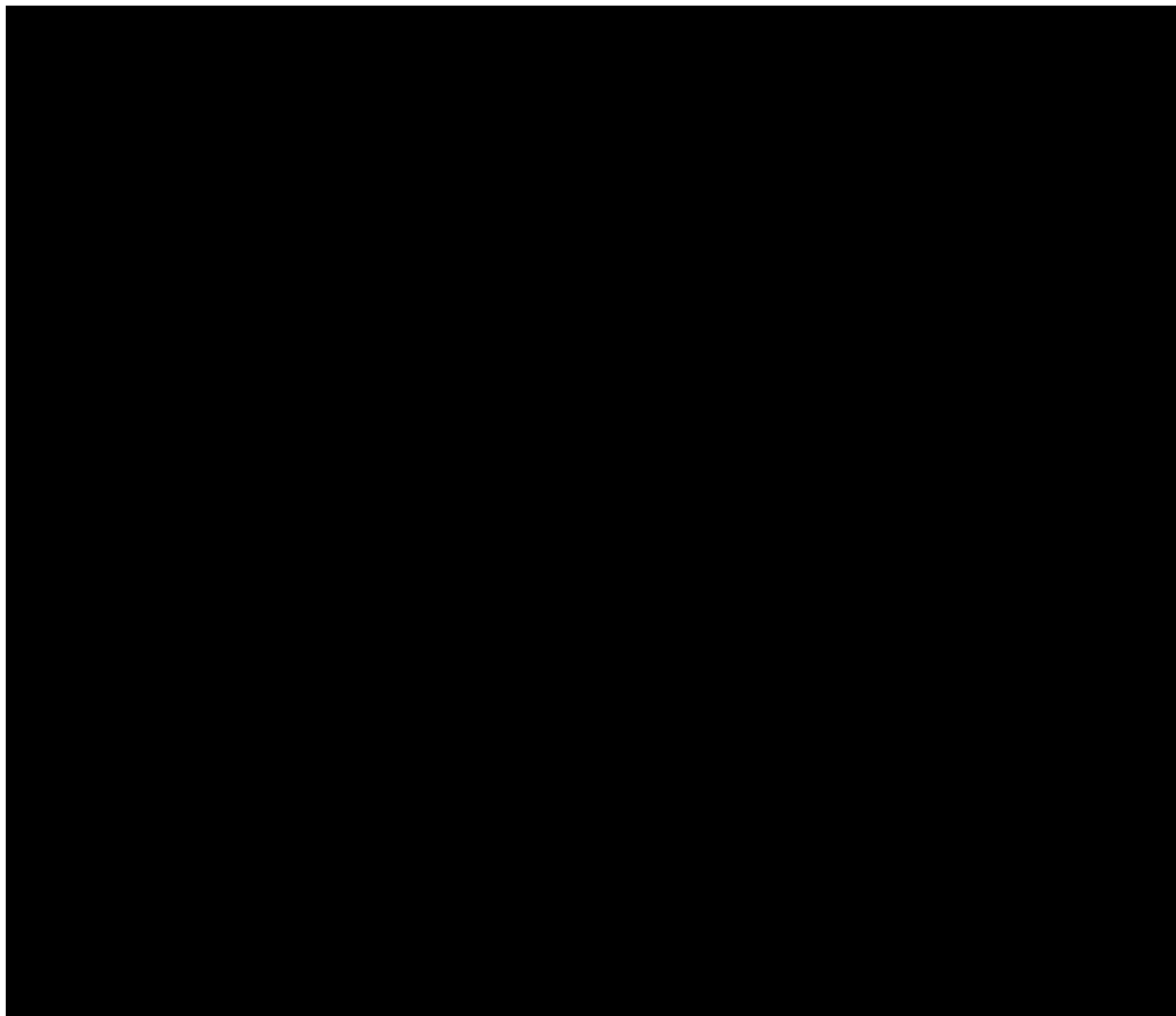
Porównywane terapie związane były ze zbliżonym ryzykiem **ciężkich zdarzeń niepożądanych** ogółem (RR = 1,08 [95% CI: 0,97; 1,20]; RD = 0,02 [95% CI: -0,02; 0,06]), jak również każdego z **ciężkich zdarzeń wytypowanych w badaniach pierwotnych jako potencjalnie związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2** – zakażenia dróg moczowych (RR = 0,72 [95% CI: 0,33; 1,56]; RD = 0,00 [95% CI: -0,01; 0,01]), zakażenia genitalnego (RR = 0,33 [95% CI: 0,00; 23,47]; RD = 0,000 [95% CI: -0,002; 0,001]), hiperkaliemii (RR = 1,68 [95% CI: 0,61; 4,62]; RD = -0,01 [95% CI: -0,02; 0,00]), ostrego uszkodzenia nerek (RR = 1,05 [95% CI: 0,65; 1,70]; RD = 0,00 [95% CI: -0,01; 0,01]) i odwodnienia (RR = 2,91 [95% CI: 0,68; 12,5]; RD = 0,004 [95% CI: -0,002; 0,009]).

Terapie porównywanymi inhibitorami SGLT2 nie różniły się także w sposób istotny pod względem ryzyka występowania **pozostałych zdarzeń, analizowanych w kontekście potencjalnego związku ze stosowaniem leków z tej grupy** – cukrzycowej kwasicy ketonowej (RR = 25,00 [95% CI: 0,62; 1014,88]; RD = 0,002 [95% CI: 0,000; 0,004]), amputacji w obrębie kończyny dolnej (RR = 1,63 [95% CI: 0,78; 3,42]; RD = 0,005 [95% CI: -0,004; 0,013]), złamania (RR = 0,88 [95% CI: 0,59; 1,30]; RD = -0,01 [95% CI: -0,02; 0,00]), poważnej hipoglikemii (RR = 2,00 [95% CI: 0,97; 4,11]; RD = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,02]) ani [REDACTED]

Ponadto w porównaniu pośrednim przyjmowanie empagliflozyny i dapagliflozyny związane było ze zbliżonym ryzykiem **przerwania leczenia** – ogółem (RR = 0,98 [95% CI: 0,82; 1,17]; RD = -0,01 [95% CI: -0,04; 0,02]), jak i z powodu zdarzenia niepożądanego (RR = 1,04 [95% CI: 0,73; 1,48]; RD = 0,00 [95% CI: -0,02; 0,02]) lub innej przyczyny (RR = 1,00 [95% CI: 0,79; 1,27]; RD = -0,02 [95% CI: -0,04; 0,00]).

Wyniki porównania pośredniego EMPA vs DAPA w zakresie punktów końcowych bezpieczeństwa zaprezentowano także poniżej, na wykresie typu *forest plot*.

Wykres 34. Wyniki porównania pośredniego – punkty końcowe bezpieczeństwa; EMPA vs DAPA.



Uzupełniające dane dla pacjentów z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań klinicznych z randomizacją oceniających wpływ leczenia empagliflozyną na istotne klinicznie punkty końcowe w populacji pacjentów w pełni zgodnej z populacją wnioskowaną. Populacja badania EMPA-KIDNEY nie obejmowała pacjentów z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g. Populacje mniejszych RCT przeprowadzonych u chorych z PChN – badań EMPA-REG RENAL (w podgrupie, w której oceniono empagliflozynę w dawce 10 mg) i EMPRA – również tylko częściowo pokrywały się z populacją wnioskowaną, nie obejmowały też w całości podgrupy nieujętej w RCT EMPA-KIDNEY ani nie oceniały wpływu terapii na zdarzenia istotne klinicznie. W związku z opisanym ograniczeniem analizę kliniczną uzupełniono o dodatkowe dane,

zidentyfikowane w dużych RCT z długookresową obserwacją, umożliwiającą ocenę wpływu terapii na ryzyko zdarzeń klinicznych, przeprowadzonych w szerszych populacjach chorych, w których pacjenci z PChN mogli stanowić podgrupy: [REDACTED]

[REDACTED] oraz wyniki uzyskane w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g) wyodrębnionej z populacji programu klinicznego EMPEROR (wyjściowe populacje z niewydolnością serca, odpowiednio ze zmniejszoną i zachowaną frakcją wyrzutową w badaniach EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved). Wszystkie wymienione badania z randomizacją były już przedmiotem weryfikacji AOTMiT w toku oceny poprzednich wniosków o refundację produktu leczniczego Jardiance.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

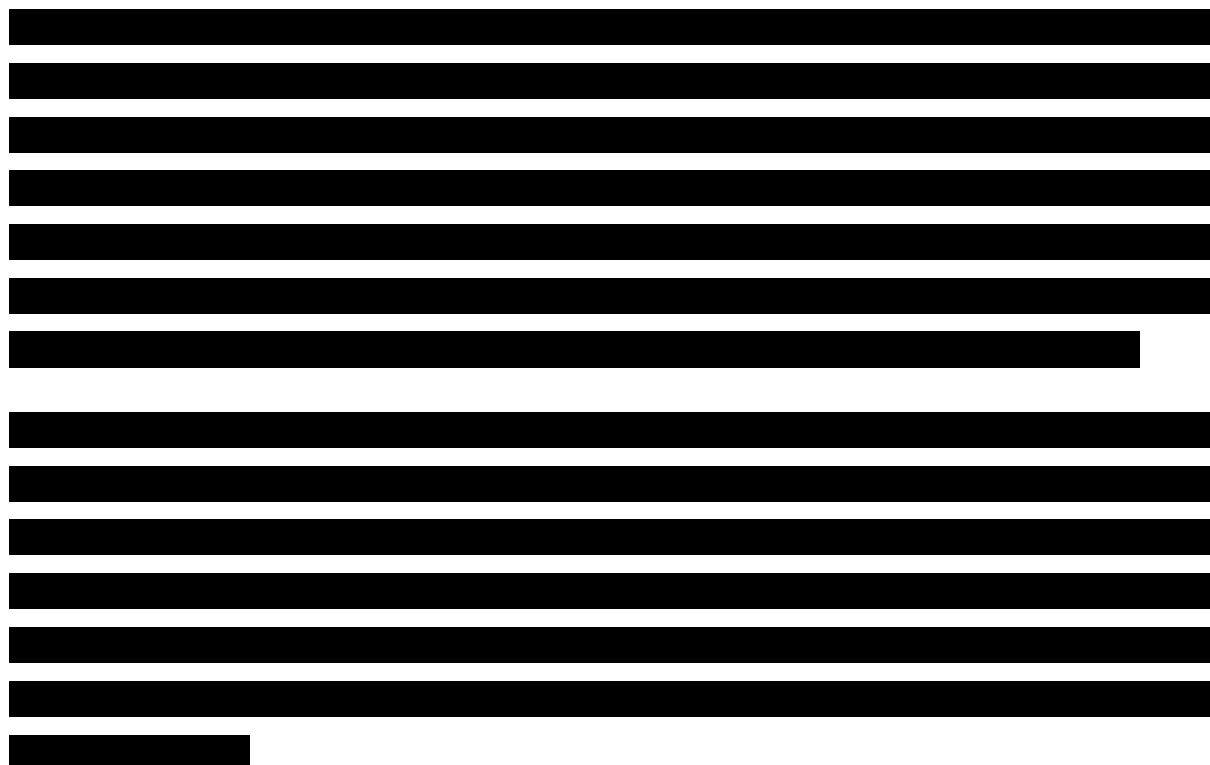
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Podgrupa z programu badań w populacji z niewydolnością serca (program kliniczny EMPEROR)

Dane dotyczące podgrupy pacjentów zbliżonej do poszukiwanej subpopulacji chorych z PChN oraz wartością eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g w programie badań klinicznych EMPEROR, przeprowadzonym w celu rejestracji terapii empagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca zidentyfikowano w publikacji przedstawiającej wyniki oceny efektywności klinicznej tej terapii w podziale na podgrupy wg kategorii ryzyka KDIGO: *Butler 2023*. Poszukiwanej podgrupie w największym stopniu odpowiadali pacjenci z wyjściowo umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN: z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g. Uwzględnieni w tej podgrupie pacjenci z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR w zakresie 30-200 mg/g, jak również chorzy z eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g nie byli kwalifikowani do badania EMPA-KIDNEY.

Populację programu EMPEROR stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą, objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV), z LVEF $\leq 40\%$ w badaniu EMPEROR-Reduced lub LVEF $>40\%$ w badaniu EMPEROR-Preseved, z podwyższonym stężeniem NT-proBNP. Do obu badań włączano pacjentów z wyjściową wartością eGFR (wg wzoru CKD-EPI) <20 ml/min/1,73 m², nie poddawanych dializoterapii, nie określono natomiast żadnych kryteriów włączenia lub wykluczenia odnoszących się do wyjściowego nasilenia albuminurii.

Pacjenci kontynuowali stosowane wyjściowo, stabilne, optymalne leczenie standardowe niewydolności serca i chorób współistniejących, zgodne z najnowszymi lokalnymi zaleceniami. Analizę *Butler 2023* przeprowadzono w łącznej populacji badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (N = 9714 na 9718 poddanych randomizacji). Pacjentów przydzielono do grup empagliflozyny 10 mg i placebo. Mediana okresu obserwacji wyniosła 16 miesięcy i 26 miesięcy, odpowiednio w badaniach EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved.

Podgrupa chorych z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO liczyła 2822 pacjentów, z czego 1440 chorych było leczonych empagliflozyną, a 1382 otrzymywało placebo. Mediana wartości eGFR w tej podgrupie wynosiła wyjściowo 60,5 ml/min/1,73 m², a mediana uACR – 30,1 mg/g. Około 2/3 pacjentów w podgrupie cierpiało na niewydolność serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną LVEF (LVEF >40%), a u 47,6% rozpoznano cukrzycę. Wyjściowo lek z grupy ACEi, ARB lub ARNI przyjmowało 85% pacjentów, a >80% chorych leki moczopędne i beta-blokery. W publikacji *Butler 2023* nie podano informacji o zbalansowaniu wyjściowych charakterystyk w grupach EMPA i kontrolnej, ale w obu badaniach pierwotnych charakterystyki w wyjściowych populacjach ITT były właściwie zrównoważone.

W analizowanej podgrupie pacjentów dodanie empagliflozyny do terapii standardowej związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem, o 52% względem placebo, ryzyka **progresji choroby nerek**, zdefiniowanej jako trwały spadek eGFR o $\geq 50\%$, schyłkowa niewydolność nerek (przewlekła dializoterapia lub przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR do < 15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub trwały spadek eGFR do < 10 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) lub zgon z przyczyn nerkowych: HR = 0,48 (95% CI: 0,24; 0,97). Istotnej statystycznie redukcji w grupie EMPA uległo także ryzyko **hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (o 37%; HR = 0,63 [95% CI: 0,52; 0,76]); **hospitalizacji z powodu niewydolności serca** (pierwszej i kolejnej oraz pierwszej, odpowiednio o 30% i 41%; HR = 0,70 [95% CI: 0,54; 0,90] i 0,59 [95% CI: 0,47; 0,74]) oraz **zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych** (o 30%; HR = 0,70 [95% CI: 0,54; 0,91]). Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnego wpływu ocenianej terapii na ryzyko **zgonu, bez względu na przyczynę**: HR = 0,88 (95% CI: 0,72; 1,09).

Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność wyników w ocenie **średniorocznej zmiany eGFR** autorzy cytowanej pracy przeprowadzili analizy dla tego punktu końcowego wyłącznie w odrębnych, wyjściowych populacjach badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved (bez metaanalizy). Także w subpopulacji pacjentów z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO różnice pomiędzy grupami EMPA i placebo były większe w badaniu EMPEROR-Reduced (pacjenci z LVEF $\leq 40\%$), niż w badaniu

EMPEROR-Preserved (pacjenci z LVEF >40%). Niemniej w obu populacjach pacjentów różnica w średniorocznym spadku eGFR analizowanym jako *unconfounded slope* (cały okres obserwacji – leczenie i okres bez leczenia po odstawieniu leku, z uwzględnieniem kowariantów) i *chronic slope* (okres leczenia bez uwzględnienia 4 początkowych tygodni) na korzyść empagliflozyny, była istotna zarówno statystycznie, jak i klinicznie (>0,5–1,0 ml/min/1,73 m²): MD równe, odpowiednio, 2,68 (95% CI: 0,91; 4,45) i 2,01 (95% CI: 0,85; 3,18) ml/min/1,73 m²/rok w podgrupie badania EMPEROR-Reduced oraz 0,94 (95% CI: 0,31; 1,56) oraz 1,55 (95% CI: 1,00; 2,09) ml/min/1,73 m²/rok w podgrupie badania EMPEROR-Preserved. Różnice analizowane w całym okresie leczenia (*total slope*) były mniejsze i nie spełniły kryterium istotności statystycznej.

W pracy *Butler 2023* podano także częstość występowania wybranych kategorii i zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem podgrup wg kategorii ryzyka KDIGO. Podobnie jak w całej populacji programu EMPEROR, w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO ryzyko **zdarzeń niepożądanych ogółem** oraz **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** było zbliżone wśród leczonych empagliflozyną i przyjmujących placebo. Przyjmowanie empagliflozyny było natomiast związane z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia **ciężkich zdarzeń niepożądanych**: 42,8% vs 48,2%; RR = 0,89 (95% CI: 0,82; 0,96); RD = -0,05 (95% CI: -0,09; -0,02); NNT = 19 (95% CI: 12; 60). U pacjentów leczonych empagliflozyną nie obserwowano zwiększonego, w porównaniu z placebo, ryzyka ostrej niewydolności nerek, złamania kości ani potwierdzonej hipoglikemii (RR <1 lub bliskie jedności, nieistotne statystycznie). W odniesieniu do **zdarzeń niepożądanych wytypowanych do oceny ze względu na potencjalny związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2**, w grupie EMPA wystąpiło natomiast zwiększone ryzyko wystąpienia nadmiernej utraty płynów (12,1% vs 9,5%; RR = 1,27 [95% CI: 1,03; 1,58]; NNH = 39 [95% CI: 21; 329]) i zakażeń genitalnych (2,2% vs 1,2%; RR = 1,86 [95% CI: 1,02; 3,38]; NNH = 101 [95% CI: 52; 1826]). Ponadto w analizowanej subpopulacji ryzyko zakażenia dróg moczowych było w grupie EMPA, w porównaniu do placebo było wyższe tylko liczbowo (7,6% vs 6,2%; RR = 1,23 [95% CI: 0,93; 1,61]), niemniej autorzy pracy źródłowej odnotowali istotne zwiększenie szansy tego zdarzenia niepożądanego w całej analizowanej populacji – w związku z możliwym ograniczeniem mocy statystycznej wykrycia różnicy, ryzyko zakażenia dróg moczowych należy uznać za podwyższone także w analizowanej podgrupie.

13 Dyskusja

Przewlekłą chorobę nerek (PChN) definiuje się wg *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) jako utrzymujące się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowości budowy lub czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m², albuminuria, nieprawidłowości osadu moczu, zaburzenia czynności cewek nerkowych, nieprawidłowości strukturalne w badaniach obrazowych, nieprawidłowości histopatologiczne, stan po przeszczepieniu nerek), mające znaczenie dla zdrowia. PChN jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki będących wynikiem chorób podstawowych (np. cukrzyca), natomiast zmniejszanie się GFR jest najczęściej skutkiem zmniejszenia liczby czynnych nefronów w następstwie stwardnienia kłębuszków, zaniku cewek nerkowych i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek. Obraz kliniczny PChN zależy od stopnia jej zaawansowania oraz choroby podstawowej, przez co obejmuje szerokie spektrum objawów. W miarę postępu PChN i zmniejszania GFR gromadzą się we krwi tzw. toksyny mocznicowe, zmniejsza się wytwarzanie erytropoetyny przez nerki co prowadzi do niedokrwistości oraz 1 α -hydroksylacja witaminy D co jest jedną z przyczyn hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc. Nerki tracą też zdolność utrzymania homeostazy środowiska wewnętrznego: prawidłowej wolemii, składu elektrolitowego i pH krwi (stopniowo narasta kwasica nieoddechowa). PChN wywołuje układowy stan zapalny i stres oksydacyjny, które przyczyniają się do rozwoju i nasilenia wielu zaburzeń narządowych. Wraz z dalszym postępowaniem choroby u pacjentów zachodzi konieczność dializoterapii i przeszczepienia nerki (*APD Jardiance 2023*).

Układy krążenia, nerkowy i metaboliczny są wzajemnie powiązane i można wskazać wiele czynników ryzyka oraz mechanizmów powstawania nieprawidłowości, które dotyczą wszystkich tych układów. Zaburzenia czynności jednego układu mogą przyspieszyć wystąpienie objawów ze strony innych układów, co wpływa na rozwój wzajemnie powiązanych chorób, np. cukrzyca typu 2, chorób układu krążenia, niewydolności serca i choroby nerek, a to z kolei zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Analogicznie poprawa stanu zdrowia w zakresie jednego układu może prowadzić do pozytywnych wyników w zakresie wszystkich pozostałych. Przewlekła choroba nerek, będąca jedną ze składowych chorób sercowo-nerkowo-metabolicznych to znaczący problem dla zdrowia publicznego, będący przyczyną poważnego obciążenia klinicznego i ekonomicznego. Prognozy wskazują, że zapadalność na PChN systematycznie rośnie, do czego mogą przyczyniać się zwiększone rozpowszechnienie chorób podstawowych leżących u jej podłoża (np. cukrzyca) czy starzenie się społeczeństwa. W dłuższej perspektywie, wraz z postępowaniem choroby pacjenci obarczeni są coraz wyższym ryzykiem hospitalizacji, konieczności dializoterapii i przeszczepienia nerki oraz zgonu. Choroba ta wpływa też istotnie na ich jakość życia, a objawy stopniowo upośledzają funkcjonowanie pacjentów (*APD Jardiance 2023*).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w spowalnianiu progresji PChN są stosowane głównie ARB, inhibitory ACE, inhibitory SGLT-2, agoniści GLP-1 oraz statyny (jeśli istnieją wskazania kliniczne). Należy przy tym zauważyć, że wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że leczenie inhibitorami SGLT-2 należy rozpocząć już na wczesnym etapie choroby, u pacjentów z $ACR \geq 25$ mg/mmol (*UKKA 2021*), a więc przed rozwinięciem „makroalbuminurii”. Przeciwnie do tych zaleceń, jedyny finansowany dla polskich chorych na PChN inhibitor SGLT-2 – dapagliflozyna, objęty jest refundacją w populacji dorosłych pacjentów z $eGFR < 60$ ml/min/1,73m², albuminurią ≥ 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Jak wskazują eksperci kliniczni wymóg refundacyjny albuminurii ≥ 200 mg/g dla dapagliflozyny jest „pułapem umownym i sztucznym” (*Naumnik 2023*). Zgodnie z wynikami badań największe ryzyko wystąpienia progresji PChN, w tym zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek oraz ostrego uszkodzenia nerek występuje u chorych z $eGFR < 60$ ml/min i $ACR \geq 30$ mg/g, co jest równoznaczne z zapisem „albuminuria lub białkomocz” (*Krajewska 2023*). Celem potwierdzenia albuminurii/białkomoczu wytyczne *KDIGO 2012* zalecają przeprowadzenie oceny ilościowej albo półilościowej z wykorzystaniem testu paskowego, jednak jak zauważają eksperci kliniczni w chwili obecnej brak jest możliwości wykonywania rutynowo w POZ badania albuminurii i innych badań oceniających ilościowo białkomocz i albuminurię (*Dębska-Ślizień 2023, Krajewska 2023*), co utrudnia identyfikację chorych z białkomoczem/albuminurią (w pomiarze ilościowym) i poważnie ogranicza możliwości zgodnego z zakresem wskazania refundacyjnego rozpoczęcia leczenia refundowaną flozyną (*Krajewska 2023*), a w konsekwencji doprowadza do odroczenia lub zaniechania rozpoczęcia efektywnego leczenia nefroprotektoryjnego (*Adamczak 2023*). Sytuacja ta powoduje, że bez dostępu do leczenia inhibitorem SGLT-2 pozostaje wciąż wielu chorych (*APD Jardiance 2023*).

Zgodnie z zakresem rejestracyjnym produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek (przy czym, ze względu na ograniczone doświadczenie, nie zaleca się rozpoczęcia leczenia empagliflozyną u pacjentów z $eGFR < 20$ ml/min/1,73 m²; *ChPL Jardiance 2023*). Proponowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Jardiance stanowi doprecyzowanie wskazania rejestracyjnego i jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej i opiniami ekspertów, odpowiadając z jednej strony na niezaspokojone potrzeby zdrowotne (dostęp do skutecznego leczenia, wpływającego na zmniejszenie ryzyka istotnych zdarzeń klinicznych, jak zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe oraz zgony, bez odraczania w czasie możliwości wdrożenia tych terapii do momentu wystąpienia znacznej albuminurii/białkomoczu oraz znaczącego spadku filtracji kłębuszkowej), a jednocześnie sygnalizowane przez polskich praktyków klinicznych problemy z ilościowym oznaczaniem

albuminurii/białkomoczu (*APD Jardiance 2023*). Jak wskazują opublikowane opinie polskich ekspertów klinicznych, warunkiem rzeczywistego udostępnienia inhibitorów SGLT2 u pacjentów z PChN jest dopuszczenie możliwości stosowania tych leków na podstawie dodatniego wyniku jakościowego/półilościowego oznaczenia białkomoczu testem paskowym, zgodnie z zaleceniami KDIGO (*Adamczak 2023, Hryszko 2023, Krajewska 2023, Naumnik 2023*).

W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe (ponad 200 ośrodków w różnych krajach) i duże liczebnie (ponad 6600 chorych) wiarygodne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupą placebo, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, stosujących leczenie standardowe (ACEi lub ARB, o ile nie były nietolerowane lub niewskazane), w którym możliwe było dokonanie wiarygodnej oceny wpływu stosowanego leczenia na zdarzenia istotne klinicznie – próbę EMPA-KIDNEY.

W badaniu EMPA-KIDNEY wykazano, że przyjmowanie empagliflozyny, jako terapii dodanej do leczenia standardowego, pozwala w sposób istotny statystycznie i klinicznie zredukować ryzyko progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – o 28%, ryzyko progresji choroby nerek – o 29%, ryzyko schyłkowej niewydolności nerek (zdefiniowanej jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki) – o 33%. Korzystny wpływ wnioskowanego leczenia empagliflozyną na redukcję ryzyka zdarzeń nerkowych, jak również złożonych punktów końcowych z udziałem komponentu nerkowego został przetestowany i potwierdzony w analizach punktów końcowych o zróżnicowanych definicjach, zarówno z udziałem wyłącznie „twardych” zdarzeń, jak dializoterapia czy przeszczep nerki, jak też poprzez uznane, stosowane w praktyce klinicznej wyniki pomiarów laboratoryjnych – m. in. duże, trwałe spadki wartości eGFR względem wartości wyjściowej lub do bardzo niskich wartości (<10 ml/min/1,73 m²). Leczenie empagliflozyną pozwalało także na spowolnienie (po przejściowym, początkowym spadku) tempa ubytku wartości eGFR, [REDACTED].

W badaniu EMPA-KIDNEY leczenie empagliflozyną związane było ponadto z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka pierwszej i kolejnych hospitalizacji, bez względu na ich przyczynę (o 14% względem placebo), odnotowano także istotną redukcję ryzyka ciężkich zaburzeń naczyniowych, a także ciężkich zdarzeń prowadzących do wykonania procedur medycznych lub chirurgicznych. W połączeniu z wykazanim, korzystnym wpływem wnioskowanego leczenia na ograniczenie/opóźnienie konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego dane te pozwalają oczekiwać przełożenia korzyści klinicznych ze stosowania empagliflozyny w docelowej populacji na obniżenie kosztów opieki zdrowotnej nad

pacjentami z PChN – w szczególności u pacjentów obecnie niekwalifikujących się do refundacji terapii inhibitorem SGLT2.

Korzyści z dodania empagliflozyny do standardowego leczenia PChN w populacji badania EMPA-KIDNEY były widoczne w zróżnicowanych podgrupach pacjentów – redukcja progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) została uzyskana u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy, u chorych obciążonych chorobą sercowo-naczyniową – i bez tego rozpoznania, niezależnie od wieku, płci, masy ciała, regionu [REDACTED]. Redukcja ryzyka zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego wystąpiła także niezależnie od wyjściowej wartości eGFR (<30, ≥30 do <45 i ≥45 ml/min/1,73 m²). Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej wartości wskaźnika uACR, na podstawie danych opublikowanych, wskazywała natomiast na możliwość uzyskiwania większej korzyści z leczenia empagliflozyną wśród chorych z bardziej nasiloną albuminurią (największa korzyść u chorych z uACR >300 mg/g, mniejsza – przy uACR w zakresie 30–300 mg/g), przy czym u chorych z uACR <30 mg/g liczba ocenianych zdarzeń w analizowanym okresie obserwacji była bardzo niewielka. Na nefroprotekcynny wpływ stosowania empagliflozyny także u pacjentów z mniejszym wyjściowym nasileniem albuminurii wskazuje natomiast widoczne w każdej z analizowanych podgrup, także u chorych z uACR <30 mg/g, spowolnienie, w porównaniu z grupą kontrolną, tempa spadku wartości eGFR (które w przypadku krzywej *long-term slope*, nieuwzględniającej początkowego, odwracalnego spadku eGFR obserwowanego u chorych rozpoczynających leczenie inhibitorami SGLT2i, było także w każdej z podgrup wg uACR istotne klinicznie). Zgodnie z przeprowadzoną na zlecenie *National Kidney Foundation*, we współpracy z Europejską Agencją Leków (EMA) i Amerykańską Agencją ds. Leków i Żywności (FDA), oceną wartości zastępczych punktów końcowych, zmniejszenie średniorocznej zmiany eGFR (ang. *slope*) o 0,5–1,0 ml/min/1,73 m² związane jest z redukcją ryzyka zdarzeń klinicznych o ok. 30% (wartość HR rzędu 0,7), a związek pomiędzy tym zastępczym punktem końcowym a ryzykiem zdarzeń klinicznych jest silny i spójny pomiędzy kohortami i badaniami („*strong and consistent across cohorts and trials*”; *Levey 2020*, s. 84; patrz również: *APD Jardiance 2023*). Ponadto, w celu pogłębienia wiedzy na temat efektywności ocenianej terapii w zależności od kluczowych czynników ryzyka progresji choroby nerek, tj. wielkości ubytku eGFR i nasilenia albuminurii, w analizie klinicznej przedstawiono dodatkowe dane dla podgrup wyodrębnionych wg wyjściowych wartości eGFR i uACR, pochodzące z udostępnionego przez Zleceniodawcę raportu końcowego z badania. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dostępne dowody naukowe wskazują zatem na zasadność rozpoczęcia leczenia nefroprotektoryjnego empagliflozyną u chorych z PChN jeszcze przed wystąpieniem umiarkowanego lub znacznego zwiększenia albuminurii – zarówno ze względów klinicznych (spowolnienie ubytku eGFR [REDACTED]), jak i ekonomicznych (ograniczenie hospitalizacji, ograniczenie/opóźnienie ryzyka rozpoczęcia wysoce kosztownego leczenia nerkozastępczego).

Ocena bezpieczeństwa wnioskowanej terapii empagliflozyną, przeprowadzona w badaniu EMPA-KIDNEY, potwierdziła opisany na podstawie wcześniejszych, licznych badań przeprowadzonych w dużych populacjach pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą układu sercowo-naczyniowego (EMPA-REG OUTCOME) oraz niewydolnością serca (EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved), dobry profil bezpieczeństwa empagliflozyny (por. wcześniejsze oceny AOTMiT: *AOTMiT ZLC 029/2017*, *AOTMiT ZLC 160/2021*, *AOTMiT ZLC 146/2022*) – potwierdzony korzystnymi decyzjami refundacyjnymi w wymienionych wskazaniach. W populacji chorych z PChN nie odnotowano zwiększonej względem placebo częstości zdarzeń predefiniowanych jako wymagające specjalnego monitorowania (w tym ciężkiego ostrego uszkodzenia nerek, ciężkich zakażeń dróg moczowych lub genitalnych, złamań, ciężkiego odwodnienia, uszkodzenia wątroby, objawowego odwodnienia ani poważnej hiperglikemii). Kwasica ketonowa wystąpiła u 6 na 3304 chorych leczonych empagliflozyną, z czego 5 przypadków dotyczyło pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem cukrzycy. Ponadto u chorych leczonych empagliflozyną stwierdzono nieznaczne, lecz istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także zmniejszone ryzyko przerwania leczenia. Zgodnie z oczekiwaniami u pacjentów leczonych empagliflozyną obserwowano w początkowym okresie leczenia, typowy dla klasy flozyn ostry spadek wartości eGFR, który nie był związany ze zwiększeniem ryzyka zdarzeń klinicznych. W całym okresie obserwacji średnioroczny ubytek eGFR był istotnie mniejszy w grupie leczonej empagliflozyną niż u pacjentów przyjmujących placebo,

a ten korzystny efekt był wysoce spójny w podgrupach – występował bez względu na wyjściową wartość eGFR i nasilenie albuminurii. Także ocena zmian w subiektywnie ocenianej przez pacjentów jakości życia

W ramach prezentowanej analizy klinicznej przeprowadzono także porównanie z drugim właściwym komparatorem dla wnioskowanej terapii – z dapagliflozyną, również należącą do grupy inhibitorów SGLT2, aktualnie refundowaną w podgrupie pacjentów z PChN, z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i uACR ≥200 mg/g (z rekomendowanym przez Prezesa AOTMiT poszerzeniem tej populacji o chorych z uACR ≥30 lub równoważnym białkomoczem; *REK AOTMiT Forxiga 2023*). Nie zidentyfikowano żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego empagliflozynę z dapagliflozyną u chorych z PChN. Dostępne dane pozwoliły na przeprowadzenie pośredniego porównania tych terapii metodą Buchera, przez wspólny komparator placebo, w populacjach ITT badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD. Przeprowadzone analizy nie wykazały istotnych statycznie różnic w żadnym z ocenianych punktów końcowych skuteczności ani bezpieczeństwa. Wyniki takie uzyskano przy dużych liczebnościach prób włączonych badań pierwotnych (N = 6609 i 4304, odpowiednio w badaniach EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD) i odpowiednio długich okresach obserwacji (mediana 2,0 i 2,4 roku, badania w schematach *event-driven*, oba przerwane w momencie wykazania przewagi nad grupami kontrolnymi). Stwierdzonego braku istotności statystycznej różnic pomiędzy empagliflozyną a dapagliflozyną nie można zatem przypisać, w przypadku większości ocenianych zdarzeń, niewystarczającej mocy statystycznej porównań. Z uwagi na liczne źródła heterogeniczności w porównaniu pośrednim zidentyfikowano ryzyko wypaczenia (ang. *bias*) wyników na niekorzyść empagliflozyny – spowodowane przede wszystkim większym wyjściowym ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów w populacji badania DAPA-CKD (patrz: Ograniczenia). Pomimo wspomnianych czynników zakłócających, faworyzujących w porównaniu pośrednim dapagliflozynę, oszacowane współczynniki względnej efektywności empagliflozyny w porównaniu pośrednim wskazywały na brak istotnych statycznie różnic, a ich wartości były w większości bliskie jedności, zarówno w przypadku mniej podatnych na opisane zakłócenia punktów końcowych nerkowych i hospitalizacji, jak i obserwowanych z wyższą częstością podstawową w badaniu DAPA-CKD zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów. Uzyskane wyniki wskazują zatem, z dużym prawdopodobieństwem, na porównywalną skuteczność empagliflozyny i dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu. Wniosek o zbliżonej skuteczności empagliflozyny i dapagliflozyny jest spójny z dotychczasową praktyką traktowania inhibitorów SGLT2 jako leków wykazujących efekt klasy i braku różnicowania zaleceń stosowania

poszczególnych produktów leczniczych z tej grupy (z wyjątkiem różnic narzucanych warunkami dopuszczenia do obrotu) przez towarzystwa naukowe, zarówno we wcześniej zarejestrowanych wskazaniach, jak i w leczeniu PChN (por. podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych w analizie problemu decyzyjnego; *APD Jardiance 2023*).

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań klinicznych z randomizacją oceniających wpływ leczenia empagliflozyną na istotne klinicznie punkty końcowe w populacji pacjentów w pełni zgodnej z populacją wnioskowaną. Populacja badania EMPA-KIDNEY nie obejmowała pacjentów z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g. Populacje mniejszych RCT przeprowadzonych u chorych z PChN – badań EMPA-REG RENAL (w podgrupie, w której oceniono empagliflozynę w dawce 10 mg) i EMPRA – również tylko częściowo pokrywały się z populacją wnioskowaną, nie obejmowały też w całości podgrupy nieujętej w RCT EMPA-KIDNEY ani nie oceniały wpływu terapii na zdarzenia istotne klinicznie. W związku z opisanym ograniczeniem analizę kliniczną uzupełniono o dodatkowe dane, zidentyfikowane w dużych RCT z długookresową obserwacją, umożliwiającą ocenę wpływu terapii na ryzyko zdarzeń klinicznych, przeprowadzonych w szerszych populacjach chorych, w których pacjenci z PChN mogli stanowić podgrupy: [REDACTED]

[REDACTED] oraz wyniki uzyskane w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m² i uACR <30 mg/g) wyodrębnionej z populacji programu klinicznego EMPEROR (wyjściowe populacje z niewydolnością serca, odpowiednio ze zmniejszoną i zachowaną frakcją wyrzutową w badaniach EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved). Wszystkie wymienione badania z randomizacją były już przedmiotem weryfikacji AOTMiT w toku oceny poprzednich wniosków o refundację produktu leczniczego Jardiance. Wyniki uzyskane we wspomnianych podgrupach wskazują, że także u chorych, którzy nie kwalifikowali się do badania EMPA-KIDNEY z uwagi zbyt małe nasilenie albuminurii przy nieznacznym ubytku eGFR zastosowanie empagliflozyny 10 mg jako terapii dodanej do standardowego leczenia pozwala na uzyskanie istotnych korzyści w postaci redukcji ryzyka zdarzeń klinicznych. [REDACTED]

W podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² i uACR < 30 mg/g ze współistniejącą niewydolnością serca (program kliniczny EMPEROR) dodanie empagliflozyny do leczenia standardowego związane było z istotną redukcją zarówno ryzyka ocenianych punktów końcowych opartych wyłącznie na zdarzeniach sercowo-naczyniowych, jak i progresji choroby nerek – złożonego punktu końcowego uwzględniającego wyłącznie zdarzenia nerkowe, w tym rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego, duży, trwały ubytek eGFR oraz zgon z przyczyn nerkowych; obserwowano także, analizowaną odrębnie w populacjach badań EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved, istotną redukcję spadku wartości eGFR. O ile korzyści odnoszące się do zdarzeń sercowo-naczyniowych w podgrupie badań EMPEROR można przypisywać współistnieniu u wszystkich analizowanych pacjentów niewydolności serca, stanowiącej zarejestrowane wskazanie produktu Jardiance, o tyle znacząca redukcja ryzyka progresji choroby nerek i spowolnienie spadku eGFR wspiera wniosek o korzyściach wynikających z silnego wpływu nefroprotekcynowej wnioskowanej terapii w całej wnioskowanej populacji chorych z PChN, także u pacjentów, w przypadku których nieznacznie do umiarkowanego ubytkowi eGFR towarzyszy jeszcze nieznacznie lub umiarkowanie zwiększona albuminuria.

Prezentowane wnioski o efektywności klinicznej empagliflozyny we wnioskowanej populacji pacjentów z PChN i eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem są spójne z pozytywną rekomendacją Prezesa AOT-MiT dla poszerzenia wskazań refundacyjnych innego inhibitora SGLT2 – dapagliflozyny (produkt leczniczy Forxiga). W maju br. Prezes AOTMiT zarekomendował objęcie refundacją nieuwzględnionej w obecnym wskazaniu refundacyjnym produktu leczniczego Forxiga pacjentów z albuminurią < 200 mg/g (uACR 30-200 mg/g i eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) – pomimo nieuwzględnienia takiej grupy pacjentów w badaniu rejestracyjnym leku Forxiga we wskazaniu leczenia PChN, jak również braku innych dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności dla skuteczności dapagliflozyny u chorych z uACR < 200 mg/g (*REK AOT-MiT Forxiga 2023, AWA Forxiga 2023*). Wyniki uzyskane w badaniu EMPA-KIDNEY, obejmującym szerszą, w porównaniu z próbą DAPA-CKD, populację pacjentów z PChN, jak również omówione wyżej wyniki w dużych liczebnie podgrupach badań [redacted], EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved, stanowią mocne potwierdzenie zasadności refundacji terapii inhibitorem SGLT2 u chorych z PChN, w szerokim zakresie ubytku eGFR, a w przypadku eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² – z albuminurią od ≥ 30 mg/g

lub równoważnym białkomoczem. Zasadność szerokiego stosowania inhibitorów SGLT2 u chorych z PChN, nieograniczonego do pacjentów ze znacznie nasiloną albuminurią, jest spójne także z zatwierdzonymi przez Europejską Agencję Leków szerokimi wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu PChN produktów leczniczych Jardiance i Forxiga (*ChPL Jardiance 2023, ChPL Forxiga 2023*).

14 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Odnaleziono 3 pierwotne badania kliniczne z randomizacją, oceniające wnioskowaną terapię empagliflozyną z głównym komparatorem, tj. wyłącznym, standardowym leczeniem opartym na ACEi/ARB, bez udziału inhibitora SGLT2i (EMPA-KIDNEY, EMPA-REG RENAL, EMPRA) [SoC]. Z uwagi na istotne różnice pomiędzy odnalezionymi badaniami nie było jednak możliwe przeprowadzenie ilościowej metaanalizy wyników dla zwiększenia mocy statystycznej analiz. Niemniej uznane za najważniejszy dowód naukowy badanie EMPA-KIDNEY stanowiło dużą (N = 6609), wielośrodkową próbę z podwójnym zaślepieniem i okresem obserwacji odpowiednim do oceny istotnych klinicznie punktów końcowych. Badanie to stanowi wystarczającą, adekwatną podstawę wnioskowania o efektach empagliflozyny w porównaniu z SoC.
- Nie odnaleziono żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego wnioskowaną terapię empagliflozyną z drugim komparatorem – dapagliflozyną, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie to obciążone jest następującymi ograniczeniami:
 - Włączone do porównania pośredniego badania EMPA-KIDNEY (EMPA vs placebo) i DAPA-CKD (DAPA vs placebo) wykazywały znaczącą heterogeniczność pod względem kryteriów włączenia do badania i charakterystyk wyjściowych pacjentów, w szczególności w odniesieniu do przeciętnych wartości wyjściowych eGFR i nasilenia albuminurii, zakresu dopuszczalnych etiologii PChN, a także udziału pacjentów z wyjściowo obecną cukrzycą i chorobą sercowo-naczyniową. Tylko z badania EMPA-KIDNEY wykluczono pacjentów ze współistniejącą cukrzycą i chorobą sercowo-naczyniową z eGFR >60 ml/min/1,73 m² – z uwagi na już wykazane, zarejestrowane i powszechnie zaakceptowane wskazanie do stosowania inhibitorów SGLT2, w tym empagliflozyny, w tej grupie chorych, o szczególnie wysokim ryzyku występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Opisana heterogeniczność była spójna z wynikiem oceny wyjściowego ryzyka zdarzeń klinicznych, przeprowadzonej na podstawie porównania częstości poszczególnych kategorii zdarzeń w grupach kontrolnych badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD. Ocena ta wykazała generalnie wyższe wyjściowe ryzyko zdarzeń w populacji badania DAPA-CKD, w szczególności w odniesieniu do punktów końcowych sercowo-

naczyniowych oraz zgonów, przy porównywalnym wyjściowym ryzyku zdarzeń nerkowych i hospitalizacji. Pomimo stwierdzonej heterogeniczności podjęto decyzję o przeprowadzeniu porównania pośredniego – z uwagi na konieczność przeprowadzenia porównania z refundowanym komparatorem (dapagliflozyną) oraz w związku z brakiem innych badań pierwotnych, umożliwiających przeprowadzenie bardziej wiarygodnej oceny. Przy tym większe wyjściowe ryzyko zdarzeń w populacji badania DAPA-CKD zwiększa moc statystyczną wykrycia istotnego efektu dapagliflozyny względem placebo w tym badaniu (w porównaniu z mocą wykrycia efektu empagliflozyny w badaniu EMPA-KIDNEY), potencjalne wypaczenie wyników porównania pośredniego ma zatem charakter konserwatywny, tj. działa na niekorzyść empagliflozyny. Ponadto ocena częstości zdarzeń w grupach kontrolnych wskazuje na mniejsze ryzyko zakłócenia wyników w zakresie punktów końcowych nerkowych lub ze składowymi nerkowymi oraz hospitalizacji (większe ryzyko *bias* dotyczy zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów).

- Harmonogram badania DAPA-CKD przewidywał większą częstotliwość wizyt kontrolnych, w porównaniu z badaniem EMPA-KIDNEY – w którym przebieg obserwacji został zaprojektowany w sposób mający odzwierciedlać częstotliwość wizyt w rzeczywistej praktyce klinicznej. Ponadto oba badania zostały przerwane przed wystąpieniem wyjściowo planowanej liczby zdarzeń z powodu wykazanej przewagi nad placebo w analizach śródkresowych; przerwanie to w badaniu EMPA-KIDNEY nastąpiło nieco wcześniej niż w badaniu DAPA-CKD, stąd różnice w medianach okresu obserwacji: 2,0 vs 2,4 lata. Wymienione różnice w częstotliwości wizyt i czasie obserwacji mogły także (poza heterogenicznością populacji) przyczynić się do zwiększonej detekcji zdarzeń w badaniu DAPA-CKD i spowodować potencjalne wypaczenie wyników porównania pośredniego na korzyść dapagliflozyny – potencjalne wypaczenie działa jednak w kierunku konserwatywnym, tj. faworyzuje komparator (dapagliflozynę).
- Pomimo tożsamyh celów terapii w populacjach badań EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD, definicje ocenianych punktów końcowych, w tym pierwszorzędnym punktów końcowych, nie były jednakowe. Różnice występowały przede wszystkim w definicjach niektórych składowych złożonych nerkowych punktów końcowych, a także w definicji złożonych punktów końcowych ze składową nerkową (w zakresie komponentu nerkowego). Progresję choroby nerek w badaniu EMPA-KIDNEY zdefiniowano jako czas do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: schyłkowej niewydolności nerek (zdefiniowanej jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczepienie

- nerki), trwałego spadku eGFR do <10 ml/min/1,73 m², trwałego spadku eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości wyjściowych lub zgonu z przyczyn nerkowych. W raporcie końcowym z badania dostępne były ponadto warianty przytoczonej definicji, z innymi punktami odcięcia dla składowej spadku eGFR względem wartości wyjściowej – o $\geq 50\%$ i o $\geq 57\%$ (odpowiednik podwojenia stężenia kreatyniny). W publikacjach z badania DAPA-CKD zidentyfikowano punkty końcowe o zbliżonych definicjach, różniące się jedną składową: trwałego spadku eGFR do <15 (zamiast <10) ml/min/1,73 m². Obie wartości znajdują się w zakresie odpowiadającym schyłkowej niewydolności nerek (kategoria G5 wg KDIGO: eGFR <15 ml/min/1,73 m²), niemniej przyjęcie w badaniu EMPA-KIDNEY kryterium trudniejszego do spełnienia mogło spowodować zmniejszoną, w porównaniu z badaniem DAPA-CKD, częstość zdarzeń w ocenie punktów końcowych zawierających omawiany komponent, tj. progresji choroby nerek, schyłkowej niewydolności nerek wg rozszerzonej definicji, trwałego spadku eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek oraz złożonego punktu końcowego „progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych”. Z uwagi na trudniejszą detekcję ocenianych zdarzeń w badaniu EMPA-KIDNEY opisane ograniczenie w porównaniu pośrednim działa w kierunku konserwatywnym, tj. na niekorzyść ocenianej terapii empagliflozyną.
- o Niespójność definicji punktów końcowych stanowi także ograniczenie przeprowadzonej w porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa. Porównanie pośrednie z wykorzystaniem wyników dla zdarzeń niepożądanych zdefiniowanych w sposób zbliżony, lecz nie tożsamy, wykonano w ocenie ciężkich zakażeń genitalnych (w badaniu DAPA-CKD: „ciężkie bakteryjne zakażenie dróg moczowo-płciowych”), cukrzycowej kwasicy ketonowej (w badaniu DAPA-CKD: „ustalona lub prawdopodobna cukrzycowa kwasica ketonowa”), amputacji w obrębie kończyny dolnej (w badaniu DAPA-CKD: „amputacja”) i poważnej hipoglikemii („severe” i „major”, odpowiednio w badaniach EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD). Na różnice w raportowaniu zdarzeń niepożądanych (zarówno zdarzeń o niespójnych, jak i identycznych definicjach) mogą wskazywać także różnice częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych widoczne pomiędzy grupami kontrolnymi analizowanych badań pierwotnych. Niemniej w obu badaniach, zarówno w grupach kontrolnych, jak i leczonych inhibitorami SGLT2, zdarzenia niepożądane wytypowane do oceny z uwagi na potencjalny związek ze stosowaniem leków tej klasy, odnotowano u nielicznych pacjentów.

- W celu uzyskania możliwie najlepszego dopasowania definicji punktów końcowych ocenianych w badaniach EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD w porównaniu pośrednim wykorzystywano, poza wynikami głównych analiz, wyniki dla wariantowych definicji punktów końcowych, dostępnych z analiz *post-hoc* (niektóre warianty definicji progresji choroby nerek, schyłkowa niewydolność nerek wg definicji zastosowanej w badaniu EMPA-KIDNEY, 4P-MACE i hospitalizacja z badania DAPA-CKD) lub z niepublikowanego raportu końcowego z badania EMPA-KIDNEY ([REDACTED]). Wiarygodność tego typu danych jest niższa, w porównaniu do opublikowanych analiz wyłącznie predefiniowanych punktów końcowych, niemniej, w związku ze znacznymi rozbieżnościami w dostępności predefiniowanych i opublikowanych wyników dla punktów końcowych o spójnych definicjach, wykluczenie analiz *post-hoc* i źródeł niepublikowanych spowodowałoby istotne ograniczenie puli wyników możliwych do oceny w porównaniu pośrednim, w szczególności zdarzeń nerkowych – najistotniejszych z punktu widzenia celów terapii w docelowej populacji pacjentów.
- W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego obserwowano bardzo małe (<0,5% każdej z grup) częstości zgonów z przyczyn nerkowych, a w ocenie bezpieczeństwa – ciężkich zakażeń genitalnych i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Precyzja oszacowań względnego ryzyka występowania tych zdarzeń, zarówno w bezpośrednich porównaniach względem leczenia standardowego, jak i w porównaniu pośrednim empagliflozyny z dapagliflozyną, jest w znacznym stopniu ograniczona.
- Pośrednie porównanie ryzyka wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej może być dodatkowo (poza różnicami w definicjach pomiędzy badaniami) zakłócone obecnością wyłącznie w populacji badania EMPA-KIDNEY pacjentów z cukrzycą typu 1, bardziej narażonych na wystąpienie tego zdarzenia w trakcie leczenia inhibitorami SGLT2 od pacjentów z cukrzycą typu 2 (obecna ChPL Jardiance nie dopuszcza stosowania empagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1 z uwagi na zwiększone ryzyko wspomnianego zdarzenia; *ChPL Jardiance 2023*). Niemniej w obu badaniach włączonych do porównania pośredniego i bez względu na grupę (interwencja/kontrola) zdarzenia cukrzycowej kwasicy ketonowej obserwowano bardzo rzadko (5 przypadków wśród chorych leczonych empagliflozyną; 0,2%).

- Ograniczenie wiarygodności zewnętrznej przeprowadzonego porównania pośredniego stanowi niepełna spójność pomiędzy populacją, w której wnioskowana terapia empagliflozyną może częściowo zastąpić obecnie refundowane leczenie dapagliflozyną, a populacją przeprowadzonej analizy. We wskazaniu leczenia PChN dapagliflozyna jest obecnie refundowana u chorych z wartością eGFR <60 ml/min/1,73 m² i albuminurią (uACR) ≥ 200 mg/g. W przypadku żadnego z badań pierwotnych wyniki dla tak zdefiniowanej podgrupy nie były dostępne (dane dla podgrupy z eGFR <60 ml/min/1,73 m² z badania DAPA-CKD zostały przedstawione przez podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Forxiga w analizie klinicznej, na potrzeby procesu wnioskowania o refundację, wyłącznie jako dane poufne [AOTMiT ZLC 181/2021]). Przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe także w przewidywanej, poszerzonej populacji refundacyjnej dapagliflozyny (z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i albuminurią lub białkomoczem – pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT; REK AOTMiT Forxiga 2023) – do badania DAPA-CKD nie kwalifikowano pacjentów z uACR <200 mg/g, w związku z czym dowody naukowe dla dapagliflozyny, które mogłyby zostać włączone do porównania pośredniego z empagliflozyną, w tak zdefiniowanej populacji (dla podgrupy z uACR w zakresie od 30 do <200 mg/g lub równoważnym białkomoczem, z lub bez współistniejącej cukrzycy) nie są obecnie dostępne.
- Populacja żadnego ze zidentyfikowanych badań klinicznych oceniających empagliflozynę, w tym kluczowego badania EMPA-KIDNEY, nie odpowiadała w pełni kryteriom włączenia wnioskowanemu dla produktu leczniczego Jardiance w PChN – co stanowi ograniczenie wiarygodności zewnętrznej przeprowadzonej analizy. Kryteria włączenia do badania EMPA-KIDNEY były jednak bardzo zbliżone do kryteriów wnioskowanego wskazania. Podgrupa pacjentów spełniających kryteria wnioskowanego wskazania niereprezentowana w badaniu EMPA-KIDNEY, tj. chorzy z eGFR w zakresie od 45 do poniżej 90 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminurią (uACR od 30 do <200 mg/g), charakteryzuje się umiarkowanie zwiększonym lub dużym ryzykiem progresji choroby nerek wg KDIGO. Inne podgrupy o tak określonym ryzyku progresji były częściowo kwalifikowane do badania, omawiana subpopulacja nie stanowi zatem podgrupy o rokowaniu znacząco odmiennym od chorych uwzględnionych w badaniu EMPA-KIDNEY. Opisane, nieznaczące poszerzenie wnioskowanej populacji poza populację badania wynika z ograniczeń możliwości ilościowego oznaczania albuminurii w rzeczywistej praktyce klinicznej, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Jak wskazują opublikowane opinie polskich ekspertów klinicznych, warunkiem rzeczywistego udostępnienia inhibitorów SGLT2 u pacjentów z PChN jest dopuszczenie

możliwości stosowania tych leków na podstawie dodatniego wyniku jakościowego oznaczenia białkomoczu testem paskowym, zgodnie z zaleceniami KDIGO. Ponadto w analizie klinicznej uwzględniono dodatkowe dane z podgrup dużych badań klinicznych o szerszej populacji (EMPA-REG OUTCOME i programu klinicznego EMPEROR) dostarczające mocnych dowodów wspierających wnioski o korzyściach wynikających z silnego wpływu nefroprotektynnego wnioskowanej terapii w całej wnioskowanej populacji chorych z PChN, także u pacjentów, w przypadku których nieznacznemu do umiarkowanego ubytkowi eGFR towarzyszy jeszcze nieznacznie lub umiarkowanie zwiększona albuminuria.

Ograniczenia odnalezionych badań

Ograniczenia badania EMPA-KIDNEY:

- Liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych, jaka wystąpiła w badaniu, była niższa od oczekiwanej (wg informacji podanej w publikacji *Herrington 2023*), co spowodowało zmniejszenie mocy statystycznej w ocenie różnic pomiędzy grupami w zakresie drugo- i trzeciorzędowych punktów końcowych obejmujących zdarzenia sercowo-naczyniowe. Niemniej obserwowany w badaniu kierunek różnic był spójny z wynikami metaanalizy dużych badań z randomizacją, oceniającej wpływ inhibitorów SGLT2 na wyniki nerkowe u chorych na cukrzycę (*NDPHRSG 2022*), w której wykazano, w przypadku dodania do standardu leczenia leku z tej grupy, redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 14% względem placebo (w badaniu EMPA-KIDNEY: o 16%) oraz redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 23% (w badaniu EMPA-KIDNEY: o 16%).
- Badanie, z uwagi na wysoką skuteczność wykazaną w analizie śródkresowej, zostało przerwane wcześniej, co mogło spowodować zmniejszenie mocy oceny niektórych punktów końcowych (drugo- i trzeciorzędowych, eksploracyjnych), a także ocenę wyniku pierwszorzędowego w podgrupach z mniej zaawansowaną chorobą nerek (np. z uACR <30 mg/g) – z uwagi na zbyt niską liczbę zdarzeń. Dane z pogłębionej analizy podgrup, przeprowadzonej z wykorzystaniem wyników jeszcze nieopublikowanych, wskazują jednak, że w podgrupach z mniej nasiloną albuminurią, w tym u chorych z normoalbuminurią (uACR <30 mg/g), oceniane leczenie empagliflozyną także związane jest z istotnymi klinicznie korzyściami: [REDACTED] [REDACTED] spowolnieniem ubytku eGFR i [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Wyniki oceny jakości życia były dostępne wyłącznie w postaci danych niepublikowanych, niemniej Zleceniodawca analizy udostępnił pełen raport z badania klinicznego, dzięki czemu możliwa jest pełna weryfikacja wyekstrahowanych danych pierwotnych.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Raportowanie niektórych punktów końcowych w publikacji *Herrington 2023* było inne niż w protokole: w analizie bezpieczeństwa zaplanowano m.in. ocenę zmian masy ciała i ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych, jednak w publikacji podano średnie wartości „końcowe” (zamiast zmian). Wspomniane ograniczenia nie dotyczyły jednak kluczowych wyników (w tym pierwszorzędowego punktu końcowego), które były analizowane i raportowane zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej, wobec czego nie wpływają na wnioski z analizy klinicznej.
 - Ograniczeniami zewnętrznej wiarygodności RCT EMPA-KIDNEY, w odniesieniu do planowanego stosowania leku w polskiej populacji pacjentów, zgodnie z przedmiotowym wnioskiem o refundację, są:
 - o niewłączanie do badania pacjentów z wartością eGFR w zakresie od 45 do poniżej 90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g (spełniających kryteria wnioskowanego wskazania) – populacja badania obejmowała innych chorych z umiarkowanie zwiększonym lub dużym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO, ponadto w analizie klinicznej

przedstawiono inne dowody naukowe dotyczące efektywności empagliflozyny w tej podgrupie pacjentów;

- o niższy odsetek pacjentów rasy białej, niż w oczekiwany polskiej populacji chorych (60% próby) – [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia badania EMPA-REG RENAL:

- Interwencję ocenianą w badaniu stanowiły dwie dawki empagliflozyny: 25 mg stosowane raz dziennie oraz 10 mg raz dziennie. W niniejszej analizie klinicznej ocenie podlega jedynie empagliflozyna stosowana raz dziennie w dawce 10 mg. W badaniu jej stosowanie dopuszczano jedynie u pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m². W związku z tym dla przeprowadzonej analizy istotna jest tylko podgrupa populacji ogólnej badania – pacjenci z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² leczeni empagliflozyną w dawce 10 mg porównywani z odpowiednią grupą kontrolną (pacjenci z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² otrzymujący placebo).
- Liczebność analizowanych podgrup pacjentów była niewielka i wynosiła 98 pacjentów w grupie interwencji (empagliflozyną 10 mg) oraz 95 pacjentów w grupie kontrolnej (placebo).
- W badaniu przewlekłą chorobę nerek klasyfikowano jedynie na podstawie wartości eGFR, co nie jest zgodne z wytycznymi KDIGO zalecającymi uwzględnienie w klasyfikowaniu PChN nie tylko wartości eGFR, ale także stopnia albuminurii
- W badaniu nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak zgony, progresja choroby nerek lub wystąpienie powikłań choroby. Do punktów końcowych analizowanych w badaniu należały jednak parametry laboratoryjne o udowodnionym związku z postępowaniem przewlekłej choroby nerek – zmiany wartości eGFR i nasilenia albuminurii (uACR).
- Ograniczeniami zewnętrznej wiarygodności badania EMPA-REG RENAL, w odniesieniu do planowanego stosowania leku w polskiej populacji pacjentów, zgodnie z przedmiotowym wnioskiem o refundację są:
 - o Do badania włączano tylko pacjentów z rozpoznaną cukrzycą oraz przewlekłą chorobą nerek, co stanowi zawężenie populacji wnioskowanej obejmującej pacjentów z rozpoznaniem PChN zarówno z obecnością cukrzycy, jak i bez cukrzycy

- Wszyscy pacjenci uwzględnieni w analizie mieli eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), w związku z czym nie objęto analizą części populacji wnioskowanej – pacjentów z eGFR od 20 do < 45 ml/min/1,73 m² oraz pacjentów z eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² z albuminurią lub białkomoczem
- Wśród pacjentów z eGFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m² populację objętą wnioskowaniem stanowią jedynie chorzy z albuminurią. Jednak stwierdzenie utraty albuminy z moczem przekraczającej normę nie stanowiło kryterium kwalifikacji do badania i tylko u części chorych odnotowano albuminurię definiowaną jako uACR > 30 mg/g, a u większości chorych stwierdzono normoalbuminurię
- Populacja wnioskowana obejmuje pacjentów stosujących standardowe leczenie lekiem z grupy ACEi lub ARB przez ≥ 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia. Stosowanie leków blokujących układ RAS nie stanowiło kryterium włączenia do badania, jednak przyjmowanie ACEi/ARB odnotowano u 77% chorych włączonych do badania

Ograniczenia badania EMPRA:

- Populacja pacjentów biorących udział w badaniu była mało liczna. Do kohorty z rozpoznaną cukrzycą typu 2 oraz do kohorty bez cukrzycy włączono po 24 chorych.
- Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne pacjentów w obu kohortach (pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz bez cukrzycy typu 2) były w większości dobrze zbalansowane pomiędzy grupami. Jednak w kohorcie pacjentów bez cukrzycy stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami dotyczące wartości parametrów uACR oraz uPCR, oceniających wydalanie albumin oraz białka z moczem.
- Czas leczenia i obserwacji pacjentów w badaniu był krótki i wynosił 12 tygodni. Jest to szczególnie istotne ograniczenie w ocenie zmian eGFR występujących podczas leczenia empagliflozyną. Znanym efektem działania inhibitorów SGLT2 jest przejściowy spadek eGFR, powracający następnie do wartości wyjściowych. Przy krótkim czasie trwania badania, możliwe jest zakończenie obserwacji podczas występowania spadku eGFR, wskazującego na pogorszenie czynności nerek. Jednak bez dłuższej obserwacji trudne jest określenie czy jest to zmiana długotrwała, istotna klinicznie. W związku z tym zmiany eGFR zaobserwowane w czasie trwania badania mogą być trudne do interpretacji.
- Pierwszorzędowym punktem końcowym, dla którego szacowano moc statystyczną badania, była zmiana stężenia angiotensyny 1-7 w surowicy względem wartości wyjściowej oceniana po 12 tygodniach badania, która nie spełniła kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

- W badaniu nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak zgony, progresja choroby nerek lub wystąpienie powikłań choroby. Do punktów końcowych analizowanych w badaniu należały jednak parametry laboratoryjne o udowodnionym związku z postępem przewlekłej choroby nerek – zmiany wartości eGFR i nasilenia albuminurii (uACR).
- Badanie charakteryzowało się średnią jakością w ocenie przeprowadzonej z wykorzystaniem narzędzia zalecanego przez *Cochrane Collaboration* oraz wynikiem 3/5 w ocenie wykonanej za pomocą skali Jadad. Było to spowodowane brakiem szczegółowego opisu procesu randomizacji oraz zaślepienia i przeprowadzeniem analizy zgodnie z regułą *per-protocol*. Jednak proces randomizacji przeprowadzono prawidłowo, co potwierdzają w większości zbalansowane wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne pacjentów. Ponadto w przeprowadzonej analizie nie uwzględniono jedynie trzech pacjentów poddanych randomizacji, odsetki wykluczonych pacjentów były podobne w analizowanych grupach i żaden pacjent nie został utracony z obserwacji.
- Ograniczeniami zewnętrznej wiarygodności badania EMPRA, w odniesieniu do planowanego stosowania leku w polskiej populacji pacjentów, zgodnie z przedmiotowym wnioskiem o refundację są:
 - Do badania nie włączano pacjentów z eGFR wynoszącym ≥ 60 ml/min/1,73 m², w związku z czym populacja badania nie obejmowała części populacji wnioskowanej – pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² z albuminurią lub białkomoczem)
 - Kryterium włączenia do badania była obecność albuminurii, do badania nie włączono części populacji objętej wnioskowaniem – pacjentów z eGFR w zakresie od 20 do < 45 ml/min/1,73 m² bez albuminurii.

Ograniczenia danych uzupełniających, [REDACTED] i programu klinicznego EMPEROR:

- Przedstawione w analizie klinicznej dowody naukowe efektywności klinicznej empagliflozyny w podgrupie pacjentów objętych wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, ale niekwalifikowanych do badania EMPA-KIDNEY (eGFR od 45 do < 90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do < 200 mg/g), pochodziły z podgrup randomizowanych badań klinicznych, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego z uwagi na szerszą populację (rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do tych badań): [REDACTED], EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved. Niezgodność z pierwotnie przyjętymi kryteriami włączenia stanowi ograniczenie tych danych; niemniej publikacje wskazujące na obecność w wymienionych badaniach podgrup o poszukiwanej charakterystyce zidentyfikowano w toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego – poprzez weryfikację pełnych tekstów publikacji pierwotnie wykluczonych

z przeglądu ze względu na niespełnione kryterium populacji; w przypadku programu badań EM-
PEROR zidentyfikowana publikacja *Butler 2023* prezentowała dane dla podgrupy zbliżonej
do poszukiwanej w dużej populacji łącznej dwóch pierwotnych badań EMPEROR-Reduced i EM-
PEROR-Preserved. [REDACTED]

[REDACTED] Wszystkie wymienione badania były już
uprzednio zidentyfikowane w toku przeglądów systematycznych składanych we wnioskach o re-
fundację w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych leku Jardiance (poza PChN). Ponieważ są
to, poza próbą EMPA-KIDNEY, jedyne badania kliniczne z randomizacją, oceniające empagliflo-
zynę 10 mg pod względem wpływu na ryzyko zdarzeń istotnych klinicznie w dużych populacjach
pacjentów i długich okresach obserwacji, ryzyko pominięcia innych istotnych danych, które mo-
głyby zmienić wniosek z analizy klinicznej, jest znikome.

- Do badań [REDACTED], EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved włączano pacjen-
tów z wysokim wyjściowym ryzykiem zdarzeń klinicznych, w szczególności – zdarzeń sercowo-
naczyniowych. W badaniach tych wykazano skuteczność leczenia empagliflozyną w redukcji ry-
zyka wspomnianych zdarzeń u chorych z cukrzycą typu 2 współistniejącą z chorobą sercowo-
naczyniową (EMPA-REG OUTCOME) lub niewydolności serca z podwyższonym stężeniem NT-
proBNP (program kliniczny EMPEROR), która jest uzyskiwana także w podgrupach pacjentów ze
współistniejącą PChN, ale nie musi wynikać bezpośrednio z działania nefroprotekcijnego wni-
oskowanej terapii. Niemniej, w analizowanej podgrupie pacjentów, niekwalifikowanych do bada-
nia EMPA-KIDNEY, wykazano także [REDACTED]

złożonego punktu końcowego opartego wyłącznie na zdarzeniach nerkowych (program EMPEROR), jak również [REDAKTOWANE] i EMPEROR) – co wspiera wniosek o korzyściach wynikających z silnego wpływu nefroprotekcynowej wnioskowanej terapii w całej wnioskowanej populacji chorych z PChN, także u pacjentów, w przypadku których nieznacznie do umiarkowanego ubytkowi eGFR towarzyszy jeszcze nieznacznie lub umiarkowanie zwiększona albuminuria.

- Przedstawione dane uzupełniające pochodziły z analiz *post-hoc* lub wtórnej analizy wyników w łącznej populacji dwóch badań pierwotnych. Wyniki tego typu analiz, w porównaniu do wyników pierwotnych analiz predefiniowanych protokołem, są obciążone zwiększonym ryzykiem błędu systematycznego. Należy jednak mieć na uwadze, że dane uzyskane w podgrupach badań [REDAKTOWANE] i programu EMPEROR stanowią wyłącznie uzupełnienie i są interpretowane w kontekście wyników o najwyższej wiarygodności, uzyskanych w predefiniowanych analizach badania EMPA-KIDNEY.
- Analiza w podgrupach związana jest z ryzykiem obniżenia mocy statystycznej ocenianych różnic, co generuje niepewność w interpretacji wyników nieistotnych statystycznie – które mogą wynikać z rzeczywistego braku różnic lub niewystarczającej mocy ich wykrycia. Pomimo zmniejszonej liczby pacjentów i liczby zdarzeń względem wyjściowych populacji ITT pierwotnych badań, w przedstawionych analizach wykazano istotny statystycznie efekt empagliflozyny w większości analizowanych punktach końcowych skuteczności – co wynika dużej wielkości ocenianych różnic, ponadto, w przypadku programu EMPEROR, moc statystyczna porównań była zwiększona połączeniem populacji dwóch pierwotnych badań. Trudności w interpretacji mogą zatem dotyczyć wyłącznie nieistotnych statystycznie różnic w porównaniach ryzyka zdarzeń niepożądanych – niemniej ocena bezpieczeństwa w analizowanej podgrupie została przeprowadzona wyłącznie w łącznej populacji programu EMPEROR, moc statystyczna była zatem zwiększona dzięki połączeniu populacji dwóch dużych badań, a interpretacji wyników w podgrupie dokonano z uwzględnieniem rezultatów uzyskanych w populacji ITT.

15 Wnioski końcowe

Zgodnie z wynikami prezentowanej analizy klinicznej wnioskowane leczenie empagliflozyną, stosowaną raz dziennie w dawce 10 mg jako terapia dodana do leczenia standardowego, pozwala na uzyskanie istotnych korzyści klinicznych, w tym redukcji ryzyka progresji choroby nerek oraz złożonego punktu końcowego – progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek – zdefiniowanej jako rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego oraz hospitalizacji – bez względu na jej przyczynę. Dodanie empagliflozyny do leczenia standardowego skutkuje istotnym spowolnieniem spadku eGFR oraz [REDACTED]. Istotne korzyści kliniczne są uzyskiwane u pacjentów z i bez współistniejącej cukrzycy typu 2, w podgrupach różniących się wyjściowym ubytkiem eGFR i nasileniem albuminurii. Przeprowadzone porównanie pośrednie potwierdza ponadto porównywalną efektywność kliniczną empagliflozyny i dapagliflozyny.

Uzyskane wnioski charakteryzuje wysoka wiarygodność wewnętrzna i zewnętrzna, ze względu na wysoką jakość głównego badania RCT EMPA-KIDNEY, uwzględnienie szerokiego spektrum istotnych klinicznie punktów końcowych, jak i możliwość bezpośredniego porównania empagliflozyny ze standardowym, obecnie stosowanym leczeniem. Możliwe było także przeprowadzenie pośredniego porównania wnioskowanej terapii empagliflozyną z innym inhibitorem SGLT2, stosowanym obecnie w podgrupie wnioskowanej populacji. Przedstawione jako uzupełnienie przeglądu systematycznego dodatkowe dane z podgrup innych dużych badań potwierdziły wniosek o korzyściach klinicznych wynikających z nefroprotekcijnego działania terapii empagliflozyną, niezależnie od wyjściowych wartości eGFR i uACR oraz współchorobowości.

Prezentowane wnioski o efektywności klinicznej empagliflozyny we wnioskowanej populacji pacjentów z PChN i eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem są spójne z pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT dla poszerzenia wskazań refundacyjnych innego inhibitora SGLT2 – dapagliflozyny. W maju br. Prezes AOTMiT zarekomendował objęcie refundacją nieuwzględnionej w obecnym wskazaniu refundacyjnym produktu leczniczego Forxiga pacjentów z albuminurią < 200 mg/g (uACR 30-200 mg/g i eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) – pomimo nieuwzględnienia takiej grupy pacjentów w badaniu rejestracyjnym leku Forxiga we wskazaniu leczenia PChN, jak również braku innych dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności dla skuteczności dapagliflozyny u chorych z uACR < 200 mg/g. Wyniki uzyskane w badaniu EMPA-KIDNEY, obejmującym szerszą, w porównaniu z próbą DAPA-CKD, populację pacjentów z PChN, jak również omówione wyżej wyniki w dużych liczebnie podgrupach badań [REDACTED],

EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved, stanowią mocne potwierdzenie zasadności refundacji terapii inhibitorem SGLT2 u chorych z PChN, w szerokim zakresie ubytku eGFR, a w przypadku eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² – z albuminurią od ≥ 30 mg/g lub równoważnym białkomoczem.

Ze względu na znane, wysokie koszty leczenia nerkozastępczego dla płatnika publicznego, zasadne jest oczekiwanie, że obserwowane rezultaty leczenia empagliflozyną będą miały istotne, korzystne implikacje ekonomiczne – co znajduje potwierdzenie m.in. w wykazanym w analizie, istotnym zmniejszeniu częstości hospitalizacji oraz schyłkowej niewydolności nerek, zdefiniowanej jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczepienie nerki. Przedstawione dowody naukowe efektywności klinicznej empagliflozyny w szerokiej populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek, jak również zatwierdzenie szerokich wskazań rejestracyjnych dla inhibitorów SGLT2 w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów przez Europejską Agencję Leków, wskazuje na zasadność wczesnego rozpoczynania terapii lekami z tej grupy u chorych z PChN, nieograniczonego do pacjentów ze znacznie nasiloną albuminurią. Odpowiednio wczesne rozpoczynanie terapii inhibitorem SGLT2 we wnioskowanym wskazaniu pozwoli na maksymalizację korzyści klinicznych i ekonomicznych uzyskiwanych w ramach ograniczonych środków finansowych wydatkowanych na refundację.

16 Załączniki

16.1 Skale wykorzystane w analizie własnej

16.1.1 Narzędzie *Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)*

Narzędzie ROB 2 *Cochrane Collaboration* służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2022*).

Tabela 127. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

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

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

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

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

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

Tabela 128. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 129. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

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

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

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

Tabela 130. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 131. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 132. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 133. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

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

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

16.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 134. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

16.1.3 Skala AMSTAR 2

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

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

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

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

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

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

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

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

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

Tabela 135. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

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

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

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

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

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

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

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

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

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznany za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

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

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

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

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

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

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

16.2 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 14 sierpnia 2023 roku.

Tabela 136. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	empagliflozin[nm] OR empagliflozin[all]	2 866
#2	chronic kidney disease[all] OR "renal insufficiency, chronic"[mh]	203 141
#3	#1 AND #2	254
#4	dapagliflozin[nm] OR dapagliflozin[all]	273
#5	#4 AND #2	331
#6	randomized controlled trial[pt]	599 205
#7	random allocation[mh]	106 947
#8	random*[tiab]	1 443 207
#9	controlled[tiab]	971 736
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2 150 439
#11	#5 AND #10	114
#12	#3 OR #11	331

Tabela 137. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	'empagliflozin'/exp AND [embase]/lim	7 949
#2	(chronic AND kidney AND disease OR 'chronic kidney failure'/exp) AND [embase]/lim	266 259
#3	#1 AND #2	1 184
#4	'dapagliflozin'/exp AND [embase]/lim	7 748
#5	#2 AND #4	1 203
#6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	638 344
#7	randomization:de AND [embase]/lim	71 269
#8	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1 638 872
#9	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1 026 529
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2 236 854
#11	#5 AND #10	300
#12	#3 OR #11	1 329

Tabela 138. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	empagliflozin	1 744
#2	chronic kidney disease OR [mh "renal insufficiency, chronic"]	19 500
#3	#1 AND #2	137
#4	dapagliflozin in Trials	1 855
#5	#4 AND #2 in Trials	194
#6	#3 OR #5	318

16.3 Publikacje włączone do przeglądu badań wtórnych

- Ameri 2022** Ameri P, De Marzo V, Zoccai GB, Tricarico L, Correale M, Brunetti ND, Canepa M, De Ferrari GM, Castagno D, Porto I. Efficacy of new medical therapies in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and chronic kidney disease already receiving neuro-hormonal inhibitors: a network meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022; 8(8):768-776
- Garcia Sanchez 2022** Garcia Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, Evans R, Rao N, Sörstadius E, James G, Nolan S, Wittbrodt ET, Abdul Sultan A, Stefansson BV, Jackson D, Abrams KR. Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther* 2022; 39(1):193-220
- Lin 2022** Lin J, Wang S, Wen T, Zhang X. Renal protective effect and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis and systematic review. *Int Urol Nephrol* 2022; 54(9):2305-2316
- Qu 2021** Qu W, Yao L, Liu X, Xu T, Tian B. Effects of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Hemoglobin Levels: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* 2021; 12
- Yip 2022** Yip ASY, Leong S, Teo YH, Teo YN, Syn NLX, See RM, Wee CF, Chong EY, Lee C-H, Chan MY, Yeo T-C, Wong RCC, Chai P, Sia C-H. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis* 2022; 13

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

Ali MU, Mancini GBJ, Fitzpatrick-Lewis D, Lewis R, Jovkovic M, Zieroth S, O'Meara E, Connelly KA, Sherifali D. The Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Cardiorenal Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2022; 38(8):1201-1210

Arshad A, Sarween N, Sharif A. Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials Using New Antidiabetic

Interwencja - w przeprowadzonych metaanalizach nie wyodrębniono wyników pacjentów leczonych empagliflozyną (SGLT2i łącznie lub wyniki każdego z badań w którym stosowano empagliflozynę - osobno).

Interwencja - przeprowadzono metaanalizę łącznej grupy badań, w których stosowano inhibitory SGLT2i. Nie przeprowadzono odrębnej metaanalizy wyników badań, w których stosowano

Agents in CKD Stratified by Estimated GFR. *Kidney Intl Rep* 2021; 6(9):2415-2424

Barkas F, Ntekouan SF, Liberopoulos E, Filippatos T, Milionis H. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Protection Against stroke in Patients with type 2 Diabetes and Impaired Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30(5)

Bhatia K, Jain V, Gupta K, Bansal A, Fox A, Qamar A, Damman K, Vaduganathan M. Prevention of heart failure events with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors across a spectrum of cardio-renal-metabolic risk. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(6):1002-1008

Burch Jane, Villalobos Gustavo. What are the effects of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2), dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists for adults with diabetes and chronic kidney disease (CKD)?. *Cochrane Clinical Answers* 2019

Chalmoukou K, Polyzos D, Manta E, Tatakis F, Konstantinidis D, Thomopoulos C, Costas T. Renal outcomes associated with glucose-lowering agents: Systematic review and meta-analysis of randomized outcome trials. *Eur J Intern Med* 2022; 97:78-85

Chen HB, Yang YL, Yu TH, Li YH. SGLT2 inhibitors for the composite of cardiorenal outcome in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol* 2022; 936:175354

Colbert GB, Madariaga HM, Gaddy A, Elrggal ME, Lerma EV. Empagliflozin in Adults with Chronic Kidney Disease (CKD): Current Evidence and Place in Therapy. *Ther Clin Risk Manag* 2023; 19:133-142

de Sá JR, Rangel EB, Canani LH, Bauer AC, Escott GM, Zelmanovitz T, Bertoluci MC, Silveiro SP. The 2021–2022 position of Brazilian Diabetes Society on diabetic kidney disease (DKD) management: an evidence-based guideline to clinical practice. Screening and treatment of hyperglycemia, arterial hypertension, and dyslipidemia in the patient with DKD. *Diabetol Metab Syndr* 2022; 14(1)

Di Costanzo A, Esposito G, Indolfi C, Spaccarotella C A M. SGLT2 Inhibitors: A New Therapeutical Strategy to Improve Clinical Outcomes in Patients with Chronic Kidney Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2023; 24(10)

Faruqui AA. Can DPP-4 Enhibitors and SGLT-2 Inhibitors Pleotropic Effects be Extended to Treat Diabetic Nephropathy?. *J Med* 2023; 24(1):43-49

Fatima K, Suri A, Rija A, Kalim S, Javaid S, Arif Z, Abedin MFE, Raza Y, Kalim N, Azam F, Musani S. The Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Stroke and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48(4)

empagliflozynę (2 badania), ani nie wyodrębniono wyników dla dawki empagliflozyny 10 mg.

Interwencja - w przeprowadzonej metaanalizie uwzględniono podgrupę jednego badania, w którym stosowano empagliflozynę w dawce 10 lub 25 mg dziennie, razem z innymi SGLT2i. Nie oceniano odrębnie efektywności empagliflozyny ani empagliflozyny w dawce 10 mg dziennie.

Interwencja - do metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności SGLT2i w zmniejszeniu ryzyka zdarzeń związanych z niewydolnością serca u chorych z PChN nie uwzględniono żadnego badania, w którym stosowano empagliflozynę.

Rodzaj publikacji - praca nie stanowi publikacji z przeglądu systematycznego, lecz prezentuje wyniki innej pracy - opublikowanego przeglądu, który również został uwzględniony w selekcji pełnych tekstów publikacji (*Lo 2018*).

Interwencja - przeprowadzono metaanalizy łącznych grup badań, w których stosowano leki przeciwcukrzycowe, z wyróżnieniem (submetaanalizą) klasy inhibitorów SGLT2i. W metaanalizie badań SGLT2i uwzględniono jedno RCT, w którym stosowano empagliflozynę w dawce 10 lub 25 mg dziennie. Nie oceniano odrębnie efektywności empagliflozyny ani empagliflozyny w dawce 10 mg dziennie.

Interwencja - interwencją ocenianą w metaanalizie stanowiły inhibitory SGLT2. Kryteriów włączenia do przeglądu nie spełniło żadne badanie oceniające empagliflozynę.

Rodzaj publikacji - opracowanie poglądowe, niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.

Rodzaj publikacji - publikacja przedstawia rekomendacje dotyczące rozpoznania i postępowania w cukrzycowej chorobie nerek sformułowane w oparciu o przegląd systematyczny, ale nie przedstawiono samego przeglądu systematycznego.

Rodzaj publikacji - opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego.

Rodzaj publikacji - opracowanie poglądowe, niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.

Interwencja - w przeprowadzonych metaanalizach nie przeprowadzono subanalizy z udziałem badań, w których stosowano wyłącznie empagliflozynę lub empagliflozynę 10 mg w populacji pacjentów z PChN.

Fernández-Fernandez B, Sarafidis P, Soler M J, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J* 2023; 16(8):1187-1198

Georgianos PI, Vaios V, Roumeliotis S, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Evidence for Cardiorenal Protection with SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Diabetic Kidney Disease. *J Pers Med* 2022; 12(2)

Giri Ravindran S, Kakarla M, Ausaja Gambo M, Yousri Salama M, Haidar Ismail N, Tavalla P, Uppal P, Mohammed SA, Rajashekar S, Hamid P. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT-2i) on Cardiovascular and Renal Outcomes in Non-diabetic Patients: A Systematic Review. *Cureus* 2022; 14(5):e25476

Green JB, McCullough PA. Roles for SGLT2 Inhibitors in Cardiorenal Disease. *Cardiorenal Med* 2022; 12(3):81-93

Hartman RE, Rao PSS, Churchwell MD, Lewis SJ. Novel therapeutic agents for the treatment of diabetic kidney disease. *Expert Opin Invest Drugs* 2020; 29(11):1277-1293

Hu S, Lin C, Cai X, Zhu X, Lv F, Nie L, Ji L. The Urinary Glucose Excretion by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Patients With Different Levels of Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol* 2022; 12

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

Kaze A D, Patorno E, Paik J M. Safety of SGLT2i with regard to bone and mineral metabolism in patients with CKD. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2023; 32(4):324-329

Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgrad Med* 2019; 131(1):31-42

Li H-L, Lip G-YH, Feng Q, Fei Y, Tse Y-K, Wu M-Z, Ren Q-W, Tse H-F, Cheung B-MY, Yiu K-H. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1)

Rodzaj publikacji - opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego.

Rodzaj publikacji - opracowanie poglądowe, niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.

Populacja - przegląd dotyczył efektywności inhibitorów SGLT2i w zróżnicowanych populacjach pacjentów bez cukrzycy. Włączone badania oceniające empagliflozynę były prowadzone w populacjach innych niż PChN. Nie wyodrębniono podgrup pacjentów z PChN leczonych empagliflozyną.

Populacja - przegląd przeprowadzono w szerokiej populacji pacjentów z ryzykiem sercowo-nerkowym, ocenianą interwencją były inhibitory SGLT2. Do przeglądu włączono 3 badania oceniające empagliflozynę, przeprowadzone w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (1 badanie) i w populacji chorych z niewydolnością serca (2 badania), z których jednak nie wyodrębniono wyników uzyskanych w podgrupach pacjentów z PChN.

Populacja - wśród badań oceniających SGLT2i włączono jedno RCT, w którym ocenianym lekiem była empagliflozyna, w dawkach 10 i 25 mg dziennie u chorych na cukrzycę z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nie wyodrębniono wyników leczenia empagliflozyną (ani empagliflozyną 10 mg) uzyskanych w populacji chorych z PChN.

Interwencja - ocenianą interwencją stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę. W żadnym z nich nie stosowano empagliflozyny w dawce 10 mg (stosowano dawki 25 mg i 50 mg).

Populacja - wśród badań oceniających SGLT2i włączono dwa RCT, w których ocenianym lekiem była empagliflozyna - u chorych na cukrzycę z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz u chorych z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową. Nie wyodrębniono wyników leczenia empagliflozyną uzyskanych w podgrupach chorych z PChN.

Rodzaj publikacji - opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego.

Interwencja - wśród badań oceniających SGLT2i uwzględniono 2 badania RCT (jedno z populacją z PChN i jedno z podgrupą PChN w populacji z cukrzycą typu 2 i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym) oraz jedną metaanalizę podgrup z badań RCT. W przypadku żadnego z wymienionych badań w przeglądzie nie podano wyników leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg (podano wyniki dla grupy stosującej 25 mg lub wyniki w łącznej grupie chorych stosujących dawkę 10 lub 25 mg).

Interwencja - ocenianą interwencją były SGLT2i, przeprowadzono także subanalizę, do której włączono wyłącznie badania oceniające empagliflozynę. Nie wyodrębniono jednak wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg dziennie (we włączonych badaniach stosowano dawki: 10 mg i 25 mg). Ponadto analizy wg poszczególnych leków z grupy SGLT2i zostały przeprowadzone

Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, Zhou E, Zheng M, Zhou D, Zhang L. Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Front Med* 2021; 8

Li Y, Hu Y, Huyan X, Chen K, Li B, Gu W, Mu Y. Comparison of efficacy and safety of three novel hypoglycemic agents in patients with severe diabetic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol* 2022; 13

Liu T, Li R, Wang X, Gao X, Zhang X. Benefits of SGLT2 inhibitors combining with renin-angiotensin-system blockers on cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients: A systemic review and meta-analysis. Beneficios de los inhibidores de SGLT2 combinados con bloqueadores del sistema renina-angiotensina en los resultados cardiovasculares de los pacientes con enfermedad renal crónica: una revisión sistémica y un metaanálisis 2022; 159(2):65-72

Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M, Cass A, Hawley CM, Pilmore H, Badve SV, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 (9)

Ma C, Li X, Li W, Li Y, Shui F, Zhu P. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in patients with non-diabetic chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2023

Maddaloni E, Cavallari I, La Porta Y, Appetecchia A, D'Onofrio L, Grigioni F, Buzzetti R, Holman R R. Impact of baseline kidney function on the effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney and heart failure outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2023; 25(5):1341-1350

Malik AH, Yandrapalli S, Goldberg M, Jain D, Frishman WH, Aronow WS. Cardiovascular Outcomes With the Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiol Rev* 2020; 28(3):116-124

Mancini GBJ, O'Meara E, Zieroth S, Bernier M, Cheng AYY, Cherney DZI, Connelly KA, Ezekowitz J, Goldenberg RM, Leiter LA, Nesrallah G, Paty BW, Piché M-E, Senior P, Sharma A, Verma S, Woo V, Darras P, Grégoire J, Lonn E, Stone JA, Yale J-F, Yeung C, Zimmerman D. 2022 Canadian Cardiovascular Society Guideline for Use of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for Cardiorenal Risk Reduction in Adults. *Can J Cardiol* 2022; 38(8):1153-1167

Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019; 16(12):e1002983

bez wyodrębnienia pacjentów z PChN, w łącznej populacji pacjentów z niewydolnością serca, cukrzycą typu 2 lub PChN.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 lub 25 mg. Nie przeprowadzono sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę lub empagliflozynę w dawce 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 lub 25 mg. Nie przeprowadzono sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę lub empagliflozynę w dawce 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 lub 25 mg. Nie przeprowadzono sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę lub empagliflozynę w dawce 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 lub 25 mg. Nie przeprowadzono sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę lub empagliflozynę w dawce 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę w dawce 10 mg. Nie przeprowadzono jednak sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę.

Interwencja - w przeprowadzonej metaanalizie uwzględniono wyniki badań, w których stosowano różne leki z grupy SGLT2, w tym empagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg lub 25 mg. Nie wyodrębniono metaanaliz dla empagliflozyny 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 lub 25 mg. Nie przeprowadzono sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę lub empagliflozynę w dawce 10 mg.

Rodzaj publikacji - wytyczne oparte na odrębnie opublikowanym przeglądzie systematycznym z metaanalizą (*Ali* 2022), który również został włączony do analizy pełnych tekstów publikacji.

Populacja - przegląd i metaanalizy przeprowadzono w szerokiej populacji pacjentów przyjmujących SGLT2i. Nie wyodrębniono wyników pacjentów z PChN. Nie wyodrębniono wyników leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg.

Natale P, Tunnicliffe DJ, Saglimbene VM, Toyama T, Gargano L, Stallone G, Ruospo M, Gesualdo L, Strippoli GFM. SGLT2 inhibitors for treating diabetes in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 2022(10)

Neuen BL, Jardine MJ, Perkovic V. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition: which patient with chronic kidney disease should be treated in the future?. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(Suppl 1):i48-i55

Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, Langkilde AM, Mahaffey KW, McGuire DK, Neal B, Perkovic V, Pong A, Sabatine MS, Raz I, Toyama T, Wanner C, Wheeler DC, Wiviott SD, Zinman B, Heerspink HJL. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data from Randomized, Controlled Trials. *Circulation* 2022; 145(19):1460-1470

Nguyen B N, Nguyen L, Mital S, Bugden S, Nguyen H V. Comparative efficacy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in chronic kidney disease and type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2023; 25(6):1614-1623

Onyali CB, Anim-Koranteng C, Shah HE, Bhawnani N, Ethirajulu A, Alkasabera A, Mostafa JA. Role of Selective Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors in Managing Cardio-Renal Complications in Type 2 Diabetes Mellitus: Beyond Glycemic Control. *Cureus* 2021; 13(8):e17452

Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, Viana LV, Pulz GT, Carpena MP, Borges RP, Marobin R, Beretta MV, Pedrollo EF, Londero TM, Machry R, Janeczko L, Moehlecke M, Falcetta MR, Bauer AC, Silveiro SP, Gerchman F, Rodrigues TC, Kramer CK, Bertoluci MC, Leitão CB. Patient-centered Management of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic Review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(11):1-12

Qiu M, Ding L-L, Zhan Z-L, Zhou H-R. Do four SGLT2 inhibitors lead to different cardiorenal benefits in type 2 diabetes, in chronic heart failure, and in chronic kidney disease?. *Eur J Intern Med* 2021; 87:98-99

Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res* 2021; 18(2):14791641211011016

Qiu M, Ding L-L, Zhou H-R. Comparative Efficacy of Five SGLT2i on Cardiorenal Events: A Network Meta-analysis

Rodzaj publikacji - publikacja prezentuje protokół przeglądu systematycznego. Nie zawiera wyników.

Rodzaj publikacji - praca prezentuje dostępne badania pierwotne i meta-analizy w sposób niesystematyczny; badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 (2 badania) lub 25 mg (1 badanie). Nie przeprowadzono sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę lub empagliflozynę w dawce 10 mg.

Interwencja - w przeprowadzonej metaanalizie uwzględniono wyniki badań, w których stosowano różne leki z grupy SGLT2, w tym empagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg lub 25 mg. Nie wyodrębniono metaanaliz dla empagliflozyny 10 mg.

Rodzaj publikacji - praca prezentuje dostępne badania pierwotne i meta-analizy w sposób niesystematyczny (nie podano strategii wyszukiwania/słów kluczowych ani kryteriów włączenia, nie podsumowano wyników wyszukiwania). Uwzględniono wyłącznie artykuły z ostatnich 5 lat. Praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 1 badanie, w którym oceniano empagliflozynę, w dawce 10 lub 25 mg. Nie wyodrębniono wyników leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg.

Interwencja - w przeglądzie oceniano inhibitory SGLT2 w szerokiej populacji chorych z cukrzycą typu 2, niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lub PChN. Przeprowadzono także sub-metaanalizy ze stratyfikacją wg chorób oraz (odrębnie) wg stosowanego inhibitora SGLT2. Nie oceniano wyników leczenia empagliflozyną w populacji chorych z PChN, ani nie wyodrębniono leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg.

Interwencja - w przeglądzie oceniano inhibitory SGLT2 w szerokiej populacji chorych z cukrzycą typu 2, niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lub PChN. Przeprowadzono także sub-metaanalizy ze stratyfikacją wg chorób oraz (odrębnie) wg stosowanego inhibitora SGLT2. Do analizy w populacji z PChN nie włączono żadnego badania oceniającego empagliflozynę.

Interwencja - w przeglądzie oceniano inhibitory SGLT2 w szerokiej populacji chorych z cukrzycą typu 2, niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lub PChN. Przeprowadzono

Based on Ten CVOTs. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022; 22(1):69-81

Qiu M, Ding L-L, Zhou H-R. Factors affecting the efficacy of SGLT2is on heart failure events: A meta-Analysis based on cardiovascular outcome trials. *Cardiovasc Diagn Theer* 2021; 11(3):699-706

Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Val-lurupalli S, Mehta JL, Mounsey JP, Greene SJ, McGuire DK, Lopes RD, Fudim M. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes—Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials: SGLT2i—Cardiovascular and Kidney Outcomes. *Am Heart J* 2021; 232:10-22

Scheen AJ. Efficacy and safety profile of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19(3):243-256

Singh A K, Singh A, Singh R. New-onset diabetes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in prediabetes: An updated meta-analysis and possible mechanisms. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 2023; 17(6)

Tan Q, Xue H, Ni X, Fan L, Du W. Comparative effectiveness and safety for the treatments despite optimized renin-angiotensin system blockade among IgA nephropathy patients at high-risk of disease progression: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2023; 114:66-73

Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, Heerspink HL, Wong MG, Ninomiya T, Wada T, Perkovic V. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(5):1237-1250

Tsai W-C, Hsu S-P, Chiu Y-L, Yang J-Y, Pai M-F, Ko M-J, Tu Y-K, Hung K-Y, Chien K-L, Peng Y-S, Wu H-Y. Cardiovascular and renal efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open* 2022; 12(10)

Tsukamoto S, Morita R, Yamada T, Urate S, Azushima K, Uneda K, Kobayashi R, Kanaoka T, Wakui H, Tamura K. Cardiovascular and kidney outcomes of combination therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 194

Usman M S, Siddiqi T J, Anker S D, Bakris G L, Bhatt D L, Filippatos G, Fonarow G C, Greene S J, Januzzi J L, Khan

także sub-metaanalizy ze stratyfikacją wg chorób oraz (odrębnie) wg stosowanego inhibitora SGLT2. Do analizy w populacji z PChN nie włączono żadnego badania oceniającego empagliflozynę.

Interwencja - w przeglądzie oceniano inhibitory SGLT2 w szerokiej populacji chorych z cukrzycą typu 2, niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lub PChN. Przeprowadzono także sub-metaanalizy ze stratyfikacją wg chorób oraz (odrębnie) wg stosowanego inhibitora SGLT2. Nie oceniano wyników leczenia empagliflozyną w populacji chorych z PChN, ani nie wyodrębniono leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 2 badania, w których oceniano empagliflozynę, w dawce 10 (2 badania) lub 25 mg (1 badanie). Nie przeprowadzono sub-metaanalizy badań oceniających empagliflozynę lub empagliflozynę w dawce 10 mg.

Rodzaj publikacji - praca prezentuje dostępne badania pierwotne i meta-analizy w sposób niesystematyczny; badanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego.

Populacja - publikacja prezentuje wyniki metaanalizy oceniającej wpływ terapii SGLT2i na ryzyko rozwoju cukrzycy u chorych w stanie przedcukrzycowym. Analizy dokonano w mieszanej populacji pacjentów z PChN lub niewydolnością serca. Nie przeprowadzono odrębnej metaanalizy badań przeprowadzonych w populacji z PChN.

Interwencja - publikacja przedstawia wyniki metaanalizy oceniającej zróżnicowane terapie stosowane u chorych z nefropatią IgA. Do przeglądu nie włączono żadnego badania oceniającego empagliflozynę.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Przeprowadzono sub-metaanalizę z wyodrębnieniem badań, w których stosowano empagliflozynę. Uwzględniono 4 badania pierwotne i 2 metaanalizy indywidualnych danych pacjentów z różnych badań, w których oceniano empagliflozynę - jednak empagliflozyna była stosowana w różnych dawkach. Nie wyodrębniono wyników dla dawki 10 mg.

Interwencja - wśród badań włączonych do oceny SGLT2i u chorych z PChN nie było badań oceniających empagliflozynę (włączono 2 badania oceniające empagliflozynę u chorych z niewydolnością serca, z których nie wyodrębniano wyników dla podgrup z PChN).

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 1 badanie, w którym oceniano empagliflozynę w dawce 10 i 25 mg. Nie wyodrębniono wyników dla empagliflozyny, ani empagliflozyny w dawce 10 mg.

Interwencja - publikacja prezentuje wyniki metaanalizy oceniającej wpływ terapii SGLT2i na ryzyko zdarzeń sercowo-

M S, Kosiborod M N, McGuire D K, Piña I L, Rosenstock J, Vaduganathan M, Verma S, Zieroth S, Butler J. Effect of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes Across Various Patient Populations. *Journal of the American College of Cardiology* 2023; 81(25):2377-2387

Vider E, Sapir R, Mosseri E, Gavioli E. Current Perspectives of the Use of Sodium-Glucose Transport-2 Inhibitors for Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022; 79(3):247-253

Vlasschaert C, Sidhu B, Silver SA. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors in chronic kidney disease and heart failure: ready for prime time in patients without diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30(3):361-368

Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, Chopra N, Miyashita H, Mikami T, Ueyama H, Fujisaki T, Saigusa Y, Yamaji T, Azushima K, Urata S, Suzuki T, Abe E, Wakui H, Tamura K. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1)

Yang S, Zhao L, Mi Y, He W. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and aldosterone antagonists, in addition to renin-angiotensin system antagonists, on major adverse kidney outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(11):2159-2168

Zhang Y, Jiang L, Wang J, Wang T, Chien C, Huang W, Fu X, Xiao Y, Fu Q, Wang S, Zhao J. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1)

Zheng RJ, Wang Y, Tang JN, Duan JY, Yuan MY, Zhang JY. Association of SGLT2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022; 79(2):e145-e152

Zou H-T, Yang G-H, Cai Y-J, Chen H, Zheng X-Q, Hu R. Are High- or Low-dose SGLT2 Inhibitors Associated With Cardiovascular and Respiratory Adverse Events? A Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022; 79(5):655-662

naczyniowych w zróżnicowanych populacjach pacjentów, w tym z PChN. Nie przeprowadzono odrębnej metaanalizy oceniającej efekty empagliflozyny (w tym empagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg).

Rodzaj publikacji - narracyjny przegląd, niespełniający kryteriów przeglądu systematycznego. Nie podano precyzyjnych kryteriów włączenia/wykluczenia ani liczby i przyczyn wykluczenia badań.

Rodzaj publikacji - narracyjny przegląd, niespełniający kryteriów przeglądu systematycznego. Nie podano precyzyjnych kryteriów włączenia/wykluczenia ani liczby i przyczyn wykluczenia badań.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 1 badanie, w którym oceniano empagliflozynę w dawce 10 i 25 mg. Nie wyodrębniono wyników dla empagliflozyny, ani empagliflozyny w dawce 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i, przy czym do przeglądu nie włączono żadnego badania oceniającego empagliflozynę (kryteria włączenia spełniły wyłącznie badania oceniające dapagliflozynę lub kanagliflozynę).

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 1 badanie, w którym oceniano empagliflozynę w dawce 10 i 25 mg. Nie wyodrębniono wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg.

Interwencja - ocenianą interwencję stanowiła cała klasa inhibitorów SGLT2i. Do przeglądu włączono 5 badań, w których oceniano empagliflozynę w dawkach 10 i 25 mg. Nie wyodrębniono wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg.

Populacja - metaanalizy przeprowadzono w szerokiej populacji uczestników badań nad lekami z grupy SGLT2i, z różnymi schorzeniami. Nie wyodrębniono podgrupy pacjentów z PChN.

16.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą


Tabela 139. Pełna ocena opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej w skali AMSTAR 2.

Lin 2022	
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	

<i>Lin 2022</i>
SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]
SPEŁNIONO
Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO (CRD42021237280).
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]
NIE SPEŁNIONO
Do przeglądu włączano jedynie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Przeszukiwano bazy danych: PubMed, EMBASE, Web of Science oraz Cochrane Library (do 5 marca 2021). Podano słowa kluczowe. Nie podano informacji o ograniczeniach językowych.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]
SPEŁNIONO
Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze dyskusji, w razie konieczności z udziałem dwóch innych badaczy.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]
SPEŁNIONO
Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne rozstrzygano w drodze dyskusji, w razie konieczności z udziałem innych badaczy.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]
NIE SPEŁNIONO
Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Opisano włączone badania, jednak niewystarczająco szczegółowo, aby uznać kryterium za całkowicie spełnione.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:
<u>dla badań RCT</u>
zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,
<u>dla badań bez randomizacji</u>
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby
[pyt. 9]
SPEŁNIONO
Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]
NIE SPEŁNIONO
Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]
SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]
NIE SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]
NIE SPEŁNIONO

Lin 2022	
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	
NIE SPEŁNIONO	
Autorzy oceniali heterogeniczność między włączonymi badaniami, nie przedyskutowali szczegółowo jej źródeł oraz możliwego wpływu na uzyskane wyniki.	
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
SPEŁNIONO	
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	
SPEŁNIONO	
Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	

16.6 Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych

Empagliflozyna 10 mg względem wyłączonego SOC +/- placebo	
EMPA-KIDNEY	
<i>EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022</i>	Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2022; 37(7):1317-1329
<i>Herrington 2023</i>	Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. <i>N Engl J Med</i> 2023; 388(2):117-127
<i>EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>	 Dane poufne, udostępnione przez Zleceniodawcę.
EMPA-REG RENAL	
<i>Barnett 2014</i>	Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2014; 2(5):369-384.
EMPRA	
<i>Antlanger 2022</i>	Antlanger M, Domenig O, Kaltenecker CC, Kovarik JJ, Rathkolb V, Müller MM, Schwaiger E, Hecking M, Poglitsch M, Säemann MD, Kopecky C. Combined sodium glucose co-transporter-2 inhibitor and angiotensin-converting enzyme inhibition upregulates the renin-angiotensin system in chronic kidney disease with type 2 diabetes: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2022; 24(5):816-826.
Empagliflozyna 10 mg względem dapagliflozyny 10 mg, jako terapie dodane do SoC (porównanie pośrednie)	
EMPA-KIDNEY (EMPA vs placebo)	
<i>EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022</i>	Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2022; 37(7):1317-1329

Herrington 2023 Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2):117-127

**EMPA-KIDNEY CTR
2022**

Dane poufne, udostępnione przez Zleceniodawcę.

DAPA-CKD (DAPA vs placebo)

Beernink 2023 Beernink JM, Persson F, Jongs N, Laverman GD, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Efficacy of Dapagliflozin by Baseline Diabetes Medications: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Study. *Diabetes Care* 2023; 46(3):602-607

Chertow 2021 Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(9):2352-2361

Chertow 2022 Chertow GM, Vart P, Jongs N, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Quêtelet (body mass) index and effects of dapagliflozin in chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(5):827-837

Chertow 2023 Chertow GM, Correa-Rotter R, Vart P, Jongs N, McMurray JJV, Rossing P, Langkilde AM, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Effects of Dapagliflozin in Chronic Kidney Disease, With and Without Other Cardiovascular Medications: DAPA-CKD Trial. *J Am Heart Assoc* 2023; 12(9):e028739

Heerspink 2020a Heerspink HJL, Stefánsson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(2):274-282

Heerspink 2020b Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1436-1446

Heerspink 2021a Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Greene T. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(11):743-754

Heerspink 2021b Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod M, Hou FF, McMurray JJV, Rossing P, Correa-Rotter R, Kurljanskaya R, Stefánsson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021; 42(13):1216-1227

Heerspink 2022a Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, Stefánsson BV, Chertow GM, Dwyer JP, Greene T, Kosiborod M, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of

- Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int* 2022; 101(1):174-184
- Heerspink 2022b** Heerspink HJL, Chertow GM, Jongs N, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Langkilde AM, Wheeler DC. Effects of Dapagliflozin in People without Diabetes and with Microalbuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17(11):1665-1668
- Heerspink 2023** Heerspink HJL, Jongs N, Neuen BL, Schloemer P, Vaduganathan M, Inker LA, Fletcher RA, Wheeler DC, Bakris G, Greene T, Chertow GM, Perkovic V. Effects of newer kidney protective agents on kidney endpoints provide implications for future clinical trials. *Kidney Int.* 2023 Jul;104(1):181-188
- Jongs 2021** Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(11):755-766
- Jongs 2022** Jongs N, Chertow GM, Greene T, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Kashihara N, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Correlates and Consequences of an Acute Change in eGFR in Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2022; 33(11):2094-2107
- McEwan 2022** McEwan P, Darlington O, Miller R, McMurray JJV, Wheeler DC, Heerspink HJL, Briggs A, Bergenheim K, Sanchez JGG. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin as a Treatment for Chronic Kidney Disease A Health-Economic Analysis of DAPA-CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17(12):1730-1741
- McMurray 2021a** McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, Chertow GM, Hou FF, Rossing P, Sjöström CD, Solomon SD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2021; 9(11):807-820
- McMurray 2021b** McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Held C, Hou FF, Mann JFE, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation* 2021; 143(5):438-448
- Persson 2021** Persson F, Rossing P, Vart P, Chertow GM, Hou FF, Jongs N, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Bajaj HS, Stefánsson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial. *Diabetes Care* 2021; 44(8):1894-1897
- Provenzano 2022** Provenzano M, Jongs N, Vart P, Stefánsson BV, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. The Kidney Protective Effects of the Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor, Dapagliflozin, Are Present in Patients With CKD Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists. *Kidney Int Rep* 2022; 7(3):436-443
- Schechter 2023** Schechter M, Jongs N, Chertow GM, Mosenzon O, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Langkilde AM, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Effects of Dapagliflozin on Hospitalizations in Patients With Chronic Kidney Disease : A Post Hoc Analysis of DAPA-CKD. *Ann Intern Med* 2023; 176(1):59-66
- Vart 2022** Vart P, Correa-Rotter R, Hou FF, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Douthat W, Escudero E, Isidoro R, Khullar D, Bajaj HS, Wheeler DC, Heerspink HJL. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With CKD Across Major Geographic Regions. *Kidney Int Rep* 2022; 7(4):699-707
- Vart 2023a** Vart P, Jongs N, Wheeler DC, Heerspink HJL, Langkilde AM, Chertow GM. Effectiveness and Safety of Dapagliflozin for Black vs White Patients With Chronic Kidney Disease in

- North and South America: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6(4):e2310877
- Vart 2023b** Vart P, Butt J H, Jongs N, Schechter M, Chertow G M, Wheeler D C, Pecoits-Filho R, Langkilde A M, Correa-Rotter R, Rossing P, McMurray J J V, Heerspink H J L. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease across the Spectrum of Frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2023
- Waijer 2022** Waijer SW, Vart P, Cherney DZI, Chertow GM, Jongs N, Langkilde AM, Mann JFE, Mo-senzon O, McMurray JJV, Rossing P, Correa-Rotter R, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. *Diabetologia* 2022; 65(7):1085-1097
- Wheeler 2020** Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, Douthat W, Dwyer JP, Escudero E, Pecoits-Filho R, Furuland H, Górriz JL, Greene T, Haller H, Hou FF, Kang SW, Isidoro R, Khullar D, Mark PB, McMurray JJV, Kashihara N, Nowicki M, Persson F, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Umanath K, Van Bui P, Wittmann I, Lindberg M, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(10):1700-1711
- Wheeler 2021a** Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(1):22-31
- Wheeler 2021b** Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Pecoits-Filho R, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Umanath K, Langkilde AM, Heerspink HJL. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021; 100(1):215-224
- Wheeler 2022** Wheeler DC, Jongs N, Stefansson BV, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Langkilde AM, McMurray JJV, Rossing P, Nowicki M, Wittmann I, Correa-Rotter R, Sjöström CD, Toto RD, Heerspink HJL. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(9):1647-1656

16.7 Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

16.7.1 Publikacje wykluczone z przeglądu badań oceniających empagliflozynę względem wyłącznego SoC

Amioka M, Sanada R, Matsumura H, Kinoshita H, Sairaku A, Morishima N, Nakano Y. Impact of SGLT2 inhibitors on old age patients with heart failure and chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2023; 370:294-299

Anker SD, Ponikowski P, Wanner C, Pfarr E, Hauske S, Peil B, Salsali A, Ritter I, Koitka-Weber A, Brueckmann M, Lindenfeld J, Abraham WT. Kidney Function After Initiation and Discontinuation of Empagliflozin in Patients With Heart Failure With and Without Type 2 Diabetes: Insights From the EMPERIAL Trials. *Circulation* 2021; 144(15):1265-1267

Butler J, Packer M, Siddiqi TJ, Böhm M, Brueckmann M, Januzzi JL, Verma S, Gergei I, Iwata T, Wanner C, Ferreira JP, Pocock SJ, Filippatos G, Anker SD, Zannad F. Efficacy of Empagliflozin in Patients With Heart Failure Across Kidney Risk Categories. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(19):1902-1914

Cherney D, Lund SS, Perkins BA, Groop P-H, Cooper ME, Kaspers S, Pfarr E, Woerle HJ, von Eynatten M. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016; 59(9):1860-1870

Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Lund SS. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int* 2018; 93(1):231-244

Choi H, Nguyen LA, Wan J, Milani H, McGill K, Park J. Adverse Events of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease: A Retrospective Chart Review. *Perm J* 2021; 25

Interwencja - W badaniu oceniono inhibitory SGLT2 w porównaniu z innymi farmakoterapiami stosowanymi u pacjentów z niewydolnością serca i PChN, hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca (tolwaptan lub leczenie standardowe). Do grupy leczonej inhibitorami SGLT2 zaliczono pacjentów leczonych empagliflozyną w dziennej dawce 10 mg, empagliflozyną w dawce 25 mg lub dapagliflozyną w dawce 10 mg. Ogółem empagliflozynę (bez względu na dawkę) otrzymało 21 pacjentów, a dapagliflozynę - 36 pacjentów. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg.

Populacja - Publikacja prezentująca analizę przeprowadzoną w łącznej populacji 2 badań RCT, EMPERIAL-Preserved i EMPERIAL-Reduced, do których kwalifikowano chorych z niewydolnością serca. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia.

Populacja - Łączna publikacja z 2 badań RCT, EMPEROR-Preserved i EMPEROR-Reduced, przeprowadzona w populacji pacjentów z niewydolnością serca. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia.

Interwencja - Badanie stanowi analizę przeprowadzoną w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w 5 badaniach RCT, w których oceniano efektywność kliniczną leczenia empagliflozyną w dawce 10 lub 25 mg dziennie u pacjentów z cukrzycą typu 2. Do analizy wybrano populacje lub subpopulacje chorych z mikro- lub makroalbuminurią (uACR 30-300 mg/g oraz >300 mg/g). Grupę empagliflozyny porównano z grupą kontrolną stosującą placebo. W grupie empagliflozyny uwzględniono łącznie pacjentów leczonych w dawce 10 i 25 mg. Nie wyodrębniono wyników dla podgrupy leczonej empagliflozyną w dawce 10 mg.

Populacja - Publikacja prezentująca analizy post-hoc, przeprowadzone w łącznej populacji badań RCT oceniających empagliflozynę u chorych z cukrzycą typu 2. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia.

Interwencja - Badanie obserwacyjne mające na celu ocenę obserwowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej działań niepożądanych inhibitorów SGLT1 (przy czym większość pacjentów w badanej kohorcie, 99%, była leczona empagliflozyną). U analizowanych pacjentów empagliflozyna mogła być stosowana w dawce 10 lub 25 mg (obie dawki są zarejestrowane do stosowania w

Cowan A, Jeyakumar N, Kang Y, Dixon SN, Garg AX, Naylor K, Weir MA, Clemens KK. Fracture Risk of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17(6):835-842

Elkeraie A, Zyada R, Elrggal M E, Elrggal M. Safety of SGLT2 inhibitors in patients with different glomerular diseases treated with immunosuppressive therapies. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2023; 79(7):961-966

Furuki T, Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Sakai H, Sato K, Miyakawa M, Tamura K, Kanamori A. The influence of long-term administration of SGLT2 inhibitors on blood pressure at the office and at home in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Clin Hypertens* 2020; 22(12):2306-2314

Green JB, Mottl AK, Bakris G, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, Nangaku M, Rossing P, Scott C, Gay A, Agarwal R. Design of the COMbinatioN effect of Finerenone anD EmpaglifloziN in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR End-point study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38(4):894-903

Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Furuki T, Sakai H, Hatori Y, Sato K, Miyakawa M, Tamura K, Kanamori A. Polypharmacy influences the renal composite outcome in patients treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Clin Transl Sci* 2022; 15(4):1050-1062

Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Furuki T, Sakai H, Sato K, Miyakawa M, Tamura K, Kanamori A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced reduction in the mean arterial pressure improved renal composite outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease: A propensity score-

leczeniu chorych z cukrzycą typu 2). W publikacji nie podano liczb ani odsetków pacjentów stosujących poszczególne dawki empagliflozyny. Nie wyodrębniono wyników pacjentów leczonych w dawce 10 mg.

Interwencja - W badaniu oceniono inhibitory SGLT2 w porównaniu z inhibitorami DPP4 u chorych, którzy rozpoczęli leczenie jednym z leków porównywanych klas. Do grupy leczonej inhibitorami SGLT2 zaliczono pacjentów leczonych empagliflozyną, kanagliflozyną lub dapagliflozyną. Pacjenci leczeni empagliflozyną stanowili 57% (22095/38994) kohorty leczonej SGLT2i. Nie wyodrębniono wyników uzyskanych w podgrupie leczonej empagliflozyną.

Interwencja - Publikacja prezentuje niekontrolowane badanie przeprowadzone w bardzo małej (N = 17) grupie pacjentów z różnymi, kłębuszkowymi chorobami nerek, poddawanych terapii immunosupresyjnej, u których rozpoczęto terapię inhibitorem SGLT2i - dapagliflozyną 10 mg, empagliflozyną 10 mg lub empagliflozyną 25 mg. Nie podano udziału pacjentów leczonych empagliflozyną ani empagliflozyną w dawce 10 mg dziennie; nie wyodrębniono także wyników uzyskanych w podgrupie chorych leczonych empagliflozyną, ani empagliflozyną 10 mg.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym oceniono inhibitory SGLT2 stosowane w Japonii. We wspólnej kohorcie uwzględniono pacjentów leczonych ipragliflozyną, dapagliflozyną, tofogliflozyną, luzeogliflozyną, kanagliflozyną i empagliflozyną, bez względu na stosowane dawki. Pacjenci stosujący empagliflozynę stanowili 23,5% obserwowanej kohorty (24/102). Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną.

Komparator - Publikacja przedstawia główne założenia protokołu badania RCT oceniającego, w populacji chorych z PChN i cukrzycą typu 2, efektywność leczenia skojarzonego empagliflozyną (10 mg) z finerenonem (10 lub 20 mg), w porównaniu z monoterapiami: finerenonem (10 lub 20 mg) + placebo lub empagliflozyną (10 mg) + placebo. Zatem poszukiwana interwencja (EMPA 10) stanowi w badaniu wyłącznie grupę kontrolną, nie ma natomiast grupy kontrolnej z poszukiwanym komparatorem (leczenie standardowe +/- placebo).

Interwencja - Badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu oceny ryzyka zdarzeń nerkowych w związku z polifarmacją w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 współistniejącą z PChN, leczonych inhibitorami SGLT2. Pacjentów stosujących terapię wielolekową (≥ 7 leków) porównywano z pacjentami stosującymi mniejszą liczbę leków (< 7). Pacjentów leczonych empagliflozyną uwzględniono w obu porównywanych subkohortach, łącznie z chorymi przyjmującymi inne inhibitory SGLT2 (ipragliflozyna, dapagliflozyna, tofogliflozyna, luzeogliflozyna, kanagliflozyna). Chory leczeni empagliflozyną stanowili 15% i 16% grupy stosującej ≥ 7 leków i 13% i 12% grupy stosującej < 7 leków, odpowiednio w porównaniu kohort niedopasowanych i dopasowanych. Nie wyodrębniono wyników pacjentów leczonych empagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym oceniono inhibitory SGLT2 stosowane w Japonii. We wspólnej kohorcie uwzględniono pacjentów leczonych ipragliflozyną, dapagliflozyną, tofogliflozyną, luzeogliflozyną, kanagliflozyną i empagliflozyną, bez względu na stosowane dawki. Pacjenci stosujący empagliflozynę stanowili 14,4% obserwowanej kohorty (90/624). Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną.

matched model analysis in Japan. *J Diabetes Invest* 2021; 12(8):1408-1416

Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Saito N, Kanaoka T, Sakai H, Furuki T, Umezono T, Ito S, Suzuki D, Takeda H, Minagawa F, Degawa H, Yamamoto H, MacHimura H, Chin K, Hishiki T, Takihata M, Aoyama K, Umezawa S, Minamisawa K, Aoyama T, Hamada Y, Suzuki Y, Hayashi M, Hatori Y, Sato K, Miyakawa M, Tamura K, Kanamori A. Retrospective Analysis of the Renoprotective Effects of Long-Term Use of Six Types of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(2):110-119

Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Sato K, Miyakawa M, Tamura K, Kanamori A. The Comparison of the Kidney Effects of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide 1 Agonist-Administered Concomitant with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *J Dia Res* 2021; 2021

Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Sato K, Miyakawa M, Tamura K, Kanamori A. The evaluation of noninferiority for renal composite outcomes between sodium-glucose cotransporter inhibitors in Japan. *Prim Care Diabetes* 2021; 15(6):1058-1062

Kobayashi K, Toyoda M, Kimura M, Hatori N, Furuki T, Sakai H, Takihata M, Umezono T, Ito S, Suzuki D, Takeda H, Kanamori A, Degawa H, Yamamoto H, Machimura H, Mokubo A, Chin K, Obana M, Hishiki T, Aoyama K, Nakajima S, Umezawa S, Shimura H, Aoyama T, Sato K, Miyakawa M. Renal effects of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in Japanese type 2 diabetes mellitus patients with home blood pressure monitoring. *Clin Exp Hypertens* 2019; 41(7):637-644

Kobayashi K, Toyoda M, Kimura M, Hatori N, Furuki T, Sakai H, Takihata M, Umezono T, Ito S, Suzuki D, Takeda H, Kanamori A, Degawa H, Yamamoto H, Machimura H, Mokubo A, Chin K, Obana M, Hishiki T, Aoyama K, Nakajima S, Umezawa S, Shimura H, Aoyama T, Sato K, Miyakawa M. Retrospective analysis of effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor in Japanese type 2 diabetes mellitus patients

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym oceniono inhibitory SGLT2 stosowane w Japonii. We wspólnej kohorcie uwzględniono pacjentów leczonych ipragliflozyną, dapagliflozyną, tofogliflozyną, luzeogliflozyną, kanagliflozyną i empagliflozyną, bez względu na stosowane dawki. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu porównania skojarzonej farmakoterapii inhibitorem SGLT2 z inhibitorem DPP4 z leczeniem skojarzonym SGLT2i z lekiem z grupy GLP1Ra, u pacjentów ze współwystępującą cukrzycą typu 2 i PChN pod względem wpływu na czynność nerek. Pacjenci leczenia empagliflozyną zostali zaliczeni do obu porównywanych grup i stanowili, odpowiednio 13,7% i 8,9% w kohorcie wyjściowej (bez dopasowania) i w kohorcie dopasowanej. Nie wyodrębniono wyników obserwowanych u pacjentów leczonych empagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, którego celem było porównanie leków z grupy inhibitorów SGLT2 podzielonych na podstawie posiadania i nieposiadania wysokiej jakości dowodów naukowych efektywności klinicznej w zakresie korzyści sercowo-naczyniowych (z tzw. CVOTs; ang. Cardio Vascular Outcome Trials) w kohorcie chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 i PChN. Do grupy posiadającej dowody naukowe typu CVOTs zaliczono empagliflozynę, kanagliflozynę i dapagliflozynę, a do grupy pozbawionej dowodów naukowych z CVOTs - ipragliflozynę, tofogliflozynę i luzeogliflozynę. Pacjenci leczenia empagliflozyną stanowili 33% (90/536) w grupie chorych leczonych SGLT2i posiadających dowody naukowe CVOTs. Nie wyodrębniono wyników obserwowanych u pacjentów leczonych empagliflozyną, ani nie przeprowadzono porównania pomiędzy empagliflozyną a dapagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne mające na celu ocenę zależności pomiędzy domowym monitorowaniem ciśnienia tętniczego krwi przez pacjentów a skutecznością praktyczną inhibitorów SGLT2 u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu 2 i PChN. Pacjenci leczenia empagliflozyną stanowili 30,7% (31/101) ocenianej kohorty. Nie wyodrębniono wyników obserwowanych u pacjentów leczonych empagliflozyną.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym oceniono inhibitory SGLT2 stosowane w Japonii w populacji chorych z cukrzycą typu 2 współistniejącą z PChN. We wspólnej kohorcie uwzględniono pacjentów leczonych ipragliflozyną, dapagliflozyną, tofogliflozyną, luzeogliflozyną, kanagliflozyną i empagliflozyną, bez względu na stosowane dawki. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg, ani nie podano ich udziału w podgrupie leczonych tym lekiem.

with chronic kidney disease. *Diab Vasc Dis Res* 2019; 16(1):103-107

Levin A, Perkovic V, Wheeler DC, Hantel S, George JT, von Eynatten M, Koitka-Weber A, Wanner C. Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes across KDIGO Risk Categories: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(10):1433-1444

Lin YH, Huang YY, Hsieh SH, Sun JH, Chen ST, Lin CH. Renal and Glucose-Lowering Effects of Empagliflozin and Dapagliflozin in Different Chronic Kidney Disease Stages. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:820

Liu AYL, Low S, Yeoh E, Lim EK, Renaud CJ, Teoh STY, Tan GFL, Chai CC, Liu B, Subramaniam T, Sum CF, Lim SC. A real-world study on SGLT2 inhibitors and diabetic kidney disease progression. *Clin Kidney J* 2022; 15(7):1403-1414

Masajtis-Zagajewska A, Hołub T, Pęczek K, Makówka A, Nowicki M. Different Effects of Empagliflozin on Markers of Mineral-Bone Metabolism in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Stage 3 Chronic Kidney Disease. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(12)

Miyoshi H, Kameda H, Yamashita K, Nakamura A, Kurihara Y. Protective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with rapid renal function decline, stage G3 or G4 chronic kidney disease and type 2 diabetes. *J Diabetes Invest* 2019; 10(6):1510-1517

Mora-Fernández C, Sánchez-Niño MD, Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Pérez-Delgado N, Valiño-Rivas L, Fernández-Fernández B, Ortiz A, Navarro-González JF. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors increase Klotho in patients with diabetic kidney disease: A clinical and experimental study. *Biomed Pharmacother* 2022; 154:113677

Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, Surapaneni A, Chauhan K, Poojary P, Saha A, Ferket B, Grams ME, Coca SG. Acute kidney injury in patients on SGLT2 inhibitors: A propensity-matched analysis. *Diabetes Care* 2017; 40(11):1479-1485

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki analizy post-hoc z badania RCT EMPA-REG OUTCOME, przeprowadzonego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Populacja - Badanie obserwacyjne, do którego włączano pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, leczonych inhibitorami SGLT2i. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia (ani występowanie albuminurii lub obniżonej wartości eGFR).

Interwencja - Badanie obserwacyjne, mające na celu ocenę korzyści nerkowych ze stosowania inhibitorów SGLT2 w populacji pacjentów z cukrzycową chorobą nerek. Pacjenci uwzględnieni w subkohorcie leczonej empagliflozyną mogli przyjmować ten lek w dawce dziennej 10 mg lub 25 mg, przy czym w publikacji zaznaczono, że w populacji badania rekomendowana dawka empagliflozyny wynosiła 25 mg. Nie podano liczby ani odsetka pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg, ani nie wyodrębniono wyników dla tej grupy chorych. Średnia dawka dzienna empagliflozyny w podgrupie pacjentów wynosiła 17,8 mg, co wskazuje na znaczny udział pacjentów przyjmujących ten lek w dawce wyższej, niż poszukiwana.

Komparator - Badanie kliniczne, w którym oceniono wpływ 7-dniowego leczenia empagliflozyną na markery metabolizmu kostnego u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek, w porównaniu z pacjentami z niecukrzycową PChN - w związku z potencjalnie zwiększonym ryzykiem złamań w związku ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 (porównano różnice przed vs po leczeniu EMPA) ALE oceniono też wpływ na albuminurię. Dostępne też wyniki pre-post dla całej kohorty. Badanie nie obejmuje grupy kontrolnej stosującej leczenie standardowe. Okres leczenia w badaniu jest zbyt krótki do wiarygodnej oceny bezpieczeństwa lub skuteczności (7 dni).

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym oceniano praktyczną skuteczność inhibitorów SGLT2 w populacji z cukrzycą typu 2, PChN w stadium G3-G4 i szybkim spadkiem eGFR. W badanej kohorcie uwzględniono pacjentów leczonych dowolnym inhibitorem SGLT2 wśród dostępnych w Japonii, w tym tylko jednego chorego przyjmującego empagliflozynę (1/17; 5,9%).

Interwencja - Badanie obserwacyjne, oceniające wpływ leczenia SGLT2i na stężenie białka Klotho u chorych z nefropatią cukrzycową. Wyodrębniono podgrupę 15 pacjentów leczonych empagliflozyną, ale stosowana dawka empagliflozyny była wyższa od poszukiwanej (25 mg dziennie).

Interwencja - Badanie obserwacyjne, oceniające wpływ leczenia SGLT2i na ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek u chorych z cukrzycą typu 2 i współistniejącą PChN. Po wyodrębnieniu dopasowanych kohort pacjenci przyjmujący empagliflozynę stanowili 8,9% (33/372) opisanej kohorty Mount Sinai oraz 28,6% (355/1207) kohorty Geisinger. W ramach analizy wrażliwości wyodrębniono wyniki dla podgrup leczonych określonymi

Nagasu H, Yano Y, Kanegae H, Heerspink HJL, Nagaku M, Hirakawa Y, Sugawara Y, Nakagawa N, Tani Y, Wada J, Sugiyama H, Tsuruya K, Nakano T, Maruyama S, Wada T, Yamagata K, Narita I, Tamura K, Yanagita M, Terada Y, Shigematsu T, Sofue T, Ito T, Okada H, Nakashima N, Kataoka H, Ohe K, Okada M, Itano S, Nishiyama A, Kanda E, Ueki K, Kashihara N. Kidney outcomes associated with SGLT2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in real-world clinical practice: the japan chronic kidney disease database. *Diabetes Care* 2021; 44(11):2542-2551

Nakamura A, Miyoshi H, Kameda H, Yamashita K, Kurihara Y. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal function in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria. *Diabetol Metab Syndr* 2020; 12(1)

Raman RB, Kumar D, Roushan R. Comparative Study of Efficacy and Safety of Empagliflozin vs Linagliptin as Add on Therapy to Insulin in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Tertiary Care Centre of Eastern India. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2022; 77(2):139-145

Rhee JJ, Han J, Montez-Rath ME, Kim SH, Cullen MR, Stafford RS, Winkelmayer WC, Chertow GM. Cardiovascular outcomes associated with prescription of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(5):928-937

Rotbain Curovic V, Houliand M B, Kroonen Myam, Jongs N, Zobel E H, Hansen T W, Tavenier J, Eugen-Olsen J, Laverman G D, Kooy A, Persson F, Rossing P, Heerspink H J L. Overall and inter-individual effect of four different drug classes on soluble urokinase plasminogen activator receptor in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2023

Sharma A, Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Pfarr E, Petrini M, Kraus BJ, Wanner C, Packer M, Butler J, Anker SD. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2023

Sharma K, Zhang G, Hansen J, Bjornstad P, Lee H J, Menon R, Hejazi L, Liu J J, Franzone A, Looker H C, Choi B Y, Fernandez R, Venkatachalam M A, Kugathasan L, Sridhar V S, Natarajan L, Zhang J, Sharma V, Kwan B, Waikar S, Himmelfarb J, Tuttle K,

inhibitorami SGLT2i, w tym empagliflozyną (tylko w kohorcie Geisinger), jednak nie podano dawki empagliflozyny stosowanej u obserwowanych pacjentów, ani nie wyodrębniono pacjentów leczonych w dawce 10 mg (u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być stosowana również dawka 25 mg).

Interwencja - Badanie obserwacyjne, oceniające wpływ leczenia SGLT2i na wyniki nerkowe u pacjentów z cukrzycą typu 2 współistniejącą z PChN, w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych. Po dopasowaniu kohort pacjenci leczeni empagliflozyną stanowili 20,3% (210/1033) grupy leczonej SGLT1. Nie wyodrębniono wyników obserwowanych u chorych przyjmujących empagliflozynę.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, w którym oceniano praktyczną skuteczność inhibitorów SGLT2 w populacji z cukrzycą typu 2 współistniejącą z PChN w podgrupach według kategorii albuminurii (A1, A2, A3). Pacjenci leczeni empagliflozyną stanowili 8,7%, 4,0% i 12,5%, odpowiednio w podgrupach A1, A2 i A3. Nie wyodrębniono wyników pacjentów leczonych empagliflozyną.

Komparator - Badanie kliniczne z randomizacją, w którym oceniono efektywność kliniczną empagliflozyny 10 mg u chorych z cukrzycą typu 2 współistniejącą z PChN, jako leczenia dodanego do insulinoterapii. W grupie kontrolnej stosowano inhibitor DPP4 - linagliptynę 5 mg - jako leczenie dodane do insulinoterapii. Badanie nie obejmowało grupy kontrolnej stosującej standardowe leczenie PChN z lub bez dodanego placebo.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu oceny leczenia związku terapii inhibitorami SGLT2i, w porównaniu z inhibitorami DPP4, z wynikami sercowo-naczyniowymi u pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącą PChN. W publikacji nie podano informacji o liczbie ani odsetku chorych leczonych empagliflozyną w grupie SGLT2i. Nie wyodrębniono wyników pacjentów leczonych empagliflozyną.

Komparator - Analiza *post-hoc* przeprowadzona w populacji 2 randomizowanych badań w schemacie *cross-over* - ROTATE-1 i ROTATE-2, porównująca wpływ leków różnych grup na biomarker suPAR (ang. *soluble urokinase plasminogen activator receptor*) u chorych z cukrzycą typu 1 lub 2 i albuminurią (uACR 30-500 mg/g). Oceniano względem siebie terapie empagliflozyną (10 mg), telmisartanem, linagliptyną i barycetynybem; nie uwzględniono interwencji w postaci wyłącznie terapii standardowej z lub bez placebo.

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki dodatkowej analizy z badania RCT EMPEROR-Preserved, przeprowadzonego w populacji pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Populacja - Publikacja zawiera wyniki uzyskane w różnych kohortach pacjentów, dotyczące potencjalnego związku wskaźnika UAdCR (stosunek adeniny do kreatyniny w moczu) z wynikami istotnymi klinicznie. Prezentowane wyniki dotyczące empagliflozyny pochodziły z grupy pacjentów włączonych do

Kestenbaum B, Fuhrer T, Feldman H, de Boer I H, Tucci F C, Sedor J, Heerspink H L, Schaub J, Otto E, Hodgin J B, Kretzler M, Anderton C, Alexandrov T, Cherney D, Lim S C, Nelson R G, Gelfond J, Iyengar R. Role of endogenous adenine in kidney failure and mortality with diabetes. medRxiv 2023

Siddiqi TJ, Anker SD, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Böhm M, Brueckmann M, Chopra VK, Iwata T, Januzzi J, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Vedin O, Verma S, Zhang Y, Zannad F, Packer M, Butler J. Health status across major subgroups of patients with heart failure and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2023

Takahashi K, Nakamura A, Furusawa S, Yokozeki K, Sugawara H, Yanagisawa H, Aikawa K, Kikuchi H. Initial dip predicts renal protective effects after the administration of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria. J Clin Transl Endocrinol 2020; 22

Triantafylidis LK, Hawley CE, Fagbote C, Li J, Genovese N, Paik JM. A Pilot Study Embedding Clinical Pharmacists Within an Interprofessional Nephrology Clinic for the Initiation and Monitoring of Empagliflozin in Diabetic Kidney Disease. J Pharm Pract 2021; 34(3):428-437

Tuttle KR, Levin A, Nangaku M, Kadowaki T, Agarwal R, Hauske SJ, Elsäßer A, Ritter I, Steubl D, Wanner C, Wheeler DC. Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. Diabetes Care 2022; 45(6):1445-1452

Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, Hantel S, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Groop PH. Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. J Am Soc Nephrol 2018; 29(11):2755-2769

Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B, Koitka-Weber A, Mattheus M, George JT, von Eynatten M, Hauske SJ. Consistent effects of empagliflozin on cardiovascular and kidney outcomes irrespective of diabetic kidney disease categories: Insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes Obes Metab 2020; 22(12):2335-2347

Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Zinman B. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus,

jednoramiennego badania klinicznego ATRIMA (NCT01392560), do którego kwalifikowano pacjentów z cukrzycą typu 1 i wyjściową wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²; obecność PChN nie stanowiła kryterium włączenia do tego badania.

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki dodatkowej analizy z badania RCT EMPEROR-Preserved, przeprowadzonego w populacji pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu oceny efektów nefroprotekcyjnych stosowania SGLT2i, w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, u chorych z cukrzycą typu 2 i PChN z normoalbuminurią. Pacjenci leczeni empagliflozyną stanowili 28,6% chorych uwzględnionych w grupie stosującej SGLT2i. Nie wyodrębniono wyników pacjentów leczonych empagliflozyną.

Rodzaj badania - Małe badanie obserwacyjne (N = 14), bez grupy kontrolnej, nie oceniające wpływu leczenia empagliflozyną na ryzyko zdarzeń istotnych klinicznie; oceniono zmiany parametrów laboratoryjnych w krótkim (6 mies.) okresie obserwacji. Celem badania nie była ocena efektywności praktycznej empagliflozyny lecz ocena modelu opieki nad pacjentami rozpoczynającymi terapię inhibitorem SGLT2, opartej na współpracy nefrologa i farmaceuty.

Interwencja - Badanie stanowi analizę ryzyka zdarzeń niepożądanych w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach z randomizacją oceniających empagliflozynę w dawce 10 lub 25 mg dziennie względem placebo u chorych z cukrzycą, w subpopulacji chorych z PChN (zdefiniowaną jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Pacjenci leczeni empagliflozyną w dawce dziennej 10 mg stanowili 50,6% (769/1519) wszystkich chorych uwzględnionych w grupie leczonej empagliflozyną. Nie podano odrębnych wyników dla podgrupy chorych leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg.

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki dodatkowej analizy z badania RCT EMPA-REG OUTCOME, przeprowadzonego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki analizy post-hoc z badania RCT EMPA-REG OUTCOME, przeprowadzonego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki dodatkowej analizy z badania RCT EMPA-REG OUTCOME, przeprowadzonego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018; 137(2):119-129

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

Zhao JZ, Weinhandl ED, Carlson AM, St Peter WL. Hypoglycemia Risk With SGLT2 Inhibitors or Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists Versus Sulfonylureas Among Medicare Insured Adults With CKD in the United States. *Kidney Med* 2022; 4(8)

Populacja - Publikacja prezentuje wyniki dodatkowej analizy z badania RCT EMPEROR-Reduced, przeprowadzonego w populacji pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Rozpoznanie PChN nie stanowiło kryterium włączenia do badania.

Interwencja - Badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu oceny ryzyka hipoglikemii związanej ze zużyciem zasobów systemu ochrony zdrowia w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 współistniejącą z PChN przyjmujących lek z grupy SGLT2i lub GLP1-RA, w porównaniu z pacjentami leczonymi sulfonilomocznikiem. Pacjentów leczonych SGLT2i włączono do kohorty łącznie z pacjentami leczonymi GLP1-RA. Nie podano liczby ani odsetka pacjentów leczonych empagliflozyną ani nie wyodrębniono wyników pacjentów leczonych empagliflozyną.

16.7.2 Publikacje wykluczone z porównania pośredniego (badania z randomizacją oceniające dapagliflozynę)

Publikacja	Badanie/a	Przyczyna wykluczenia
Bartholdy K V, Johansen N D, Landler N, Skaarup K G, Jensen J, Bressendorff I, Schou M, Christensen J, Feldt-Rasmussen B, Vaduganathan M, Solomon S, Haynes R, Persson F, Rossing P, Køber L, Zannad F, Hansen D, Biering-Sørensen T. Effects of Dapagliflozin on Echocardiographic Measures of Cardiac Structure and Function in Patients with Chronic Kidney Disease: The DECODE-CKD Trial. <i>Kidney360</i> 2023; 4(2):143-149	DECODE-CKD	Brak wyników - Publikacja przedstawia główne założenia protokołu badania RCT DECODE-CKD. Wyniki nie są jeszcze dostępne (badanie w fazie rekrutacji).
Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, Langkilde AM, Heerspink HJL. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2019; 7(6):429-441	DELIGHT	Heterogeniczność - Ze względu na bardzo krótki czas leczenia i obserwacji w fazie randomizowanej (24 tygodnie- skuteczność; bezpieczeństwo- 27 tyg. [3 tyg. po zakończeniu leczenia]) i brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych skuteczności badanie nie spełniało kryteriów włączenia do porównania pośredniego.
Provenzano M, Puchades MJ, Garofalo C, Jongs N, D'Marco L, Andreucci M, De Nicola L, Gorris JL, Heerspink HJL. Albuminuria-Lowering Effect of Dapagliflozin, Eplerenone, and Their Combination in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Crossover Clinical Trial. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2022; 33(8):1569-1580	ROTATE-3	Heterogeniczność - Badanie kliniczne z randomizacją, w którym oceniono efektywność kliniczną skojarzonego leczenia dapagliflozyną z eplerenonem (lekiem moczopędnym z grupy MRA), w porównaniu do monoterapii dapagliflozyną i monoterapii eplerenonem- stosowanych jako terapie dodane do standardowego leczenia ACEi/ARB- w populacji pacjentów z PChN. Schemat badawczy nie obejmował grupy kontrolnej leczonej placebo dodanym do ACEi/ARB lub ACEi/ARB bez DAPA i bez eplerenonu (lub stosujących/niestosujących eplerenon w ramach standardowej praktyki). Ponadto badanie przeprowadzono w niemożliwym uwzględnieniu go w porównaniu pośrednim schemacie <i>cross-over</i> , oceniane punkty

Publikacja	Badanie/a	Przyczyna wykluczenia
		końcowe skuteczności były wyłącznie surogatowe, a czas leczenia był bardzo krótki (4 tygodnie).
Sen T, Scholtes R, Greasley PJ, Cherney DZI, Dekkers CCJ, Vervloet M, Danser AHJ, Barbour SJ, Karlsson C, Hammarstedt A, Li Q, Laverman GD, Bjornstad P, van Raalte DH, Heerspink HJL. Effects of dapagliflozin on volume status and systemic haemodynamics in patients with chronic kidney disease without diabetes: Results from DAPASALT and DIAMOND. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2022; 24(8):1578-1587	DIAMOND	Heterogeniczność - Ze względu na schemat badawczy bez grup równoległych (badanie <i>cross-over</i>), bardzo krótki czas leczenia i obserwacji (6 tygodni) i brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych skuteczności badanie nie spełniało kryteriów włączenia do porównania pośredniego.
van der Aart-van der Beek AB, Apperloo E, Jongs N, Rouw DB, Sjöström CD, Friedli I, Johansson L, van Raalte DH, Hoogenberg K, Heerspink HJL. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin, exenatide, and their combination in patients with type 2 diabetes: A randomized cross-over clinical study. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2023; 25(6):1758-1768	DECADE	Heterogeniczność - Badanie kliniczne z randomizacją, w którym oceniono efektywność kliniczną skojarzonego leczenia dapagliflozyną z eksenatydem (lekiemprzeciw cukrzycowym), w porównaniu do monoterapii dapagliflozyną i monoterapii eksenatydem- w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikro- lub makroalbuminurią. Schemat badawczy nie obejmował grupy kontrolnej leczoney placebo dodanym do ACEi/ARB lub ACEi/ARB bez DAPA i bez eksenatydu (lub stosujących/niestosujących eksenatydy w ramach standardowego leczenia cukrzycy). Ponadto badanie przeprowadzono w niemożliwym uwzględnienia go w porównaniu pośrednim schemacie <i>cross-over</i> , oceniane punkty końcowe skuteczności były wyłącznie surogatowe, a czas leczenia był bardzo krótki (6 tygodni).
van der Aart-van der Beek AB, Cherney D, Laverman GD, Stefansson B, van Raalte DH, Hoogenberg K, Reyner D, Li Q, Di Tanna GL, Greasley PJ, Heerspink HJL. Renal haemodynamic response to sodium-glucose cotransporter-2 inhibition does not depend on protein intake: An analysis of three randomized controlled trials. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2021; 23(8):1961-1967	DELIGHT, DIAMOND, IMPROVE	Heterogeniczność - Publikacja przedstawiająca łączne wyniki dodatkowej analizy dotyczącej wpływu podaży białka w diecie pacjentów z PChN na związane z leczeniem dapagliflozyną zmiany eGFR i uACR, przeprowadzonej na podstawie indywidualnych danych pacjentów z 3 badań RCT. Dwa z uwzględnionych badań zostały przeprowadzone w schemacie <i>cross-over</i> . Wszystkie badania charakteryzowały się krótkim (24 tyg.) lub bardzo krótkim (6 tyg.) czasem leczenia. Analiza prezentowana w publikacji dotyczyła wyłącznie surogatowych punktów końcowych. Z wymienionych przyczyn publikacja nie spełniała kryteriów włączenia do porównania pośredniego. Ponadto do badania IMPROVE kwalifikowano pacjentów z cukrzycą typu 2 i albuminurią, ale nie postawiono jednoznacznego wymogu rozpoznania PChN.
Jian X, Yang Q-L, Xiao S, Jing Z, Hu S-D. The effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on diabetic nephropathy and serum oxidized low-density lipoprotein levels. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> 2018; 22(12):3994-3999	<i>Jian 2018</i>	Interwencja - W badaniu stosowano inną dawkę dapagliflozyny, niż poszukiwana (50 mg dziennie).
van der Aart-van der Beek AB, Koomen JV, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Boulton DW, Gansevoort RT, Greasley PJ, Abdul Gafor AH, Laverman GD, Li Q, Lim SK, Stevens J, Vervloet MG, Singh S, Cattran DC, Reich HN, Cherney DZI, Heerspink HJL. Evaluation of the Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationship of Dapagliflozin in Patients without Diabetes and with Chronic Kidney	DIAMOND	Heterogeniczność - Ze względu na schemat badawczy bez grup równoległych (badanie <i>cross-over</i>), bardzo krótki czas leczenia i obserwacji (6 tygodni) i brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych skuteczności badanie nie spełniało kryteriów włączenia do porównania pośredniego.

Publikacja	Badanie/a	Przyczyna wykluczenia
Disease. Clin Pharmacokinet 2021; 60(4):517-525		
Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, Laverman GD, Lim SK, Di Tanna GL, Reich HN, Vervloet MG, Wong MG, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8(7):582-593	DIAMOND	Heterogeniczność - Ze względu na schemat badawczy bez grup równoległych (badanie cross-over), bardzo krótki czas leczenia i obserwacji (6 tygodni) i brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych skuteczności badanie nie spełniało kryteriów włączenia do porównania pośredniego.
Curovic VR, Eickhoff MK, Rönkkä T, Frimodt-Møller M, Hansen TW, Mischak H, Rossing P, Ahluwalia TS, Persson F. Dapagliflozin Improves the Urinary Proteomic Kidney-Risk Classifier CKD273 in Type 2 Diabetes with Albuminuria: A Randomized Clinical Trial. Diabetes Care 2022; 45(11):2662-2668	Curovic 2022	Heterogeniczność - Ze względu na schemat badawczy bez grup równoległych (badanie cross-over), bardzo krótki czas leczenia i obserwacji (12 x 12 tygodni) i brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych skuteczności badanie nie spełniało kryteriów włączenia do porównania pośredniego. Ponadto do badania kwalifikowano pacjentów z cukrzycą typu 2 i albuminurią, ale nie postawiono jednoznacznego wymogu rozpoznania PChN.
Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, Stefansson BV, Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2018; 33(11):2005-2011	Dekkers 2018	Heterogeniczność - Analiza <i>post-hoc</i> w podgrupie chorych z 11 badań RCT. Nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych skuteczności, wobec czego badanie nie spełniało kryteriów włączenia do porównania pośredniego.
Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, Langkilde AM, Sjöström CD, Sartipy P. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. Diabetes Obes Metab 2018; 20(11):2532-2540	DERIVE	Heterogeniczność - Ze względu na bardzo krótki czas leczenia i obserwacji (24 tygodnie leczenia w fazie randomizowanej) i brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych skuteczności badanie nie spełniało kryteriów włączenia do porównania pośredniego.
Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson E, Cain VA, Sjöström CD. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. Diabetologia 2016; 59(9):2036-2039	Kohan 2014	Heterogeniczność - W badaniu nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych skuteczności, wobec czego badanie nie spełniało kryteriów włączenia do porównania pośredniego.
Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. Kidney Int 2014; 85(4):962-971	Kohan 2014	Heterogeniczność - W badaniu nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych skuteczności, wobec czego badanie nie spełniało kryteriów włączenia do porównania pośredniego. Ponadto kryteria włączenia nie obejmowały konieczności stosowania leczenia standardowego PChN (ACEi/ARB u pacjentów bez przeciwwskazań lub nietolerancji tych leków).
Yoshihara F, Imazu M, Hamasaki T, Anzai T, Yasuda S, Ito S, Yamamoto H, Hashimura K, Yasumura Y, Mori K, Watanabe M, Asakura M, Kitakaze M. An Exploratory Study of Dapagliflozin for the Attenuation of Albuminuria in Patients with Heart Failure and	DAPPER	Populacja - Publikacja przedstawia główne założenia protokołu badania RCT, oceniającego wpływ dapagliflozyny na nasilenie albuminurii i zdarzenia sercowo-naczyniowe u chorych z cukrzycą typu 2 i współistniejącą zastoinową niewydolnością serca. Zgodnie z przedstawionymi kryteriami włączenia, kwalifikacja do badania nie wymagała rozpoznania PChN, ani nieprawidłowych wartości eGFR, albuminurii lub białkomoczu.

Publikacja	Badanie/a	Przyczyna wykluczenia
Type 2 Diabetes Mellitus (DAPPER). Cardiovasc Drugs Ther 2018; 32(2):183-190		

16.8 Publikacje uwzględnione jako dane uzupełniające dla podgrupy z eGFR od 45 do <90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g

BI R2208



Dane poufne, udostępnione przez Zleceniodawcę.

Butler 2023

Butler J, Packer M, Siddiqi TJ, Böhm M, Brueckmann M, Januzzi JL, Verma S, Gergei I, Iwata T, Wanner C, Ferreira JP, Pocock SJ, Filippatos G, Anker SD, Zannad F. Efficacy of Empagliflozin in Patients With Heart Failure Across Kidney Risk Categories. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(19):1902-1914.

16.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do analizy

16.9.1 Badanie EMPA-KIDNEY

Tabela 140. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EMPA-KIDNEY.

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; Publikacje pełnotekstowe: <i>EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023</i> ; Inne źródła: <i>EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, grupą kontrolną i podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Tak: podwójne (pacjenci, personel medyczny, centralne potwierdzenie wybranych, ocenianych zdarzeń klinicznych przez zaślepionych klinicystów)		
Skala Jadad	5/5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	241 (8 krajów w Europie, Ameryce Płn. i Azji Wsch.: Niemcy, USA, Wielka Brytania, Chiny, Malesja, Japonia, Kanada, Włochy)	Sponsor	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, United Kingdom Medical Research Council, British Heart Foundation, National Institute for Health and Care Research Biomedical Research Council, Health Data Research UK
Okres obserwacji	Mediana (IQR) [lata]: 2,0 (1,5; 2,4)		
Oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> Badanie przeprowadzono w schemacie, w którym moment analizy danych, przy założonej mocy, jest zależny od liczby zaobserwowanych zdarzeń (ang. <i>event-driven</i>). Oszacowano, że wystąpienie zdarzenia I-rzędowego punktu końcowego u 1070 pacjentów zapewni 90% moc statystyczną (w teście obustronnym, przy $p = 0,05$) wykrycia redukcji ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego o 18% w grupie EMPA, w porównaniu z grupą placebo. W tym celu zaplanowano poddanie randomizacji ok. 6000 pacjentów (co zostało przeprowadzone – randomizacji poddano 6609 pacjentów). W protokole zaplanowano przeprowadzenie jednej analizy śródkresowej skuteczności, po wystąpieniu pierwszego zdarzenia schyłkowej niewydolności nerek (SNN) u 150 pacjentów. Liczby zdarzeń były monitorowane przez komitet zaślepiony względem alokacji pacjentów do grup. 		

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; Publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*)

Analiza statystyczna

- W oparciu o liczbę zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego w momencie analizy śródokresowej (n = 624), warunki rekomendacji przerwania badania z powodu wykazanej przewagi EMPA nad placebo określono jako: HR <0,778 dla I-rzędowego punktu końcowego i drugorzędowego punktu końcowego „SNN lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV)”, przy wartościach p w testach obustronnych, odpowiednio, <0,0017 i <0,05. W marcu 2022 r. niezależny komitet monitorujący poinformował o spełnieniu obu wymienionych warunków w momencie przeprowadzenia formalnej analizy śródokresowej, co doprowadziło do wczesnego przerwania badania z powodu wykazanej skuteczności EMPA, obserwację pacjentów w badaniu zakończono w dniu 05.07.2022 r.
- Analizy punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z regułą *intention-to-treat* (ITT); z wyjątkiem wybranych analiz dodatkowych/eksploracyjnych (tj. o ile nie zaznaczono inaczej).
- Hipotezy w badaniu podlegały testowaniu hierarchicznemu: w przypadku istotnego statystycznie wyniku dla I-rzędowego punktu końcowego formalnej analizie statystycznej poddawano hipotezy dotyczące kluczowych II-rzędowych punktów końcowych.
- W analizie kluczowych II-rzędowych punktów końcowych zastosowano korektę poziomu istotności statystycznej dla zredukowania ryzyka błędu przypadkowego wyniku spowodowanego wielokrotnym testowaniem. Pozostałe II-rzędowe punkty końcowe testowano bez korekty, przy nominalnym poziomie istotności statystycznej $\alpha = 0,05$ (dla testów obustronnych).
- Analizy czasu-do-zdarzenia (wykonane w przypadku większości ocenianych wyników skuteczności i bezpieczeństwa) przeprowadzono w modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a (analiza regresji), z korektą wyjściowych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiennych określonych w algorytmie minimalizacji (wiek, płci, wywiadu cukrzycy, eGFR, uACR i regionu geograficznego); wynikiem była wartość HR z 95% CI. Wartości HR nie szacowano w przypadku niskich liczb zdarzeń (<10). Do porównania grup i szacowania 95% CI wykorzystywano test χ^2 Walda, a w przypadku małych liczb zdarzeń wykonywano test Fishera.
- W analizie ryzyka pierwszej i kolejnych hospitalizacji wykorzystano model semi-parametryczny *joint frailty*, z korektą wyjściowych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiennych określonych w algorytmie minimalizacji (wiek, płci, wywiadu cukrzycy, eGFR, uACR i regionu geograficznego); wynikiem była wartość HR z 95% CI.
- W analizie wyników III-rzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych opartych na rocznej zmianie wartości eGFR zastosowano modele *shared-parameter* oraz modele mieszane dla pomiarów powtarzanych, z korektą wyjściowych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wieku, płci, wywiadu cukrzycy, uACR i regionu; wynikiem była wartość MD z 95% CI.
- W analizach innych ciągłych punktów końcowych, ocenianych wyłącznie w okresie obserwacji (parametry laboratoryjne), przeprowadzono porównania średnich wartości testem t.
- W analizach wyników kategoryalnych stosowano test χ^2 , a przy niskich liczbach zdarzeń – test Fishera.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Progresa choroby nerek (SNN [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki] lub trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (zgon CV) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia; określenie „trwały” (ang. *sustained*) rozumiano jako: uzyskany w dwóch kolejnych pomiarach podczas zaplanowanych wizyt w okresie obserwacji (w odstępie ≥ 30 dni) lub podczas ostatniej zaplanowanej wizyty lub ostatniej wizyty poprzedzającej zgon (lub wycofanie zgody na udział w badaniu); dializoterapię uznawano za „przewlekłą” w przypadku jej trwania przez ≥ 90 dni

Punkty końcowe

Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:

- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon CV – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Hospitalizacja, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń
- Zgon, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia zdarzenia

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; Publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*)

Inne drugorzędowe punkty końcowe:

- Progresja choroby nerek – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Zgon CV – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Zgon CV lub SNN – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia

Trzeciorzędowe punkty końcowe skuteczności:

- Składowe złożonego punktu końcowego progresja choroby nerek:
 - SNN [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki] lub trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub zgon z przyczyn nerkowych – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
 - SNN [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki] – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia†
 - trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m² – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia†
 - trwały spadek eGFR o ≥40% (od momentu randomizacji) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Roczny spadek wartości eGFR, odrębnie dla dwóch przedziałów czasowych:
 - od wartości wyjściowej do końcowej wizyty w okresie obserwacji (*total slope*)
 - od ukończenia 2. miesiąca w leczeniu/obserwacji do końcowej wizyty w okresie obserwacji (*chronic slope*)
- SNN lub zgon, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Progresja choroby nerek lub zgon, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Zgony wg przyczyn – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE; ang. *MAJOR Cardiovascular Event*), zdefiniowane jako zgon CV, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Nowe rozpoznanie cukrzycy (zdefiniowane jako rozpoznanie kliniczne, rozpoczęcie leczenia hipoglikemizującego lub stężenie HbA1c ≥48 mmol/mol – wg co najmniej pojedynczego pomiaru w laboratorium centralnym) w podgrupie pacjentów wolnych od cukrzycy w momencie randomizacji; ogółem oraz odrębnie u chorych z wyjściową normoglikemią (stężenie HbA1c <39 mmol/mol) oraz ze stanem przedcukrzycowym (stężenie HbA1c od ≥39 do <48 mmol/mol) – czas do wystąpienia zdarzenia
- Dna moczanowa (zgłoszona przez pacjenta) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Analizy podgrup pierwszorzędowego punktu końcowego, względem: przebytych/współistniejących chorób (cukrzyca [podgrupy „kluczowe”], choroba CV, niewydolność serca, choroba naczyń obwodowych, rozpoznanie pierwotnej choroby nerek [etiologia]); charakterystyk pacjentów (wiek, płeć, region, ciśnienie krwi, BMI); wartości parametrów laboratoryjnych w momencie randomizacji (HbA1c, eGFR [podgrupy „kluczowe”], uACR [podgrupy „kluczowe”], NT-proBNP, hematokryt, kategoria ryzyka wg KDIGO); leków stosowanych w momencie randomizacji (inhibitor RAS, beta-bloker, lek moczopędny)

Ocena bezpieczeństwa:

- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE; ang. *Serious Adverse Events*) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia:
 - zakażenie dróg moczowych (ogółem i wg płci)
 - zakażenie genitalne (ogółem i wg płci)
 - hiperkaliemia
 - ostre uszkodzenie nerek
 - odwodnienie
- Zdarzenia niepożądane (AE) podlegające specjalnemu monitorowaniu (AESI; ang. *Adverse Events of Special Interest*) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia:

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; Publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*)

- uszkodzenie wątroby (ogółem i wg przyczyn), zdefiniowane jako aktywność ALT lub AST do $\geq 5 \times$ górnej granicy normy (GGN) lub jako połączenie aktywności ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN i bilirubiny $\geq 2 \times$ GGN w tej samej próbce krwi
- kwasica ketonowa (ogółem i wg wyjściowego statusu rozpoznania cukrzycy)
- amputacja w obrębie kończyny dolnej (ogółem i wg poziomu amputacji)
- Inne AE związane z pytaniem badawczym – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia:
 - złamanie kości (ogółem, wg miejsca złamania, wg etiologii złamania)
 - poważna hipoglikemia (zdefiniowana jako niskie stężenie cukru we krwi, powodujące ciężkie upośledzenie poznawcze, w stopniu wymagającym zewnętrznej pomocy)
 - objawowe odwodnienie (wystąpienie objawów przypisywanych odwodnieniu, takich jak uczucie omdlenia lub omdlenie)
- Hospitalizacje, wg przyczyn skategoryzowanych wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOC; ang. *System Organ Classes*) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia; hospitalizację definiowano przez rodzaj zdarzenia niepożądanego, klasyfikowanego jako ciężkie (ang. *serious*) z powodu hospitalizacji
- SAE (ogółem i odrębnie) wg kategorii MedDRA SOC
- Przerwanie leczenia w badaniu (ogółem i wg przyczyn)
- Masa ciała (średnia) [w protokole zaplanowano ocenę zmian względem wartości wyjściowych, niemniej w dostępnych źródłach przedstawiono wyniki porównania średnich wartości „końcowych” dla grup]
- Ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe i rozkurczowe; średnia) [w protokole zaplanowano ocenę zmian względem wartości wyjściowych, niemniej w dostępnych źródłach przedstawiono wyniki porównania średnich wartości „końcowych” dla grup]

Ocena parametrów laboratoryjnych:

Biochemiczna ocena skuteczności:

- Średnia wartość uACR (średnia ważona obliczona dla wszystkich punktów czasowych obserwacji po randomizacji; mocz pobrany w dniu wizyty randomizacyjnej oraz po 2 mies., po 18 mies. i na wizycie końcowej)
- Średnie stężenie HbA1c, ogółem i odrębnie w podgrupach z/bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy (średnia ważona obliczona dla wszystkich punktów czasowych obserwacji po randomizacji; krew pobrana w dniu wizyty randomizacyjnej oraz po 2 mies., po 18 mies. i na wizycie końcowej)

Biochemiczna ocena bezpieczeństwa:

- Średnie stężenie potasu (średnia ważona obliczona dla wszystkich punktów czasowych obserwacji po randomizacji)
- Wzrost aktywności ALT lub AST wg wyodrębnionych kategorii (ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN; ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN i bilirubina $\geq 2 \times$ GGN w tej samej próbce krwi; pomiar podczas każdej zaplanowanej wizyty w okresie obserwacji)
- Ocena parametrów laboratoryjnych w miejscowych laboratoriach, dokonana po 18 miesiącach obserwacji (w próbce ok. 20% randomizowanych pacjentów; ostatecznie oceny dokonano w populacji pacjentów z Wielkiej Brytanii):
 - stężenie sodu (średnia)
 - skorygowane stężenie wapnia (średnia)
 - stężenie fosforanów (średnia)
 - hematokryt (średnia)
 - hemoglobina (średnia)

Analizy eksploracyjne (między innymi; nie podano kompletnej listy):

- Analizy w podgrupach (takich, jak predefiniowane dla I-rzędowego punktu końcowego) dla punktów końcowych:

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; Publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*)

- progresja choroby nerek – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- zgon CV lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- roczna zmiana wartości eGFR
- Średnia wartość eGFR podczas każdej z zaplanowanych wizyt oraz 4 tyg. po wizycie końcowej (w próbkę ok. 20% randomizowanych pacjentów) [analiza nieopublikowana, dostępna w dokumencie *EMPA-KIDNEY CTR 2022*]
- Średnia uACR 4 tyg. po wizycie końcowej (w próbkę ok. 20% randomizowanych pacjentów) [analiza nieopublikowana, dostępna w dokumencie *EMPA-KIDNEY CTR 2022*]
- SAE wg podkategorii MedDRA *High Level Group Terms* [analiza nieopublikowana, dostępna w dokumencie *EMPA-KIDNEY CTR 2022*]
- Pierwszorzędowy punkt końcowy wg roku od randomizacji
- Wpływ przerwania leczenia w badaniu na średnią wartość eGFR i uACR (wyłącznie u pacjentów z Wielkiej Brytanii)
- Progresja choroby nerek lub zgon CV (ogółem oraz wyłącznie progresja choroby nerek) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, przy przyjęciu alternatywnych wartości progowych dla definicji zdarzeń składowych:
 - trwały spadek eGFR o $\geq 50\%$ [analiza nieopublikowana, dostępna w dokumencie *EMPA-KIDNEY CTR 2022*]
 - trwały spadek eGFR o $\geq 57\%$ (w przybliżeniu odpowiadający podwojeniu stężenia kreatyniny) [analiza nieopublikowana, dostępna w dokumencie *EMPA-KIDNEY CTR 2022*]

Inne istotne pomiary dokonywane w ramach badania:

- Jakość życia związana ze zdrowiem, w kwestionariuszu EQ-5D-5L (ocena dokonywana była wyjściowo – na wizycie randomizacyjnej, po 18 miesiącach i na wizycie końcowej)

Dodatkowe uwagi dotyczące oceny punktów końcowych:

- Definicje zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęto zgodnie z zaleceniami *Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative*.
- Czas wolny od zdarzenia w analizach typu czas-do-zdarzenia był obliczany jako czas od dnia randomizacji do dnia wystąpienia pierwszego ocenianego zdarzenia lub daty ucięcia obserwacji pacjenta, u którego nie wystąpiło oceniane zdarzenie.
- Zgodnie z protokołem wszystkie zgony, jak również zdarzenia pierwotnie zgłoszone jako hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zawał serca, udar, uszkodzenie wątroby, kwasica ketonowa, amputacja w obrębie kończyny dolnej oraz ostre uszkodzenie nerek podlegały potwierdzeniu (ang. *adjudication*) przez niezależną komisję. Takie potwierdzenie nie było wymagane w odniesieniu do innych zdarzeń (np. hospitalizacji) ani wyników opartych na pomiarach laboratoryjnych.
- Wszystkie zdarzenia niepożądane (AE) kodowano przy użyciu terminologii MedDRA, wersja 20.1.
- W momencie opracowywania protokołu badania profil bezpieczeństwa empagliflozyny był już dobrze poznany (na podstawie wcześniejszych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacjach pacjentów z cukrzycą typu 2), w związku z czym, i w zgodzie z regulacjami FDA, gromadzenie danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniu zostało uproszczone. Nieciężkie AE podlegały rejestracji wyłącznie w sytuacjach, gdy ich wystąpienie prowadziło do przerwania leczenia lub gdy było to złamanie kości, poważna hipoglikemia, dna moczanowa, objawowe odwodnienie, AESI lub zdarzenie, które mogło doprowadzić do amputacji (w tym rozpoznanie lub leczenie choroby naczyń obwodowych, neuropatia obwodowa, owrzodzenie stopy cukrzycowej, zakażenie w obrębie kończyny dolnej lub zgorzel gazowa).

Interwencja i komparatory

Leczenie eksperymentalne (w jednej z dwóch grup, zgodnie z wynikiem randomizacji):

- **EMPA** – empagliflozyna 10 mg (1 tabletką) doustnie raz dziennie, jako leczenie dodane to terapii standardowej

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; Publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*)

- **placebo** – jedna tabletką powlekana, imitująca tabletkę empagliflozyny, stosowana doustnie raz dziennie, jako leczenie dodane do terapii standardowej

W obu grupach pacjenci otrzymywali zapas tabletek (empagliflozyny lub placebo) wystarczający na 7 miesięcy leczenia; w razie potrzeby kolejny zapas tabletek mógł zostać wydany w okresie obserwacji.

Leczenie standardowe (u wszystkich pacjentów włączonych do badania):

- Empagliflozynę i placebo stosowano jako leczenie dodane do terapii standardowej (SoC; ang. *Standard of Care*), którą stanowiła monoterapia lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. pojedynczym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB). Pacjenci kwalifikowani do badania musieli być leczeni ACEi lub ARB w odpowiedniej dawce; możliwe było także włączenie do badania pacjentów nietolerujących leczenia ACEi/ARB, lub u których wspomniane leczenie nie jest wskazane, pod warunkiem udokumentowania przyczyny niestosowania takiego leczenia. Pacjenci, w przypadku których konieczność rozpoczęcia leczenia inhibitorem RAS stwierdzono w trakcie rekrutacji do badania byli wykluczani, ale mieli możliwość poddania się ponownemu skriningowi w późniejszym terminie – po stabilizacji leczenia we właściwej dawce.
- W pozostałym zakresie opieka medyczna nad pacjentami uczestniczącymi w badaniu była prowadzona przez miejscowych lekarzy, których proszono o zapewnienie właściwej, zindywidualizowanej opieki. Opieka ta powinna obejmować postępowanie mające na celu zmniejszanie ryzyka progresji choroby nerek, choroby sercowo-naczyniowej oraz innych schorzeń częstych u pacjentów z PChN (takich jak zespół zaburzeń mineralnych i kostnych, niedokrwistość nerkopochodna i kwasica metaboliczna), poprzez modyfikację czynników ryzyka poddających się leczeniu, w tym kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą, kontrolę ciśnienia tętniczego krwi i leczenie dyslipidemii. Zalecano, aby opisana opieka była świadczona zgodnie z uznawanymi w danym regionie – miejscowymi, krajowymi lub międzynarodowymi wytycznymi.

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Dowody obecności przewlekłej choroby nerek z ryzykiem progresji choroby nerek, na podstawie miejscowych wyników badań laboratoryjnych, zarejestrowanych ≥ 3 miesiące przed wizytą skryningową oraz na wizycie skryningowej: <ol style="list-style-type: none"> (1) eGFR (CKD-EPI, wzór z korektą wg rasy) od ≥ 20 i < 45 ml/min/1,73 m², niezależnie od poziomu albuminurii* LUB (2) eGFR (CKD-EPI, wzór z korektą wg rasy) od ≥ 45 do < 90 ml/min/1,73 m² przy uACR ≥ 200 mg/g (lub uPCR ≥ 300 mg/g)* ▪ Brak wskazań, jak również przeciwwskazań, do stosowania empagliflozyny (lub innego inhibitora SGLT2 lub inhibitora SGLT1/2) w opinii miejscowego badacza (przerwanie leczenia empagliflozyną lub innym inhibitorem SGLT2 lub inhibitorem SGLT1/2 w celu włączenia do badania było niedozwolone) ▪ Leczenie inhibitorem RAS we właściwej dawce, o ile takie leczenie nie jest nietolerowane lub niewskazane
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktualne leczenie inhibitorem SGLT2 lub SGLT1/2 ▪ Obecność cukrzycy typu 2 i uprzednio stwierdzonej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (zawał serca, dławica piersiowa, udar lub choroba naczyń obwodowych, w tym amputacja w obrębie kończyny dolnej), przy jednoczesnej wartości eGFR > 60 ml/min/1,73 m² w momencie skryningu ▪ Leczenie ACEi i ARB stosowanymi w skojarzeniu (lub przyjmowanie inhibitora reniny w skojarzeniu z ACEi lub ARB) ▪ Przewlekła dializoterapia, funkcjonujący przeszczep nerki lub zaplanowany przeszczep nerki od żywego dawcy ▪ Wielotorbielowatość nerek ▪ Przebyta lub zaplanowana operacja bariatryczna ▪ Kwasica ketonowa w ciągu 5 poprzedzających lat ▪ Objawowe niedociśnienie lub skurczowe ciśnienie krwi < 90 lub > 180 mmHg w momencie skryningu ▪ ALT lub AST $> 3 \times$ GGN w momencie skryningu ▪ Nadwrażliwość na empagliflozynę lub inny inhibitor SGLT2 ▪ Stosowanie jakiegokolwiek dożylnego immunosupresyjnego w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub aktualne leczenie prednizolonem w dawce > 45 mg (lub równoważnikiem)

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; Publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*)

- Stosowanie jakiegokolwiek produktu eksperymentalnego w ciągu 30 dni poprzedzających wizytę skринingową
- Znane problemy z przestrzeganiem harmonogramu wizyt w ośrodku lub z przestrzeganiem zaleceń dotyczących przyjmowania przepisanych leków
- Znany wywiad medyczny mogący ograniczać zdolność pacjenta do stosowania leków w badaniu w przewidzianym okresie trwania badania (np. poważna choroba dróg oddechowych; rozsiew nowotworu złośliwego w czasie ostatnich 4 lat, innego niż nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry; niedawny wywiad nadużywania alkoholu lub substancji psychoaktywnych)
- Trwająca ciąża, laktacja lub zdolność do zajścia w ciążę, w przypadku niestosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji
- Cukrzyca typu 1
- Stwierdzenie podczas wizyty randomizacyjnej (≥ 1 z poniższych):
 - nieprzestrzegania zaleceń leczenia stosowanego w fazie *run-in*
 - niepodtrzymania zgody na poddanie się randomizacji i obserwacji trwającej przez ≥ 3 lata
 - uznania pacjenta przez badacza za nienadającego się do randomizacji (np. z uwagi na nieustabilizowane leczenie inhibitorem RAS lub obecność wskazań do stosowania empagliflozyny)
 - wystąpienia kwasicy ketonowej, zawału serca, udaru, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, hospitalizacji z powodu zakażenia dróg moczowych lub ostrej niewydolności nerek w fazie *run-in*

* po $\geq 1/3$ pacjentów rekrutowanych do badania musiało należeć do subpopulacji z cukrzycą lub bez cukrzycy (dowolnego typu), a pacjenci z eGFR >45 ml/min/1,73 m² nie mogli stanowić więcej niż ok. 1/3 badanej próby

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć żeńska, n (%)	Rasa biała, n (%)	eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	uACR, mediana (IQR) [mg/g]	Cukrzyca, n (%)	Choroba CV, n (%)
EMPA (N = 3304)	63,9 (13,9)	1097 (33,2%)	1939 (58,7%)	37,4 (14,5)	331 (46; 1061)	1525 (46,2%)	861 (26,1%)
Placebo (N = 3305)	63,8 (13,9)	1095 (33,1%)	1920 (58,1%)	37,3 (14,4)	327 (54; 1074)	1515 (45,8%)	904 (27,4%)
Wyjściowe różnice między grupami	Grupy EMPA i placebo były dobrze zrównoważone pod względem wszystkich analizowanych charakterystyk wyjściowych – demograficznych, klinicznych, jak również farmakoterapii stosowanych wyjściowo u pacjentów.						
Przeptyw chorych	Skrining	Faza wstępna	Randomizacja	Obserwacja kompletna [^]	Utrata z obserwacji	Analiza wyników	
EMPA			3304 (100%)	3273 (99,1%)	9 (0,3%)	3304 (100%)	
Placebo	8544	8184	3305 (100%)	3279 (99,2%)	9 (0,3%)	3305 (100%)	
Ogółem			6609 (100%)	6552 (99,1%)*	18 (0,3%)*	6609 (100%)	

* obliczono na podst. dostępnych danych; [^] zgon przed datą 01.04.2022 r. (dzień rozpoczynający końcową fazę okresu obserwacji) lub kompletna obserwacja, z ostatnim znanym statusem „przeżył”, zarejestrowanym po dniu 01.04.2022 r.

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; Publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*)

Główne wyniki

Skuteczność: EMPA vs placebo, populacja ITT (N = 3304 vs 3305):

- I-rzędowy punkt końcowy: Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 13,1% vs 16,9%; 6,85 vs 8,96 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82), p <0,001
- Kluczowe II-rzędowe punkty końcowe:
 - Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 4,0% vs 4,6%; 2,04 vs 2,37 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,84 (95% CI: 0,67; 1,07), p = 0,15
 - Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne): 24,8 vs 29,2 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,86 (95% CI: 0,78; 0,95), p = 0,003
 - Zgon, bez względu na przyczynę: 4,5% vs 5,1%; 2,28 vs 2,58 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,08), p = 0,21
- Inne II-rzędowe punkty końcowe:
 - Progresja choroby nerek: 11,6% vs 15,2%; 6,09 vs 8,09 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,81)
 - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 1,8% vs 2,1%; 0,91 vs 1,06 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,19)
 - Zgon CV lub schyłkowa niewydolność nerek: 4,9% vs 6,6%; 2,54 vs 3,40 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,73 (95% CI: 0,59; 0,89)
 - Schyłkowa niewydolność nerek, trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub zgon z przyczyn nerkowych: 4,8% vs 6,7%; HR = 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85)
 - Schyłkowa niewydolność nerek: 3,3% vs 4,8%; HR = 0,67 (95% CI: 0,52; 0,85)
 - Trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m²: 3,5% vs 5,1%; HR = 0,69 (95% CI: 0,54; 0,87)
 - Trwały spadek eGFR o ≥40%: 10,9% vs 14,3%; HR = 0,70 (95% CI: 0,61; 0,81)
 - Roczny spadek wartości eGFR – *total slope*, średnia (SE): -2,16 (0,08) vs -2,92 (0,08); MD = 0,75 (95% CI: 0,54; 0,96)
 - Roczny spadek wartości eGFR – *long-term slope*, średnia (SE): -1,37 (0,08) vs -2,75 (0,08); MD = 1,37 (95% CI: 1,16; 1,59)
 - Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon: 7,4% vs 9,0%; HR = 0,80 (95% CI: 0,67; 0,94)
 - Progresja choroby nerek lub zgon: 15,1% vs 18,9%; HR = 0,75 (95% CI: 0,67; 0,84)
 - Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe: 2,7% vs 3,0%; HR = 0,89 (95% CI: 0,67; 1,18)
 - Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE): 6,1% vs 6,4%; HR = 0,93 (95% CI: 0,76; 1,12)
 - Nowe rozpoznanie cukrzycy u pacjenta bez cukrzycy wyjściowo (N = 1779 vs 1790): 2,9% vs 3,4%; HR = 0,82 (95% CI: 0,56; 1,19)
 - Dna moczanowa: 8,4% vs 9,6%; HR = 0,87 (95% CI: 0,74; 1,02)

Bezpieczeństwo: EMPA vs placebo, populacja ITT (N = 3304 vs 3305):

- Predefiniowane SAE:
 - Ciężkie zakażenie dróg moczowych: 52 (1,6%) vs 54 (1,6%); 0,81 vs 0,84 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,94 (95% CI: 0,64; 1,37)
 - Ciężkie zakażenie genitalne: 1 (<0,1%) vs 1 (<0,1%); 0,02 vs 0,02 zdarzeń/100 p-y; HR = nd. (n <10)
 - Ciężka hiperkaliemia: 92 (2,8%) vs 109 (3,3%); 1,44 vs 1,72 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,83 (95% CI: 0,63; 1,09)
 - Ciężkie ostre uszkodzenie nerek: 107 (3,2%) vs 135 (4,1%); 1,67 vs 2,11 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,78 (95% CI: 0,60; 1,00)
 - Ciężkie odwodnienie: 30 (0,9%) vs 24 (0,7%); 0,46 vs 0,37 zdarzeń/100 p-y; HR = 1,25 (95% CI: 0,73; 2,14)
- AESI:
 - Uszkodzenie wątroby: 13 (0,4%) vs 12 (0,4%); 0,20 vs 0,19 zdarzeń/100 p-y; HR = 1,09 (95% CI: 0,50; 2,38)
 - Kwasica ketonowa: 6 (0,2%) vs 1 (<0,1%); 0,09 vs 0,02 zdarzeń/100 p-y; HR = nd. (n <10)
 - Amputacja w obrębie kończyny dolnej: 28 (0,8%) vs 19 (0,6%); 0,43 vs 0,29 zdarzeń/100 p-y; HR = 1,43 (95% CI: 0,80; 2,57)
- Inne, predefiniowane AE związane z pytaniem badawczym:
 - Złamanie kości: 133 (4,0%) vs 123 (3,7%); 2,09 vs 1,93 zdarzeń/100 p-y; HR = 1,08 (95% CI: 0,84; 1,38)
 - Poważna hipoglikemia: 77 (2,3%) vs 77 (2,3%); 1,2 vs 1,21 zdarzeń/100 p-y; HR = 1,00 (95% CI: 0,73; 1,37)
 - Objawowe odwodnienie: 83 (2,5%) vs 76 (2,3%); 1,3 vs 1,19 zdarzeń/100 p-y; HR = 1,10 (95% CI: 0,81; 1,51)
- SAE ogółem: 35,2% vs 37,7%; HR = 0,92 (95% CI: 0,85; 0,99)
- Hospitalizacje wg przyczyn (MedDRA SOC):

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; Publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*)

- o Zaburzenia krwi i układu chłonnego: 19 (0,6%) vs 25 (0,8%); HR = 0,76 (95% CI: 0,42; 1,37)
- o Zaburzenia serca: 196 (5,9%) vs 215 (6,5%); HR = 0,90 (95% CI: 0,74; 1,09)
- o Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne: 2 (0,1%) vs 4 (0,1%); HR = nd. (n <10)
- o Zaburzenia ucha i błędnika: 7 (0,2%) vs 3 (0,1%); HR = 2,40 (95% CI: 0,61; 9,40)
- o Zaburzenia endokrynologiczne: 0 (0%) vs 2 (0,1%); HR = nd. (n <10)
- o Zaburzenia oka: 11 (0,3%) vs 8 (0,2%); HR = 1,40 (95% CI: 0,56; 3,49)
- o Zaburzenia żołądka i jelit: 76 (2,3%) vs 93 (2,8%); HR = 0,81 (95% CI: 0,60; 1,10)
- o Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: 20 (0,6%) vs 35 (1,1%); HR = 0,56 (95% CI: 0,32; 0,97)
- o Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: 25 (0,8%) vs 23 (0,7%); HR = 1,08 (95% CI: 0,61; 1,91)
- o Zaburzenia układu immunologicznego: 5 (0,2%) vs 0 (0%); HR = nd. (n <10)
- o Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: 258 (7,8%) vs 269 (8,1%); HR = 0,95 (95% CI: 0,80; 1,13)
- o Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: 96 (2,9%) vs 94 (2,8%); HR = 1,01 (95% CI: 0,76; 1,35)
- o Badania diagnostyczne: 114 (3,5%) vs 133 (4%); HR = 0,85 (95% CI: 0,66; 1,09)
- o Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: 99 (3%) vs 109 (3,3%); HR = 0,89 (95% CI: 0,68; 1,17)
- o Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: 31 (0,9%) vs 38 (1,1%); HR = 0,82 (95% CI: 0,51; 1,31)
- o Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): 59 (1,8%) vs 75 (2,3%); HR = 0,78 (95% CI: 0,56; 1,10)
- o Zaburzenia układu nerwowego: 95 (2,9%) vs 103 (3,1%); HR = 0,92 (95% CI: 0,69; 1,21)
- o Ciąża, poród i okres okołoporodowy: 1 (0,0%) vs 0 (0,0%); HR = nd. (n <10)
- o Zaburzenia psychiczne: 6 (0,2%) vs 15 (0,5%); HR = 0,39 (95% CI: 0,15; 1,01)
- o Zaburzenia nerek i dróg moczowych: 151 (4,6%) vs 184 (5,6%); HR = 0,81 (95% CI: 0,65; 1,01)
- o Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: 4 (0,1%) vs 5 (0,2%); HR = nd. (n <10)
- o Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: 44 (1,3%) vs 47 (1,4%); HR = 0,93 (95% CI: 0,62; 1,40)
- o Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: 9 (0,3%) vs 13 (0,4%); HR = 0,68 (95% CI: 0,29; 1,60)
- o Uwarunkowania społeczne: 2 (0,1%) vs 0 (0,0%); HR = nd. (n <10)
- o Procedury medyczne i chirurgiczne: 237 (7,2%) vs 282 (8,5%); HR = 0,83 (95% CI: 0,70; 0,99)
- o Zaburzenia naczyniowe: 42 (1,3%) vs 55 (1,7%); HR = 0,75 (95% CI: 0,50; 1,12)
- **Przerwanie leczenia w badaniu:**
 - o Ogółem: 16,9% vs 19,4%
 - o Z powodu SAE: 1,8% vs 2,3%
 - o Z powodu nieciężkiego AE: 1,8% vs 1,3%
 - o Z innej przyczyny: 6,8% vs 8,1%
 - o Z nieznanego przyczyny: 6,5% vs 7,7%

Uwagi

- **Ramy czasowe badania:** wizyty skринingowe do badania przeprowadzono w okresie od lutego 2019 r do kwietnia 2021 roku, a randomizację pacjentów do grup porównywanych w badaniu prowadzono od 15.05.2019 r. do 16.04.2021 r. W dniu 7.03.2022 r. niezależny komitet monitorujący zarekomendował wczesne przerwanie badania ze względu na wykazaną skuteczność, na podstawie wyników zaplanowanej analizy śródkresowej. W związku z tym w dniu 5.07.2022 r. ukończono obserwację pacjentów w badaniu.
- **Istotne zmiany w protokole w trakcie trwania badania:** W ostatniej wersji protokołu wprowadzono zmiany dotyczące kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów w immunosupresji (pierwotnie wykluczano pacjentów w immunosupresji lub leczonych prednizolonem w dawce >10 mg; w ostatecznej wersji protokołu wykluczano chorych poddawanych jakiegokolwiek dożylną terapii immunosupresyjnej w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub aktualnie leczonych prednizolonem w dawce >45 mg [lub równoważnikiem]) oraz pacjentów z cukrzycą typu I (kryterium wykluczające dodane w końcowej wersji protokołu). Protokół w wersji końcowej został zaimplementowany w dniu 21.05.2021 r.
- **Randomizacja:** randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji (ang. *minimized randomization algorithm*), zapewniającą wyjściowe zrównoważenie grup pod względem 6 następujących czynników rokowniczych: wieku, płci, cukrzycy, wartości eGFR, stosunku albuminy do kreatyniny i regionu; algorytm minimalizacji

EMPA-KIDNEY (NCT03594110; Publikacje pełnotekstowe: *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022, Herrington 2023*; Inne źródła: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*)

zawierał element stochastyczny (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1).

▪ **Zaślepienie:**

- Faza wstępna (*run-in*): pojedyncze zaślepienie (wyłącznie pacjenci) – wszyscy pacjenci przyjmowali tabletki powlekane placebo.
- Faza randomizowana: podwójne zaślepienie (pacjenci i personel medyczny) – pacjenci w grupie kontrolnej przyjmowali tabletki powlekane placebo, zaślepienie personelu medycznego; w obu grupach pacjenci przyjmowali doustnie jedną tabletkę dziennie, o tej samej porze dnia; zaślepiona weryfikacja zdarzeń klinicznych zgłaszanych przez miejscowych badaczy: zdarzenia oceniane w badaniu były potwierdzane centralnie, przez klinicystów nieświadomych wyniku randomizacji.

▪ **Analiza wyników:** skuteczność i bezpieczeństwo analizowano zgodnie z regułą ITT (uwzględniając wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, zgodnie z przypisanym leczeniem).

▪ **Przebieg obserwacji pacjentów w badaniu:** wizyty w okresie obserwacji zostały zaplanowane na 2. i 6. miesiąc po randomizacji, a następnie co 6 miesięcy, do zakończenia badania; informacje w okresie obserwacji pozyskiwano od wszystkich pacjentów, także tych chorych, którzy przegrali przyjmowanie leku – o ile pacjent nie wycofał zgody na dalszy udział w badaniu; w momencie zakończenia obserwacji w badaniu (05.07.2022 r.) mediana czasu obserwacji wynosiła 2,0 (IQR: 1,5; 2,4) lata; do tej daty 6552 (99,1%) pacjentów przeżyło i ukończyło obserwację udziałem w wizycie końcowej lub zmarło w trakcie okresu obserwacji; informacja o statusie przeżycia nie była dostępna dla 18 (0,3%) pacjentów, a 39 (0,6%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu.

▪ **Źródła:** wszystkie najważniejsze wyniki badania były dostępne w publikacji pełnotekstowej *Herrington 2023*, a dodatkowe informacje dotyczące metodyki badania i charakterystyki wyjściowej pacjentów – w publikacji pełnotekstowej *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022* oraz w załączonym do publikacji protokole badania i planie analizy statystycznej. Ze źródła niepublikowanego (raport końcowy z badania: *EMPA-KIDNEY CTR 2022*) zaczerpnięto następujące dane uzupełniające:

[Redacted text block]

▪ **Inne uwagi:**

- Zauważono rozbieżności pomiędzy końcową wersją protokołu badania (2.0), a końcową wersją planu analizy danych (1.2) w odniesieniu do wykazu trzeciorzędowych punktów końcowych skuteczności – w planie analizy danych zaznaczono, że odrębnie analizowane będą punkty końcowe „szybkowa niewydolność nerek” i „trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m²”, których nie uwzględniono w wykazie III-rzędowych punktów końcowych w protokole.
- Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D została ujęta w protokole badania w harmonogramie działań, nie uwzględniono jej natomiast na liście celów badania ani ocenianych punktów końcowych, jak również nie określono metod statystycznych analizy uzyskanych wyników. Wyniki tej oceny są były dostępne wyłącznie w materiałach niepublikowanych, udostępnionych przez Zleceniodawcę (raport końcowy z badania).
- Zauważono rozbieżności pomiędzy publikacjami *EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022* i *Herrington 2023*, m.in. w odniesieniu do podanej wyjściowej mediany uACR w badanej próbie pacjentów; w takich sytuacjach do analizy własnej ekstrahowano wyniki z późniejszej publikacji *Herrington 2023*.
- Raportowanie niektórych punktów końcowych w publikacji *Herrington 2023* było inne niż w protokole: w analizie bezpieczeństwa zaplanowano m.in. ocenę zmian masy ciała i ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych, jednak w publikacji podano średnie wartości „końcowe” (zamiast zmian).

[Redacted text block]

16.9.2 Badanie EMPA-REG RENAL

Tabela 141. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EMPA-REG RENAL.

EMPA-REG RENAL (<i>Barnett 2014</i> , NCT01164501, EudraCT: 2009-016179-31)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, kontrolowane placebo		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5/5(R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOT-MiT	II A
Liczba ośrodków	127 ośrodków w 15 krajach w Ameryce Północnej, Azji, Europie i Afryce, w tym 7 ośrodków w Polsce	Sponsor	<i>Boehringer Ingelheim, Eli Lilly</i>
Okres obserwacji	Czas leczenia wynosił 52 tygodnie. Ostatnia wizyta <i>follow-up</i> miała miejsce 3 tygodnie po zakończeniu leczenia.		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że u pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m ² wymagane jest włączenia 85 osób do każdej z grup w celu zapewnienia 83% mocy statystycznej w wykrywaniu 0,5% różnicy w stężeniu HbA1c wskazującą na różnicę w efekcie leczenia pomiędzy EMPA i placebo, przy przyjęciu następujących założeń: SD=1,1%, błąd typu I=5%. Podczas szacowania liczebności, zaplanowano dopuszczalny odsetek pacjentów wypadających z badania jako 5%.		
Analiza statystyczna	<p>W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego zastosowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych (test dwustronny, $\alpha=5\%$) w kolejności: empagliflozyna 25 mg vs placebo (pacjenci z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² oraz z eGFR eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m²), empagliflozyna 25 mg vs placebo (eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), empagliflozyna 10 mg vs placebo (eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), empagliflozyna 25 mg vs placebo (eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m²). Formalne testowanie prowadzono w kolejnych krokach dopiero po osiągnięciu istotności w poprzedniej analizie.</p> <p>W analizie wszystkich eksploracyjnych punktów końcowych przyjęto poziom istotności równy 5% w testach dwustronnych (nie zastosowano korekty poziomu istotności).</p> <p>U pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² oraz od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego zastosowano model ANCOVA, w który jako efekty stałe przyjęto stadium pogorszenia czynności nerek, stosowane standardowe leczenie przeciwcukrzycowe oraz interwencję, stężenie HbA1c jako zmienną towarzyszącą.</p> <p>Całą analizowaną populację stanowili pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz dostępna była dla nich wyjściowa wartość HbA1c.</p> <p>Jako metodę imputacji brakujących danych wykorzystywano <i>last observation carried forward</i> (LOCF).</p> <p>Aby ocenić efekt metod stosowanych w przypadku brakujących danych oraz istotnych odstępstw od protokołu badania na wyniki analizy pierwotnej, przeprowadzono analizy wrażliwości, w których wykorzystano model mieszany dla powtarzanych pomiarów MMRM (analiza w całej analizowanej populacji) oraz model ANCOVA (analiza <i>per-protocol</i> – cała analizowana populacja z wyłączeniem pacjentów wykluczonych z badania z powodu istotnych odstępstw od protokołu).</p> <p>U pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² oraz od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² ciągłe eksploracyjne punkty końcowe analizowano w sposób podobny do pierwszorzędowego punktu końcowego. W analizie punktów końcowych dychotomicznych oraz zmian kategorycznych HbA1c wykorzystano regresję logistyczną. Zmiany stężenia HbA1c oraz wartości ciśnienia tętniczego krwi na przestrzeni czasu analizowano z wykorzystaniem modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów MMRM. W analizie punktu końcowego – liczba pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe wykorzystano regresję logistyczną, a jako zmienne towarzyszące przyjęto interwencję oraz wyjściowe stężenie HbA1c.</p> <p>Analizę bezpieczeństwa wykonano w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.</p> <p>Analizę punktów końcowych oceniających eGFR oraz uACR przeprowadzono z wykorzystaniem statystyk opisowych w populacji leczonej oraz w całej analizowanej populacji pacjentów, którzy ukończyli 52-</p>		

EMPA-REG RENAL (Barnett 2014, NCT01164501, EudraCT: 2009-016179-31)

tygodniowe leczenie. Zmianę uACR oraz parametrów lipidowych (do 52 tygodnia) oceniano *post-hoc* z wykorzystaniem modelu ANCOVA.

Punkty końcowe

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Zmiana stężenia HbA1c względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu

Eksploracyjne punkty końcowe:

- Zmiana stężenia HbA1c względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu
- Liczba pacjentów z HbA1c $\geq 7,0\%$ wyjściowo oraz HbA1c $< 7,0\%$ w 24 tygodniu
- Zmiana stężenia glukozy na czczo względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu
- Zmiana stężenia glukozy na czczo względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu
- Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu
- Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu
- Zmiana rozkurczowego i skurczowego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu
- Zmiana rozkurczowego i skurczowego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu
- Liczba pacjentów ze zmniejszeniem masy ciała $> 5\%$ względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu
- Liczba pacjentów z niekontrolowanym ciśnieniem wyjściowo (SBP ≥ 130 mm Hg lub DBP ≥ 80 mm Hg) oraz kontrolowanym ciśnieniem tętniczym w 24 tygodniu (SBP < 130 mm Hg oraz DBP < 80 mm Hg)
- Liczba pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe do 24 tygodnia
- Bezpieczeństwo (parametry życiowe, parametry laboratoryjne, zdarzenia niepożądane)

Interwencja i komparatory

Grupa interwencji: empagliflozyna w dawce 10 mg p.o. raz dziennie rano

Grupa kontrolna: placebo dawkowane analogicznie jak w grupie interwencji

Czas trwania leczenia: 52 tygodnie. Wizyta *follow-up* miała miejsce 3 tygodnie po zakończeniu leczenia

Leczenie towarzyszące: Pacjenci kontynuowali standardowe leczenie przeciwcukrzycowe bez zmian przez pierwsze 24 tygodnie, po tym czasie dopuszczano zmianę stosowanego leczenia, jeśli zgodnie z oceną kliniczną było to wskazane.

W przypadku stwierdzenia stężenia glukozy na czczo $> 13,3$ mmol/l pomiędzy 1 a 12 tygodniem lub $> 11,1$ mmol/l pomiędzy 12 a 24 tygodniem dopuszczano leczenie ratunkowe zgodne z lokalnymi zasadami, jeśli zostało uznane za zasadne przez badacza. Zmiany stosowanego standardowego leczenia przeciwcukrzycowego pomiędzy 24 a 52 tygodniem nie uznawano jako leczenie ratunkowe.

Populacja**Kryteria włączenia**

- Diagnoza cukrzycy typu 2
- Wiek ≥ 18 lat
- Stężenie HbA1c równe od 7,0% do 10,0% (53-86 mmol/mol)
- eGFR < 90 ml/min/1,73 m² (w okresie skriningu oraz 2-tygodniowego okresu *run-in* placebo)
- U pacjentów stosujących przeciwcukrzycowe leczenie farmakologiczne wymagano stosowania leczenia bez zmiany dawkowania (w przypadku insuliny dopuszczano zmianę o $< 10\%$ dawki stosowanej w momencie randomizacji) lub w maksymalnych tolerowanych dawkach, w ciągu ≥ 12 tygodni przed randomizacją
- BMI ≤ 45 kg/m²

Kryteria wykluczenia

- Niekontrolowana hiperglikemia zdefiniowana jako stężenie glukozy na czczo $> 13,3$ mmol/l w czasie 2-tygodniowego okresu *run-in* placebo
- Niewydolność nerek zdefiniowana jako eGFR < 15 ml/min
- Konieczność stosowania przewlekłej lub ostrej dializy w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania
- Stan po transplantacji nerki
- Ostry zespół wieńcowy, udar mózgu lub TIA w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania
- Choroby wątroby
- Operacja przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 2 lat
- Choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat

EMPA-REG RENAL (Barnett 2014, NCT01164501, EudraCT: 2009-016179-31)

- Leczenie farmakologiczne otyłości w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem lub interwencje powodujące niestabilność masy ciała w czasie skринingu

Charakterystyka populacji	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	HbA1c, średnia (SD) [%]	eGFR, średnia (SD), [ml/min/1,73 m ²] ¹	Leczenie przeciwcukrzycowe, n (%)				
					Metformina w monoterapii	Insulina w monoterapii	Metformina + pochodne sulfonilomocznika	Metformina + insulina	Inne leczenie
Empagliflozyna 10 mg, N = 98	60 (61,2%)	63,2 (8,5)	8,02 (0,80)	70,8 (10,3)	13 (13,3%)	12 (12,2%)	25 (25,5%)	23 (23,5%)	25 (25,5%)
Placebo, N = 95	56 (58,9%)	62,6 (8,1)	8,09 (0,80)	71,8 (10,2)	16 (16,8%)	11 (11,6%)	20 (21,1%)	14 (14,7%)	34 (35,8%)

¹ wg wzoru MDRD.

Wyjściowe różnice między grupami

Ogółem charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbalansowane pomiędzy grupami.

Przeptyw chorych	Skринing	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenia leczenia						Ukończenie leczenia	Analiza skuteczności
				AEs	Odstępstwo od protokołu	Lost to follow-up	Odmowa pacjenta	Inne	Ogółem		
Empagliflozyna 10 mg		98 (100,0%)	98 (100,0%)	4 (4,1%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	4 (4,1%)	1 (1,0%)	10 (10,2%)	88 (89,8%)	98 (100,0%)
Placebo	1317 [^]	97 (100,0%)	95 (97,9%)	5 (5,2%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	2 (2,1%)	0 (0,0%)	8 (8,2%)	87 (89,7%)	95 (97,9%)
Ogółem		195 (100%)	193 (99,0%)	9 (4,6%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	6 (3,1%)	1 (0,5%)	18 (9,2%)	175 (89,7%)	193 (99,0%)

[^] skринingiem objęto pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² randomizowanych do grup empagliflozynę 10 mg vs placebo przedstawionych powyżej, pacjentów z eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m², którzy w wyniku randomizacji trafili do grupy otrzymującej empagliflozynę 25 mg oraz pacjentów z eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² oraz z eGFR od ≥ 15 do < 30 ml/min/1,73 m² randomizowanych do grup empagliflozyna 25 mg vs placebo.

Wyniki

Analiza skuteczności

Ciągłe punkty końcowe

Parametr	EMPA, N = 98, średnia skorygowana (95% CI)	placebo, N = 95, średnia skorygowana (95% CI)	EMPA vs placebo, średnia skorygowana (95% CI)	Istotność statystyczna
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
Zmiana stężenia HbA1c względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [%]	-0,46 (-0,60; -0,32)	0,06 (-0,08; 0,20)	-0,52 (-0,72; -0,32)	p < 0,0001

Eksploracyjne punkty końcowe

EMPA-REG RENAL (<i>Barnett 2014</i> , NCT01164501, EudraCT: 2009-016179-31)				
Zmiana stężenia HbA1c względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [%]	-0,57 (-0,73;-0,41)	0,06 (-0,10; 0,22)	-0,60 (-0,76;-0,44)	p <0,0001
Zmiana stężenia glukozy na czczo względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [mmol/l]	-0,77 (-1,14;-0,40)	0,31 (-0,06; 0,68)	-1,09 (-1,62;-0,55)	p <0,0001
Zmiana stężenia glukozy na czczo względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [mmol/l]	-1,15 (-1,70;-0,60)	0,41 (0,02; 0,80)	-1,56 (-2,10;-1,02)	p <0,0001
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [kg]	-1,76 (-2,21;-1,31)	-0,33 (-0,80; 0,14)	-1,43 (-2,09;-0,77)	p <0,0001
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [kg]	-2,00 (-2,63;-1,37)	-0,44 (-1,07; 0,19)	-1,56 (-2,45;-0,67)	p = 0,0006
Zmiana SBP względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [mmHg]	-2,9 (-5,2; 0,6)	0,7 (-1,7; 3,0)	-3,6 (-6,9;-0,3)	p = 0,0333
Zmiana SBP względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [mmHg]	-1,7 (-4,3; 0,91)	1,6 (-1,0; 4,2)	-3,3 (-7,0; 0,3)	p = 0,0745
Zmiana DBP względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [mmHg]	-1,4 (-2,6;-0,2)	1,1 (-0,2; 2,3)	-2,5 (-4,3;-0,7)	p = 0,0056
Zmiana SBP względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu [mmHg]	-1,2 (-2,6; 0,2)	1,5 (0,1; 2,9)	-2,7 (-4,6;-0,8)	p = 0,0062
Dychotomiczne punkty końcowe				
Parametr	EMPA, n/N (%)[^]		placebo, n/N (%)[^]	
Eksploracyjne punkty końcowe				
Liczba pacjentów z HbA1c \geq 7,0% wyjściowo oraz HbA1c <7,0% w 24 tygodniu	16/94 (17,0%)		6/89 (6,7%)	
Liczba pacjentów ze zmniejszeniem masy ciała >5% względem wartości wyjściowej, ocena w 24 tygodniu [kg]	11/98 (11,2%)		2/95 (2,1%)	
Liczba pacjentów z niekontrolowanym ciśnieniem wyjściowo (SBP \geq 130 mm Hg lub DBP \geq 80 mm Hg) oraz kontrolowanym ciśnieniem w 24 tygodniu (SBP <130 mm Hg oraz DBP <80 mm Hg)	14/74 (18,9%)		11/63 (17,5%)	
Liczba pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe do 24 tygodnia	2/98 (2,0%)		18/95 (18,9%)	
Analiza bezpieczeństwa				
Zdarzenia niepożądane				
	EMPA, N = 98, n (%)		placebo, N = 95, n (%)	
Ogólne kategoria zdarzeń niepożądanych				
AEs ogółem	86 (87,8%)		83 (87,4%)	
AEs związane z leczeniem	37 (37,8%)		31 (32,6%)	

EMPA-REG RENAL (<i>Barnett 2014</i> , NCT01164501, EudraCT: 2009-016179-31)		
Zakończenie leczenia z powodu AEs	4 (4,1%)	5 (5,3%)
Poważne (<i>severe</i>) AEs	6 (6,1%)	15 (15,8%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	6 (6,1%)	11 (11,6%)
Zgony	0 (0,0%)	0 (0,0%)
AESI		
Hipoglikemia ¹	26 (26,5%)	23 (24,2%)
– Hipoglikemia wymagająca zewnętrznej pomocy	1 (1,0%)	0 (0,0%)
Zakażenia dróg moczowych ²	14 (14,3%)	15 (15,8%)
Zakażenia narządów płciowych ³	7 (7,1%)	6 (6,3%)
Hipowolemia ⁴	1 (1,0%)	1 (1,1%)
Złamania kości	2 (2,0%)	3 (3,2%)
AEs występujące najczęściej w grupie EMPA		
Hipoglikemia ⁵	27 (27,6%)	25 (26,3%)
Zakażenie dróg moczowych ⁶	14 (14,3%)	14 (14,7%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14 (14,3%)	7 (7,4%)
1	potwierdzone zdarzenia, ze stężeniem glukozy $\leq 3,9$ mmol/l lub zdarzenia wymagające zewnętrznej pomocy;	
2	oznacza zdarzenia niepożądane zgodne z terminem: zakażenia dróg moczowych, obejmuje 67 preferowanych terminów wg MedDRA 15.1;	
3	oznacza zdarzenia niepożądane zgodne z terminem: zakażenia narządów płciowych, obejmuje 87 preferowanych terminów wg MedDRA 15.1;	
4	oznacza zdarzenia niepożądane zgodne z terminem: hipowolemia, obejmuje 8 preferowanych terminów wg MedDRA 15.1;	
5	oznacza zdarzenia, dla których preferowanym terminem wg MedDRA 15.1 jest hipoglikemia;	
6	oznacza zdarzenia, dla których preferowanym terminem wg MedDRA 15.1 jest zakażenie dróg moczowych	

Parametry laboratoryjne

Parametr	EMPA, N = 98, średnia (SD)	placebo, N = 95, średnia (SD)
Hematokryt [%]	2,1 (4,0)	-1,8 (3,0)
Stężenie kwasu moczowego [$\mu\text{mol/l}$]	-31 (90)	-4 (80)
Stężenie kreatyniny w osoczu [$\mu\text{mol/l}$] ¹	2,58 (1,22)	0,95 (1,04)
eGFR [ml/min/1,73 m^2] ¹	-2,04 (9,9)	-0,71 (9,7)
Stężenie sodu [mmol/l] ²	1 (2)	0 (2)
Stężenie potasu [mmol/l] ²	-0,1 (0,3)	0,0 (0,3)
Stężenie wapnia [mmol/l] ²	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)
Stężenie magnezu [mmol/l] ²	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)
Stężenie fosforanów [mmol/l] ²	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)
Cholesterol całkowity [mmol/l] ^{1,3}	0,10 (0,08)	0,11 (0,08)
Cholesterol HDL [mmol/l] ^{1,3}	0,00 (0,02)	-0,05 (0,02)
Cholesterol LDL [mmol/l] ^{1,3}	0,10 (0,07)	0,08 (0,07)

EMPA-REG RENAL (Barnett 2014, NCT01164501, EudraCT: 2009-016179-31)		
Triglicerydy [mmol/l] ^{1,3}	-0,03 (0,10)	0,29 (0,10)
1 różnica pomiędzy wartością wyjściową i w 52 tygodniu badania;		
2 normalizacja wartości do zakresu referencyjnego;		
3 przedstawione dane to skorygowana średnia (SE).		
Uwagi		
<ul style="list-style-type: none"> Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 z wykorzystaniem IWRS, czynniki stratyfikacji: stopień pogorszenia czynności nerek (stadium choroby nerek definiowane na podstawie wartości eGFR: 2 [eGFR ≥60 do <90] vs 3 [eGFR ≥30 do <60] vs 4 [eGFR ≥15 do <30]), stężenie HbA1c (<8,5% vs ≥8,5%), stosowane leczenie przeciw cukrzycowe (insulina w monoterapii vs leczenie skojarzone z insuliną, pochodnymi sulfonilomocznika lub glinidami vs każde inne leczenie). Pacjentów z eGFR od ≥60 do <90 ml/min/1,73 m² randomizowano do grup empagliflozyna 10 mg vs empagliflozyna 25 mg vs placebo (1:1:1), pacjentów z eGFR od ≥30 do <60 ml/min/1,73 m²: empagliflozyna 25 mg vs placebo (1:1), pacjentów z eGFR od ≥15 do <30 ml/min/1,73 m²: empagliflozyna 25 mg vs placebo (1:1). W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, osoby analizujące dane). Dostęp do kodu randomizacyjnego ograniczono do osób nie biorących bezpośrednio udziału w badaniu, odpowiedzialnych za stronę techniczną oraz nadzór nad procesem randomizacji. Czas leczenia wynosił 52 tygodnie. Ostatnia wizyta <i>follow-up</i> miała miejsce 3 tygodnie po zakończeniu leczenia. W badaniu do ocenianych interwencji należały dwie dawki empagliflozyny: 10 mg oraz 25 mg stosowane raz dziennie p.o. Powyżej zaprezentowano dane jedynie dla interwencji ocenianej w analizie – empagliflozyny 10 mg. 		

16.9.3 Badanie EMPRA

Tabela 142. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EMPRA.

EMPRA (Antlanger 2022, NCT03078101, EudraCT: 2016-002935-14)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Jednoośrodkowe badanie z randomizacją, grupą kontrolną i podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	3/5 (R1;B1;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	Jeden ośrodek w Austrii	Sponsor	Medical University of Vienna, Austrian Central Bank, Boehringer Ingelheim
Okres obserwacji	Okres obserwacji i leczenia wynosił 12 tygodni.		
Oszacowanie wielkości próby	Pierwszorzędowym ocenianym punktem końcowym była zmiana stężenia angiotensyny 1-7 w surowicy względem wartości wyjściowej oceniana po 12 tygodniach. Na podstawie poprzednich badań przyjęto wielkość efektu leczenia (zmiana stężenia angiotensyny w czasie trwania badania) jako 15%, a SD jako 9,6%. Oszacowano, że w analizie przeprowadzonej za pomocą testu-t dla prób zależnych (poziom istotności równy 0,05, test dwustronny), przy przyjętych założeniach, włączenie 10 pacjentów do grupy jest wymagane, aby osiągnąć 85% moc statystyczną w wykrywaniu wymaganego wzrostu stężenia angiotensyny. Przy założeniu wypadnięcia 20% pacjentów, zaplanowano włączenie 12 pacjentów do każdej z grup.		
Analiza statystyczna	W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego wykorzystano test t dla prób zależnych, z dwustronnym poziomem istotności równym 0,05%. Różnice wewnątrz grup analizowano z wykorzystaniem testu Wilcozona (dla analiz sparowanych) lub testu Mann-Whitney (dla analiz niesparowanych). Różnice pomiędzy grupami EMPA vs placebo analizowano jako analizy drugorzędowe.		

EMPRO (Antlanger 2022, NCT03078101, EudraCT: 2016-002935-14)

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z regułą *per-protocol*.

Punkty końcowe (CT 2023)	Pierwszorzędowe punkty końcowe:
	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana stężenia angiotensyny 1-7 w surowicy względem wartości wyjściowej oceniana po 12 tyg. podczas stosowania empagliflozyny jako leczenie dodane do ACEi
	Drugorzędowe punkty końcowe:
	<ul style="list-style-type: none"> Średnie ilościowe zmiany parametrów układu renina-angiotensyna-aldosteron względem wartości wyjściowych[^] Średnie zmiany parametrów nerkowych względem wartości wyjściowych Średnie zmiany istotnych parametrów ocenianych we krwi i w moczu względem wartości wyjściowych Średnie zmiany wartości ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowych

Interwencja i komparatory

Grupa interwencji: empagliflozyna w dawce 10 mg dziennie

Grupa kontrolna: placebo dawkowane analogicznie jak w grupie interwencji

Czas leczenia: 12 tygodni

Wszyscy pacjenci stosowali ACEi określone w protokole badania (enalapryl w dawce 10 mg dwa razy dziennie lub ramipryl w dawce 10 mg raz dziennie), które włączano w okresie *run-in* placebo.

Pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu 2 stosowali standardowe leczenie przeciwcukrzycowe. Dozwolone było stosowanie leczenia hipotensyjnego pozwalającego na osiągnięcie optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego wg wytycznych KDIGO. Dopuszczano stosowanie odpowiedniego leczenia chorób współistniejących, w tym leczenia hipolipemizującego lub leczenia przeciwplatekowego.

Populacja

Kryteria włączenia	Dla pacjentów z cukrzycą typu 2:
	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie PChN zdefiniowane jako eGFR 15-59 ml/min/1,73 m² oszacowane wg wzoru MDRD w momencie preskryningu Całkowite wydalanie albuminy z moczem >30 mg/24h (lub stosunek albuminy do kreatyniny w próbce moczu [uACR] >30 mg/g) Stężenie glukozy na czczo >126 mg/dl (7 mmol/l) lub poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) >6,5% Wiek ≥18 lat
	Dla pacjentów bez cukrzycy typu 2:
	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie PChN zdefiniowane jako eGFR 15-59 ml/min/1,73 m² wg MDRD w momencie preskryningu Całkowite wydalanie albuminy z moczem >30 mg/24h (lub stosunek albuminy do kreatyniny w próbce moczu [uACR] >30 mg/g) Wiek ≥18 lat
Kryteria wykluczenia (CT 2023)	Dla pacjentów z cukrzycą typu 2:
	<ul style="list-style-type: none"> Niewydolność nerek zdefiniowana jako eGFR <15 ml/min/1,73 m² Hiperkaliemia >5,1 mmol/l Całkowite wydalanie białka z moczem ≥3,5 g/dziennie Niedociśnienie (SBP <120 mm Hg w pomiarze ambulatoryjnym) Ciąża lub planowanie ciąży BMI <18,5 kg/m²
	Dla pacjentów bez cukrzycy typu 2:
	<ul style="list-style-type: none"> Niewydolność nerek zdefiniowana jako eGFR <15 ml/min/1,73 m² Cukrzycowa choroba nerek Hiperkaliemia >5,1 mmol/l Całkowite wydalanie białka z moczem ≥3,5 g/dziennie Niedociśnienie (SBP <120 mm Hg w pomiarze ambulatoryjnym) Ciąża lub planowanie ciąży BMI <18,5 kg/m²

EMPA (Antlanger 2022, NCT03078101, EudraCT: 2016-002935-14)

Charakterystyka populacji – pacjenci z cukrzycą typu 2	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	uACR, mediana (IQR) [mg/g]	uPCR, mediana (IQR) [mg/g]	HbA1c, średnia (SD) [%]
EMPA, N = 11	10 (91,6%)	71 (6)	33 (7,5)	1315 (190-1762)	1778 (318-2262)	6,9 (1,3)
placebo, N = 12	7 (58,3%)	69 (12)	37 (10)	624 (49-1481)	841 (135-1943)	7 (1,1)

Charakterystyka populacji – pacjenci bez cukrzycy typu 2	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	uACR, mediana (IQR) [mg/g]	uPCR, mediana (IQR) [mg/g]	HbA1c, średnia (SD) [%]
EMPA, N = 11	8 (72,7%)	53 (16)	37 (12)	868 (336-1305)	1079 (680-1866)	5,4 (0,3)
placebo, N = 11	6 (54,5%)	63 (13)	29 (8,8)	118 (54-333)	324 (172-599)	5,6 (0,4)

uACR – stosunek albuminy do kreatyniny w próbce moczu, uPCR – stosunek białka do kreatyniny w próbce moczu.

Wyjściowe różnice między grupami

W większości charakterystyki wyjściowej pacjentów w obu kohortach (pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz bez cukrzycy typu 2) były zbalansowane i nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EMPA vs placebo. Wyjątkiem było stwierdzenie istotnych różnic poziomu uACR oraz uPCR u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2: uACR, placebo vs EMPA: 118 (54-333) vs 868 (336-1305), p=0,007; uPCR, placebo vs EMPA 324 (172-599) vs 1079 (680-1866), p=0,013.

Przeływ chorych – pacjenci z cukrzycą typu 2	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie badania			Analiza
				Utrata z obserwacji	Zakończenie leczenia	Ogółem	
EMPA		12 (100%)	12 (100%)	0 (0,0%)	1 ² (8,3%)	1 (8,3%)	11 (91,7%)
placebo	51 ¹	12 (100%)	12 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (100%)
Ogółem		24 (100%)	24 (100%)	0 (0,0%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	23 (95,8%)

Przeływ chorych – pacjenci z cukrzycą typu 2	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie badania			Analiza
				Utrata z obserwacji	Zakończenie leczenia	Ogółem	
EMPA		12 (100%)	12 (100%)	0 (0,0%)	1 ² (8,3%)	1 (8,3%)	11 (91,7%)
placebo	51	12 (100%)	12 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 ³ (91,7%)
Ogółem		24 (100%)	24 (100%)	0 (0,0%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	22 (91,7%)

¹ skryningowi poddano 51 pacjentów, 3 wykluczono z powodu braku zgody pacjentów na udział w badaniu, randomizacji poddano ogółem 48 pacjentów, 24 pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz 24 pacjentów bez cukrzycy typu 2;

² przedwczesne zakończenie leczenia w badaniu z powodu pogarszania czynności nerek do wartości eGFR <15 ml/min/1,73 m² dyskwalifikującego z dalszego udziału w badaniu;

³ jednego pacjenta wykluczono z analizy z powodu niewystarczającej liczby próbek.

Wyniki

Analiza skuteczności

Pacjenci z cukrzycą typu 2				Pacjenci bez cukrzycy typu 2			
EMPA, N = 11		Placebo, N = 12		EMPA, N = 11		Placebo, N = 11	
Wyjściowo	Zakończenie leczenia	Wyjściowo	Zakończenie leczenia	Wyjściowo	Zakończenie leczenia	Wyjściowo	Zakończenie leczenia

EMPRA (Antlanger 2022, NCT03078101, EudraCT: 2016-002935-14)								
HbA1c, średnia (SD) [%]	6,9 (1,3)	6,8 (1)	7 (1,1)	6,9 (1,1)	5,4 (0,3)	5,4 (0,3)	5,6 (0,4)	5,6 (0,4)
Stężenie glukozy we krwi, średnia (SD) [mg/dl]	173 (114)	152 (40)	137 (45)	165 (72)	97 (94-113) ¹	99 (10)	93 (14)	92 (16)
Stężenie glukozy w moczu, mediana (IQR) [mg/dl]	0 (0-50)	1000 (500-1000)	0 (0-0)	0 (0-50)	0 (0-0)	500 (100-500)	0 (0-0)	0 (0-0)
SBP, średnia (SD) [mmHg]	146 (27)	140 (18)	141 (19)	130 (12)	135 (7,9)	136 (19)	134 (23)	127 (17)
DBP, średnia (SD) [mmHg]	77 (12) ²	76 (5)	76 (10)	75 (9,9)	83 (11)	88 (9,4)	82 (6,2)	78 (7,8)
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	33 (7,5)	32 (11)	37 (10)	37 (12)	37 (12)	35 (12)	29 (8,8)	29 (6,7)
Stężenie kreatyniny w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]	1,9 (0,5)	2,1 (0,5)	1,8 (0,5)	1,7 (0,3)	1,9 (0,4)	2,1 (0,5)	2,2 (0,7)	2,1 (0,5)
BUN, mediana (IQR) [mg/dl]	28 (22-39)	33 (23-41)	27 (22-49)	32 (25-36)	28 (22-49)	27 (24-41)	30 (24-44)	32 (9,3) ³
uACR, mediana (IQR) [mg/g]	1315 (190-1762)	461 (98-1104)	624 (49-1481)	217 (39-2297)	868 (336-1305) ²	805 (189-1540)	118 (54-333) ²	205 (47-551)
uPCR, mediana (IQR) [mg/g]	1778 (318-2262)	605 (236-1284)	841 (135-1943)	500 (122-2708)	1079 (680-1866) ²	1016 (260-1920)	324 (172-599) ²	295 (166-928)
Stężenie aldosteronu, mediana (IQR) [pmol/l]	96 (78-182)	103 (61-186)	78 (45-114)	107 (58-173)	86 (22-323)	93 (22-363)	183 (90-322)	188 (65-321)
ARO, mediana (IQR) [pmol/l]	298 (43-672)	577 (95-1543) ²	179 (165-965)	394 (33-1121) ²	335,0 (85-844)	370 (146-2077)	364 (63-1210)	566 (142-888)
Stężenie albuminy w surowicy, średnia (SD) [g/l]	41 (2,7)	42 (2,8)	42 (3,1)	41 (2,9)	42 (3,4)	43 (3,3)	43 (2,6)	43 (3,2)
Cholesterol całkowity,	154 (30)	154 (45)	167 (41)	184 (62)	209 (59)	217 (67)	192 (46)	194 (39)

EMPRA (Antlanger 2022, NCT03078101, EudraCT: 2016-002935-14)

średnia (SD) [mg/dl]								
Cholesterol HDL, średnia (SD) [mg/dl]	43 (14)	43 (13)	48 (20)	55 (23)	50 (20)	52 (20)	51 (17)	50 (14)
Cholesterol LDL, średnia (SD) [mg/dl]	77 (21)	83 (35)	81 (48)	103 (59)	130 (51)	136 (55)	112 (41)	113 (34)
Trójglicerydy, średnia (SD) [mg/dl]	175 (83)	138 (71)	202 (145)	166 (68)	153 (113)	145 (73)	147 (82)	173 (111)
Stężenie sodu, średnia (SD) [mEq/l]	141 (2,4)	141 (2,8)	141 (3,3)	141 (2,4)	140 (1,8)	140 (3,9)	140 (3,3)	140 (1,3)
Stężenie potasu, średnia (SD) [mEq/l]	4,6 (0,4)	4,7 (0,4)	4,7 (0,5)	4,7 (0,3)	4,9 (0,6)	4,6 (0,5)	4,7 (0,3)	4,6 (0,4)
Stężenie chlorków, średnia (SD) [mEq/l]	103 (3,4)	103 (3,2)	103 (3,4)	103 (2,8)	103 (3,6)	102 (5)	103 (3,6)	103 (2,2)
Stężenie fosforanów, średnia (SD) [mEq/l]	1,1 (0,2)	1,2 (0,2)	1,1 (0,2)	1,2 (0,2)	1,1 (0,2)	1,1 (0,1)	1 (0,3)	1 (0,2)
CRP, mediana (IQR)	0,3 (0,1-0,7)	0,2 (0,1-0,4)	0,3 (0,1-0,5)	0,6 (0,1-1,6)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-1)	0,6 (0,1-1,1)	0,7 (0,2-1)

¹ dane przedstawiono jako mediana (IQR);

² różnice istotne statystycznie

³ dane przedstawiono jako średnia (SD).

Analiza bezpieczeństwa

- nie odnotowano AEs związanych z leczeniem
- troje pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie i zostało wykluczonych z badania: jeden pacjent z cukrzycą typu 2 z powodu pogorszenia eGFR i spadku do wartości <15 ml/min/1,73 m² towarzyszącego zawałowi serca, jedna pacjentka bez cukrzycy typu 2 z powodu pogorszenia wartości eGFR <15 ml/min/1,73 m² oraz zwiększenia białkomoczu >3,5 g/dziennie związanego z chorobą podstawową nerek (zapalenie nerek z obecnością C3), jeden pacjent bez cukrzycy typu 2 wykluczony z powodu liczby próbek niewystarczającej do przeprowadzenia analiz
- ciężkie (*serious*) AEs odnotowano u 7 pacjentów: czterech hospitalizowano z powodu zakażenia dróg oddechowych, dwóch wymagało hospitalizacji w trakcie badania w związku z udokumentowaną wcześniej chorobą wieńcową, jednego pacjenta hospitalizowano z powodu uszkodzenia kończyny dolnej spowodowanego urazem
- nie odnotowano przypadków kwasicy ketonowej ani hipoglikemii.

Uwagi

- Początkowo wszyscy pacjenci przeszli 2-tygodniowy okres *run-in*, w trakcie którego aktualnie stosowany lek hamujący układ RAS zamieniano na enalapryl w dawce 10 mg lub ramipryl w dawce 10 mg raz dziennie. Następnie pacjentów randomizowano do grup otrzymujących 12-tygodniowe leczenie empagliflozyną 10 mg lub placebo.
- Część danych zaczerpnięto ze strony clinicaltrialsregister.eu (CT 2023) – punkty końcowe oceniane w badaniu oraz szczegółowe kryteria wykluczenia.

16.9.4 Badanie DAPA-CKD

Tabela 143. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania DAPA-CKD.

DAPA-CKD (NCT03036150; Publikacje pełnotekstowe: <i>Beernink 2023, Chertow 2021, Chertow 2022, Chertow 2023, Heerspink 2020a, Heerspink 2020b, Heerspink 2021a, Heerspink 2021b, Heerspink 2022a, Heerspink 2022b, Heerspink 2023, Jongs 2021, Jongs 2022, McEwan 2022, McMurray 2021a, McMurray 2021b, Persson 2021, Provenzano 2022, Schechter 2023, Vart 2022, Vart 2023a, Vart 2023b, Waijer 2022, Wheeler 2020, Wheeler 2021a, Wheeler 2021b, Wheeler 2022</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, grupą kontrolną i podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Tak: podwójne (pacjenci i cały personel medyczny, z wyłączeniem członków niezależnej komisji monitorującej; zaślepienia weryfikacja zdarzeń pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych, z wyłączeniem wyników opartych o centralny pomiar eGFR)		
Skala Jadad	5/5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	II A
Liczba ośrodków	386 (21 krajów w Europie, Ameryce Północnej, Ameryce Południowej i Azji)	Sponsor	AstraZeneca
Okres obserwacji	Mediana (IQR) [lata]: 2,4 (2,0; 2,7)		
Oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie przeprowadzono w schemacie, w którym moment analizy danych, przy założonej mocy, jest zależny od liczby zaobserwowanych zdarzeń (ang. <i>event-driven</i>). • Oszacowano, że do wykrycia względnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego o 22% w grupie dapagliflozyny, w porównaniu z placebo, z mocą 90% w teście obustronnym, przy $\alpha = 0,05$ i przy założeniu rocznego odsetka zdarzeń w grupie kontrolnej na poziomie 7,5%, wymagane będzie wystąpienie 681 zdarzeń pierwszorzędnego punktu końcowego; w przewidywanym okresie rekrutacji i obserwacji minimalną liczbę pacjentów wymaganą do osiągnięcia tej liczby zdarzeń oszacowano na 4000. • Ostatecznie badanie przerwano, na podstawie rekomendacji niezależnej komisji monitorującej, ze względu na jednoznaczne wykazanie skuteczności po wystąpieniu 408 zdarzeń pierwszorzędnego punktu końcowego. 		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> • Główną analizę punktów końcowych skuteczności przeprowadzono zgodnie z regułą <i>intention-to-treat</i> (ITT), z uwzględnieniem wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, a analizę bezpieczeństwa – w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, zgodnie z ostatecznie otrzymanym leczeniem. • Hipotezy w badaniu podlegały testowaniu hierarchicznemu: w przypadku istotnego statystycznie wyniku dla I-rzędowego punktu końcowego formalnej analizie statystycznej poddawano hipotezy dotyczące kolejnych, II-rzędowych punktów końcowych. • W analizie I-rzędowego i II-rzędowych punktów końcowych zastosowano korektę poziomu istotności statystycznej dla zredukowania ryzyka błędu przypadkowego wyniku spowodowanego wielokrotnym testowaniem, z zachowaniem wartości $\alpha = 0,05$ (dla testów obustronnych) dla wymienionych punktów końcowych łącznie. • Analizę I-rzędowego i II-rzędowych punktów końcowych przeprowadzono jako analizę czasu-do-zdarzenia, w modelu regresji proporcjonalnych hazardów Cox'a, ze stratyfikacją względem rozpoznania cukrzycy typu 2, wskaźnika uACR i wyjściowej wartości eGFR; wynikami były wartości HR z 95% CI. W ten sam sposób analizowano eksploracyjne punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia. Tego rodzaju analiz nie podejmowano w przypadku wystąpienia <15 zdarzeń (ogółem, w obu porównywanych grupach). • W analizie zmian wartości eGFR zastosowano model mieszany dla pomiarów powtarzanych (MMRM), z korektą wyjściowych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do rozpoznania cukrzycy typu 2, wskaźnika uACR i wyjściowej wartości eGFR, jak również czynnika czasu i interakcji pomiędzy wylosowanym leczeniem a czasem; wynikiem była wartość MD (wyliczona metodą najmniejszych kwadratów [ang. <i>Least Squares Mean</i>]) z 95% CI. W podobny sposób analizowano inne ciągłe punkty końcowe. 		

DAPA-CKD (NCT03036150; Publikacje pełnotekstowe: *Beernink 2023, Chertow 2021, Chertow 2022, Chertow 2023, Heerspink 2020a, Heerspink 2020b, Heerspink 2021a, Heerspink 2021b, Heerspink 2022a, Heerspink 2022b, Heerspink 2023, Jongs 2021, Jongs 2022, McEwan 2022, McMurray 2021a, McMurray 2021b, Persson 2021, Provenzano 2022, Schechter 2023, Vart 2022, Vart 2023a, Vart 2023b, Waijer 2022, Wheeler 2020, Wheeler 2021a, Wheeler 2021b, Wheeler 2022*)

- Porównanie proporcji pacjentów z nowym rozpoznaniem cukrzycy typu 2 przeprowadzono metodą regresji logistycznej; wynikiem analizy była wartość OR z 95% CI.

Pierwszorządowe punkty końcowe:

- Progresa choroby nerek (spadek eGFR o $\geq 50\%$ – trwały, tj. potwierdzony drugim pomiarem stężenia kreatyniny w surowicy po ≥ 28 dniach lub schyłkowa niewydolność nerek [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe spadek eGFR do < 15 ml/min/1,73 m² – potwierdzony drugim pomiarem stężenia kreatyniny w surowicy po ≥ 28 dniach] lub zgon z przyczyn nerkowych) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia; dializoterapię uznawano za „przewlekłą” w przypadku jej trwania przez ≥ 28 dni – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia

Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:

- Progresa choroby nerek (trwały spadek eGFR o $\geq 50\%$, SNN [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe spadek eGFR do < 15 ml/min/1,73 m²] lub zgon z przyczyn nerkowych – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon CV – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Zgon, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia zdarzenia

Ocena bezpieczeństwa:

- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE; ang. *Serious Adverse Events*)
- Przerwanie leczenia badanym produktem z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego
- Zmiany parametrów klinicznych/chemicznych/hematologicznych bezpieczeństwa
- Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania:
 - zmniejszenie objętości osocza
 - zdarzenia nerkowe
 - poważne (ang. *major*) epizody hipoglikemii
 - złamania
 - cukrzycowa kwasica ketonowa
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do amputacji
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do amputacji kończyny dolnej

Punkty
końcowe

Eksploacyjne punkty końcowe:

- Przewlekła dializoterapia, przeszczep nerki lub zgon z przyczyn nerkowych – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Składowe I-rzędowe punktu końcowego – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia:
 - trwałe spadek eGFR o $\geq 50\%$
 - schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwałe spadek eGFR do < 15 ml/min/1,73 m²)
 - zgon z przyczyn nerkowych
 - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych
- Spadek wartości eGFR o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej – czas do wystąpienia zdarzenia
- Spadek wartości eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości wyjściowej – czas do wystąpienia zdarzenia
- Zmiana wartości eGFR:
 - od wartości wyjściowej do zakończenia leczenia
 - od pierwszego pomiaru eGFR w trakcie leczenia do zakończenia leczenia
- Spadek eGFR do wartości < 30 ml/min/1,73 m² (wejście w stadium 4 PChN) u pacjenta z wyjściową wartością eGFR > 40 ml/min/1,73 m² – porównanie proporcji

DAPA-CKD (NCT03036150; Publikacje pełnotekstowe: *Beernink 2023, Chertow 2021, Chertow 2022, Chertow 2023, Heerspink 2020a, Heerspink 2020b, Heerspink 2021a, Heerspink 2021b, Heerspink 2022a, Heerspink 2022b, Heerspink 2023, Jongs 2021, Jongs 2022, McEwan 2022, McMurray 2021a, McMurray 2021b, Persson 2021, Provenzano 2022, Schechter 2023, Vart 2022, Vart 2023a, Vart 2023b, Waijer 2022, Wheeler 2020, Wheeler 2021a, Wheeler 2021b, Wheeler 2022*)

- Zmiana wskaźnika uACR względem wartości wyjściowej
- Hiperkaliemia lub hipokaliemia – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia:
 - stężenie potasu w surowicy >6,0 mmol/l
 - stężenie potasu w surowicy >5,5 mmol/l
 - stężenie potasu w surowicy <3,5 mmol/l
 - stężenie potasu w surowicy <3,0 mmol/l
- Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (względem ostatniego pomiaru laboratoryjnego) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Wystąpienie cukrzycy typu 2 u pacjenta bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy typu 2 – porównanie proporcji
- Zmiana stężenia HbA1c względem wartości wyjściowej w podgrupie pacjentów z cukrzycą typu 2
- Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wyjściowej
- Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej
- Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar [3P-MACE] – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Zawał serca (śmiertelny lub bez skutku śmiertelnego) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Udar, bez względu na przyczynę (śmiertelny lub bez skutku śmiertelnego) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia
- Jakość życia:
 - zmiana ogólnego wyniku w kwestionariuszu *Kidney Disease Quality of Life-36 (KDQOL™-36)* względem wartości wyjściowej
 - zmiana stanu zdrowia w kwestionariuszu *EuroQol five-dimensional five-level questionnaire (EQ-5D-5L)* względem wartości wyjściowej

Dodatkowe uwagi dotyczące oceny punktów końcowych:

- Definicje wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych stanowią modyfikacje definicji opublikowanych w draftowej wersji zaleceń *Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative* z 2015 roku (*Hicks 2015*).
- W analizie czasu do zgonu (bez względu na przyczynę) obserwacje pacjentów, którzy przeżyli do zakończenia obserwacji cenzorowano w najwcześniejszym dniu potwierdzonego statusu przeżycia lub daty ucięcia danych do analizy głównej. W pozostałych analizach typu czas-do-zdarzenia obserwacje pacjentów, u których nie wystąpiło żadne z ocenianych zdarzeń były cenzorowane w momencie wycofania zgody na udział w badaniu lub zgonu (zgonu z innej przyczyny, niż określono w definicji złożonego punktu końcowego – odpowiednio do definicji) lub ostatniej daty oceny zdarzeń klinicznych lub daty ucięcia danych do analizy głównej (w dniu najwcześniejszego z wymienionych zdarzeń).
- Zgodnie z protokołem wszystkie zgony, jak również zdarzenia pierwotnie zgłoszone jako dializa, przeszczep nerki, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (względem najpóźniejszego poprzedniego pomiaru), hospitalizacja z powodu niewydolności serca, epizod niedokrwienia serca (zawał serca, niestabilna dusznica bolesna), zdarzenie mózgowo-naczyniowe (udar, przemijający atak niedokrwienny) lub cukrzycowa kwasica ketonowa podlegały potwierdzeniu (ang. *adjudication*) przez niezależną komisję. Takie potwierdzenie nie było wymagane w odniesieniu do innych zdarzeń/punktów końcowych, w tym spadku eGFR o $\geq 50\%$ lub do < 15 ml/min/1,73 m².
- Wszystkie zdarzenia niepożądane (AE) kodowano przy użyciu terminologii MedDRA, w ostatniej dostępnej wersji.
- W ramach oceny bezpieczeństwa nie rejestrowano wszystkich zdarzeń niepożądanych, tylko predefiniowane w protokole (w tym wszystkie SAEs).

DAPA-CKD (NCT03036150; Publikacje pełnotekstowe: *Beernink 2023, Chertow 2021, Chertow 2022, Chertow 2023, Heerspink 2020a, Heerspink 2020b, Heerspink 2021a, Heerspink 2021b, Heerspink 2022a, Heerspink 2022b, Heerspink 2023, Jongs 2021, Jongs 2022, McEwan 2022, McMurray 2021a, McMurray 2021b, Persson 2021, Provenzano 2022, Schechter 2023, Vart 2022, Vart 2023a, Vart 2023b, Waijer 2022, Wheeler 2020, Wheeler 2021a, Wheeler 2021b, Wheeler 2022*)

Interwencja i komparatory

Leczenie eksperymentalne (w jednej z dwóch grup, zgodnie z wynikiem randomizacji):

- **DAPA** – empagliflozyna 10 mg (1 tabletkę) doustnie raz dziennie, jako leczenie dodane to terapii standardowej
- **placebo** – jedna tabletkę imitująca tabletkę empagliflozyny (identyczny rozmiar, kolor, zapach i smak), stosowana doustnie raz dziennie, jako leczenie dodane to terapii standardowej

W przypadku wystąpienia objawów zmniejszenia objętości płynów/niedociśnienia lub nieoczekiwanego, ostrego spadku wartości eGFR i nieskuteczności standardowego postępowania (modyfikacji leczenia standardowego) protokół dopuszczał zmniejszenie dawki DAPA do 5 mg dziennie, a w grupie kontrolnej zmianę na tabletkę placebo imitującą tabletkę DAPA w dawce 5 mg. W przypadku pacjentów obciążonych ryzykiem zmniejszenia objętości płynów możliwe było przejściowe wstrzymanie stosowania testowanego leczenia.

Leczenie standardowe (u wszystkich pacjentów włączonych do badania):

- Dapagliflozynę i placebo stosowano jako leczenie dodane do terapii standardowej, którą stanowiła monoterapia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB), stosowana w stabilnej, maksymalnej tolerowanej przez pacjenta dawce przez ≥ 4 tygodnie poprzedzające wizytę skriningową. Do badania kwalifikowano także pacjentów, w przypadku których udokumentowano brak możliwości przyjmowania ACEi/ARB.
- Inne terapie związane z PChN, których przebieg rejestrowano w badaniu: inhibitory reniny, antagoniści mineralokortykosteroidów, leki moczopędne, leczenie przyczynny choroby nerek (leki cytotoksyczne, immunosupresyjne, inne immunoterapie), leki wiążące fosforany, leki wiążące potas.
- Ponadto wszyscy pacjenci otrzymywali zgodnie z miejscowymi standardami terapie ukierunkowane na ograniczenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (np. kontrola ciśnienia krwi i stężeń lipidów, leczenie przeciwplatekcyjne), leczenie cukrzycy i powikłań PChN (np. hiperfosfatemii, nadciśnienia przytarczyc, hiperkaliemii, kwasicy i niedokrwistości nerkopochodnej). Leki stosowane w ramach terapii standardowych nie były dostarczane przez sponsora badania.

Inne zalecenia dotyczące leczenia pacjentów włączonych do badania:

- Zalecano ograniczenie, o ile to możliwe, stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
- Niedozwolone było stosowanie innych inhibitorów SGLT2.

Populacja

	Populacja
Kryteria włączenia*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Wartość eGFR (CKD-EPI) ≥ 25 i ≤ 75 ml/min/1,73 m² podczas wizyty rekrutacyjnej ▪ Udokumentowana, zwiększona albuminuria od co najmniej 3 miesięcy przed wizytą rekrutacyjną i uACR ≥ 200 i ≤ 5000 podczas wizyty rekrutacyjnej ▪ Przyjmowanie leku z grupy ACEi lub ARB w stabilnej, maksymalnej zarejestrowanej dawce tolerowanej przez pacjenta, przez ≥ 4 tyg. poprzedzające wizytę rekrutacyjną, o ile nie występują przeciwwskazania medyczne do takiego leczenia
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autosomalnie dominująca lub autosomalnie recesywna wielotorbielowatość nerek, toczniowe zapalenie nerek lub ANCA-zależne zapalenie naczyń ▪ Terapia cytotoksyczna, immunosupresyjna lub inna immunoterapia stosowana w leczeniu pierwotnej lub wtórnej choroby nerek w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ Przeszczep narządu ▪ Przyjmowanie inhibitora SGLT2 w ciągu 8 tygodni poprzedzających włączenie do badania lub wcześniejsza nietolerancja inhibitora SGLT2 ▪ Cukrzyca typu 1 ▪ Zastoinowa niewydolność serca klasy NYHA IV ▪ Zawał serca, niestabilna dusznica bolesna, udar lub przemijający napad niedokrwienności w ciągu 12 tygodni poprzedzających włączenie do badania ▪ Rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie tętnic wieńcowych) lub naprawa/wymiana zastawek w ciągu 12 tygodni poprzedzających włączenie do badania lub zaplanowane wykonanie takiego zabiegu po randomizacji ▪ Dowolny stan kliniczny, niezwiązany z chorobami nerek lub sercowo-naczyniowymi, o oczekiwanym przeżyciu < 2 lat w ocenie klinicznej badacza

DAPA-CKD (NCT03036150; Publikacje pełnotekstowe: *Beernink 2023, Chertow 2021, Chertow 2022, Chertow 2023, Heerspink 2020a, Heerspink 2020b, Heerspink 2021a, Heerspink 2021b, Heerspink 2022a, Heerspink 2022b, Heerspink 2023, Jongs 2021, Jongs 2022, McEwan 2022, McMurray 2021a, McMurray 2021b, Persson 2021, Provenzano 2022, Schechter 2023, Vart 2022, Vart 2023a, Vart 2023b, Waijer 2022, Wheeler 2020, Wheeler 2021a, Wheeler 2021b, Wheeler 2022*)

- Aktywny nowotwór wymagający leczenia w czasie wizyty rekrutacyjnej (z wyłączeniem skutecznie leczonego raka podstawnomórkowego skóry lub raka kolczystokomórkowego skóry)
- Uszkodzenie wątroby (AST lub ALT $>3 \times$ GGN lub całkowita bilirubina $>2 \times$ GGN w momencie włączenia do badania, z wyłączeniem zwiększenia stężenia bilirubiny spowodowanego zespołem Gilberta)
- Znana choroba zakaźna przenoszona przez krew
- Kobiety zdolne do zajścia w ciążę, nie akceptujące konieczności stosowania akceptowalnej medycznie metody antykoncepcji, kobiety z dodatnim wynikiem testu ciążowego lub karmiące piersią
- Udział w innym badaniu klinicznym, w którym stosowano badany produkt, w ciągu ostatniego miesiąca poprzedzającego włączenie do badania
- Niezdolność do rozumienia lub przestrzegania zaleceń stosowania badanego produktu lub innych procedur określonych protokołem badania

* $\geq 30\%$ pacjentów musiało zostać włączonych do subpopulacji z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2; udział pacjentów z eGFR w zakresie 60–75 ml/min/1,73m² w dniu randomizacji nie mógł przekraczać ok. 10% każdej z subpopulacji

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć żeńska, n (%)	Rasa biała, n (%)	eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	uACR, mediana (IQR) [mg/g]	Cukrzyca, n (%)	Choroba CV, n (%)
DAPA (N = 2152)	61,8 (12,1)	709 (32,9%)	1124 (52,2%)	43,2 (12,3)	965 (472; 1903)	1455 (67,6%) [^]	813 (37,8%)
Placebo (N = 2152)	61,9 (12,1)	716 (33,3%)	1166 (54,2%)	43,0 (12,4)	934 (482; 1868)	1451 (67,4%) [^]	797 (37,0%)

[^] wyłącznie typ 2

Wyjściowe różnice między grupami Grupy DAPA i placebo były dobrze zrównoważone pod względem wszystkich analizowanych charakterystyk wyjściowych – demograficznych, klinicznych, jak również farmakoterapii stosowanych wyjściowo u pacjentów.

Przebieg chorych	Skryning	Faza wstępna	Randomizacja	Obserwacja kompletna [^]	Utrata z obserwacji	Analiza wyników
DAPA	7517	nd. (brak fazy wstępnej)	2152	2142 (99,5%)	2 (0,1%*)	Skuteczność: 2152 (100%) Bezpieczeństwo: 2149 (99,9%) [†]
Placebo			2152	2147 (99,8%)	2 (0,1%*)	Skuteczność: 2152 (100%) Bezpieczeństwo: 2149 (99,9%) [†]
Ogółem			4304	4289 (99,7%)	4 (0,1%*)	Skuteczność: 4094 (100%) Bezpieczeństwo: 4298 (99,9%) [†]

* obliczono na podst. dostępnych danych; [^] pacjent żyjący, z dostępnymi wynikami obserwacji, podczas wizyty końcowej lub zgon w okresie obserwacji; [†] z analizy bezpieczeństwa wykluczono w każdej z grup po 3 pacjentów, którzy nie rozpoczęli wylosowanego leczenia

DAPA-CKD (NCT03036150; Publikacje pełnotekstowe: *Beernink 2023, Chertow 2021, Chertow 2022, Chertow 2023, Heerspink 2020a, Heerspink 2020b, Heerspink 2021a, Heerspink 2021b, Heerspink 2022a, Heerspink 2022b, Heerspink 2023, Jongs 2021, Jongs 2022, McEwan 2022, McMurray 2021a, McMurray 2021b, Persson 2021, Provenzano 2022, Schechter 2023, Vart 2022, Vart 2023a, Vart 2023b, Waijer 2022, Wheeler 2020, Wheeler 2021a, Wheeler 2021b, Wheeler 2022*)

Główne wyniki

Skuteczność: DAPA vs placebo, populacja ITT (N = 2152 vs 2152):

- **I-rzędowy punkt końcowy:** Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 9,2% vs 14,5%; 4,6 vs 7,5 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,61 (95% CI: 0,51; 0,72), p <0,001; NNT = 19 (95% CI: 15; 27)
- **II-rzędowe punkty końcowe:**
 - Progresja choroby nerek: 6,6% vs 11,3%; 3,3 vs 5,8 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,56 (95% CI: 0,45; 0,68), p <0,001
 - Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon CV: 4,6% vs 6,4%; 2,2 vs 3 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,71 (95% CI: 0,55; 0,92), p = 0,009
 - Zgon, bez względu na przyczynę: 4,7% vs 6,8%; 2,2 vs 3,1 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,69 (95% CI: 0,53; 0,88), p = 0,004
- **Wybrane eksploracyjne punkty końcowe:**
 - Trwały spadek eGFR o $\geq 50\%$: 5,2% vs 9,3%; 2,6 vs 4,8 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,53 (95% CI: 0,42; 0,67)
 - Schyłkowa niewydolność nerek: 5,1% vs 7,5%; 2,5 vs 3,8 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,64 (95% CI: 0,50; 0,82)
 - Trwały spadek eGFR do <15 ml/min/1,73 m²: 3,9% vs 5,6%; 1,9 vs 2,8 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,88)
 - Przewlekła dializoterapia: 3,2% vs 4,6%; 1,5 vs 2,2 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,66 (95% CI: 0,48; 0,90)
 - Przeszczep nerki: 0,1% vs 0,4%; 0,1 vs 0,2 zdarzeń/100 p-y; HR = nd. (n <15)
 - Zgon z przyczyn nerkowych: <0,1% vs 0,3%; 0 vs 0,1 zdarzeń/100 p-y; HR = nd. (n <15)
 - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 3% vs 3,7%; 1,4 vs 1,7 zdarzeń/100 p-y; HR = 0,81 (95% CI: 0,58; 1,12)
 - Roczny spadek wartości eGFR – *total slope* [od wartości wyjściowej do 30 mies.], średnia (SE): -2,86 (0,11) vs -3,79 (0,11); MD = 0,93 (95% CI: 0,61; 1,25)
 - Roczny spadek wartości eGFR – *chronic slope* [od 14 dnia leczenia do 30 mies.], średnia (SE): -1,67 (0,11) vs -3,59 (0,11); MD = 1,92 (95% CI: 1,61; 2,24)
 - Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza): 26,3% vs 30,6%; HR = 0,84 (0,75; 0,94)
 - Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne): 921 vs 1151 zdarzeń; HR = 0,78 (0,70; 0,87)

Bezpieczeństwo: DAPA vs placebo, populacja SAF (N = 2149 vs 2149):

- Przerwanie leczenia z powodu AE: 5,5% vs 5,7%; p = 0,79
- SAE: 29,5% vs 33,9%; p = 0,002
- Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania:
 - Amputacja: 1,6% vs 1,8%; p = 0,73
 - Cukrzycowa kwasica ketonowa (stwierdzona lub prawdopodobna): 0% vs <0,1%; p = 0,5
 - Złamanie: 4% vs 3,2%; p = 0,22
 - Nerkowe AEs: 7,2% vs 8,7%; p = 0,07
 - Poważny epizod hipoglikemii: 0,7% vs 1,3%; p = 0,04
 - Zmniejszenie objętości osocza: 5,9% vs 4,2%; p = 0,01

Uwagi

- **Ramy czasowe badania:** wizyty skringowe do badania przeprowadzono w okresie od lutego 2017 roku do października 2018 roku, a randomizację pacjentów do grup porównywanych w badaniu prowadzono, w większości partycypujących krajów, od 13.02.2017 r. do 06.07.2018 r. (do 19.10.2018 w Indiach, USA i Kanadzie; w Chinach od 02.12.2019 do 03.04.2020). W dniu 26.03.2020 r. niezależny komitet monitorujący zarekomendował wczesne przerwanie badania ze względu na wykazaną skuteczność, na podstawie wyników niezaplanowanej protokołem analizy śródkresowej skuteczności (okresowy przegląd danych prowadzono w ramach standardowej procedury monitorowania bezpieczeństwa; patrz: Uwagi). Na podstawie tej rekomendacji w dniu 03.04.2020 r. ukończono obserwację pacjentów w badaniu (data odcięcia danych do analizy skuteczności).
- **Istotne zmiany w protokole w trakcie trwania badania:** w pierwotnej wersji protokołu zaplanowano przeprowadzenie formalnej analizy śródkresowej skuteczności po wystąpieniu 75% zdarzeń I-rzędowego punktu końcowego. W trakcie trwania badania stwierdzono jednak, że czas spełnienia tego kryterium wypadłby blisko przewidzianego momentu zakończenia

DAPA-CKD (NCT03036150; Publikacje pełnotekstowe: *Beernink 2023, Chertow 2021, Chertow 2022, Chertow 2023, Heerspink 2020a, Heerspink 2020b, Heerspink 2021a, Heerspink 2021b, Heerspink 2022a, Heerspink 2022b, Heerspink 2023, Jongs 2021, Jongs 2022, McEwan 2022, McMurray 2021a, McMurray 2021b, Persson 2021, Provenzano 2022, Schechter 2023, Vart 2022, Vart 2023a, Vart 2023b, Waijer 2022, Wheeler 2020, Wheeler 2021a, Wheeler 2021b, Wheeler 2022*)

badania, w związku z czym analiza śródkresowa została usunięta z protokołu. Niemniej, ostatecznie niezależny komitet monitorujący zarekomendował wczesne przerwanie badania na podstawie wykazanej skuteczności w oparciu o wyniki nieformalnej analizy śródkresowej, przeprowadzonej w ramach standardowej procedury monitorowania bezpieczeństwa.

- **Randomizacja:** randomizacja blokowa, do dwóch grup, w stosunku 1:1, za pomocą centralnego, automatycznego systemu IxRS (ang. *Interactive Voice/Web Response System*), ze stratyfikacją według statusu rozpoznania cukrzycy typu 2 (tak vs nie) i wskaźnika uACR (≤ 1000 vs >1000).
- **Zaślepienie:** podwójne zaślepienie – pacjenci i cały personel medyczny, z wyłączeniem członków niezależnej komisji monitorującej, nie byli świadomi wyników alokacji do grup badania; dapagliflozyna i placebo były dostarczane w identycznych opakowaniach; tabletki dapagliflozyny i placebo miały identyczny wygląd, etykiety i schemat stosowania. Ponadto wszystkie zdarzenia pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych, z wyłączeniem wyników opartych o centralny pomiar eGFR, były weryfikowane (ang. *adjudicated*) przez niezależną komisję, której członkowie również nie znali przypisania pacjenta do grupy badania.
- **Analiza wyników:** analizę główną skuteczności przeprowadzono zgodnie z regułą ITT (uwzględniając wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, zgodnie z przypisanym leczeniem); analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, w grupach zgodnych z ostatecznie otrzymanym leczeniem.
- **Przebieg obserwacji pacjentów w badaniu:** wizyty w okresie obserwacji zostały zaplanowane na 2 tydzień, 2, 4 i 8 miesięcy po randomizacji, a następnie co 4 miesiące, do zakończenia badania (przed zakończeniem badania każdy pacjent odbywał wizytę końcową); w momencie zakończenia obserwacji w badaniu (03.04.2020 r.) mediana czasu obserwacji wynosiła 2,4 (IQR: 2,0; 2,7) lat; do tej daty 4289 (99,7%) pacjentów przeżyło i ukończyło obserwację udziałem w wizycie końcowej lub zmarło w trakcie okresu obserwacji; informacja o statusie przeżycia nie była dostępna dla 5 (0,1%) pacjentów, a 11 (0,3%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu.
- **Źródła danych:** w analizie własnej wykorzystano wyłącznie z pełnotekstowych publikacji. Jako potencjalne źródła danych włączono wszystkie oryginalne publikacje raportujące wyniki badania DAPA-CKD. Ostatecznie wyniki do porównania pośredniego ekstrahowano dla punktów końcowych, które udało się dopasować, jako punkty końcowe o tożsamej lub najbardziej zbliżonej definicji, do dostępnych wyników badania EMPA-KIDNEY (referencje do publikacji, z której ekstrahowano dany wynik podawano w treści analizy, w tabeli z zestawieniem definicji punktów końcowych oraz w tabelach z wynikami dla każdego punktu końcowego).

16.10 Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration (RoB2)* – dane szczegółowe

16.10.1 Badanie EMPA-KIDNEY

Tabela 144. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo naczyniowych (I-rzędowy punkt końcowy).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		EMPA-KIDNEY
Oceniane porównanie		EMPA vs placebo
Oceniany punkt końcowy		Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo naczyniowych
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		HR = 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), raport końcowy z badania (niepublikowany)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji z elementem stochastycznym (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Prawdopodobnie tak	Badanie koordynowane przez niezależny, centralny ośrodek.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W grupie kontrolnej stosowano tabletkę placebo imitującą empagliflozynę.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – pacjentów, jak i personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT

2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,1% w grupie EMPA i 99,2% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych i centralnych pomiarach kreatyniny. W protokole badania zawarto precyzyjne definicje zdarzeń składających się na oceniany, złożony punkt końcowy.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W fazie randomizowanej badanie było podwójnie zaślepienie, w związku z czym miejscowy badacz, raportujący wystąpienie zdarzenia, nie był świadomy przypisania pacjenta do grupy. Ponadto wszystkie zgony podlegały weryfikacji niezależnej komisji, która również była zaślepiena.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analizowano czas do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń zdefiniowanego, złożonego punktu końcowego, zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 145. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; progresja choroby nerek.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		EMPA-KIDNEY
Oceniane porównanie		EMPA vs placebo
Oceniany punkt końcowy		Progresja choroby nerek
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		HR = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,81)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), raport końcowy z badania (niepublikowany)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji z elementem stochastycznym (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Prawdopodobnie tak	Badanie koordynowane przez niezależny, centralny ośrodek.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W grupie kontrolnej stosowano tabletkę placebo imitującą empagliflozynę.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – pacjentów, jak i personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,1% w grupie EMPA i 99,2% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych i centralnych pomiarach kreatyniny. W protokole badania zawarto precyzyjne definicje zdarzeń składających się na oceniany, złożony punkt końcowy.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W fazie randomizowanej badanie było podwójnie zaślepienie, w związku z czym miejscowy badacz, raportujący wystąpienie zdarzenia, nie był świadomy przypisania pacjenta do grupy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analizowano czas do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń zdefiniowanego, złożonego punktu końcowego, zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 146. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; schyłkowa niewydolność nerek.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		EMPA-KIDNEY
Oceniane porównanie		EMPA vs placebo
Oceniany punkt końcowy		Schyłkowa niewydolność nerek
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		HR = 0,67 (95% CI: 0,52; 0,85)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT

Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), raport końcowy z badania (niepublikowany)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji z elementem stochastycznym (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Prawdopodobnie tak	Badanie koordynowane przez niezależny, centralny ośrodek.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W grupie kontrolnej stosowano tabletkę placebo imitującą empagliflozynę.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – pacjentów, jak i personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,1% w grupie EMPA i 99,2% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych (dializoterapia, przeszczep nerki).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W fazie randomizowanej badanie było podwójnie zaślepienie, w związku z czym miejscowy badacz,

		raportujący wystąpienie zdarzenia, nie był świadomy przypisania pacjenta do grupy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analizowano czas do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń zdefiniowanego, złożonego punktu końcowego, zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 147. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; zgon, bez względu na przyczynę.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		EMPA-KIDNEY
Oceniane porównanie		EMPA vs placebo
Oceniany punkt końcowy		Zgon, bez względu na przyczynę
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,08)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), raport końcowy z badania (niepublikowany)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji z elementem stochastycznym (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Prawdopodobnie tak	Badanie koordynowane przez niezależny, centralny ośrodek.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak

Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W grupie kontrolnej stosowano tabletkę placebo imitującą empagliflozynę.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – pacjentów, jak i personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,1% w grupie EMPA i 99,2% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych (zgon).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W fazie randomizowanej badanie było podwójnie zaślepienie, w związku z czym miejscowy badacz, raportujący wystąpienie zdarzenia, nie był świadomy przypisania pacjenta do grupy. Ponadto wszystkie zgony podlegały weryfikacji niezależnej komisji, która również była zaślepiena.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości	Nie	Analizowano czas do wystąpienia zdarzenia, zgodnie z założeniami protokołu.

spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?		
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 148. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EMPA-KIDNEY	
Oceniane porównanie	EMPA vs placebo	
Oceniany punkt końcowy	Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	HR = 0,86 (95% CI: 0,78; 0,95)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), raport końcowy z badania (niepublikowany)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji z elementem stochastycznym (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Prawdopodobnie tak	Badanie koordynowane przez niezależny, centralny ośrodek.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W grupie kontrolnej stosowano tabletkę placebo imitującą empagliflozynę.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – pacjentów, jak i personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,1% w grupie EMPA i 99,2% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych (hospitalizacjach).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W fazie randomizowanej badanie było podwójnie zaślepienie, w związku z czym miejscowy badacz, raportujący wystąpienie zdarzenia, nie był świadomy przypisania pacjenta do grupy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analizowano czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń hospitalizacji, zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 149. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; bezpieczeństwo.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EMPA-KIDNEY	
Oceniane porównanie	EMPA vs placebo	
Oceniany punkt końcowy	Bezpieczeństwo (wybrane SAE, AESI i inne AE predefiniowane w protokole jako punkty końcowe oceny bezpieczeństwa i SAE ogółem), raport końcowy z badania (niepublikowany)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zakażenie dróg moczowych - HR = 0,94 (95% CI: 0,64; 1,37); • ciężkie zakażenie genitalne - HR = nd. (n <10); • ciężka hiperkaliemia - HR = 0,83 (95% CI: 0,63; 1,09); • ciężkie ostre uszkodzenie nerek - HR = 0,78 (95% CI: 0,60; 1,00); • ciężkie odwodnienie - HR = 1,25 (95% CI: 0,73; 2,14); • uszkodzenie wątroby - HR = 1,09 (95% CI: 0,50; 2,38); • kwasica ketonowa - HR = nd. (n <10); • amputacja w obrębie kończyny dolnej - HR = 1,43 (95% CI: 0,80; 2,57); • złamanie kości - HR = 1,08 (95% CI: 0,84; 1,38); • poważna hipoglikemia - HR = 1,00 (95% CI: 0,73; 1,37); • objawowe odwodnienie - HR = 1,10 (95% CI: 0,81; 1,51); • SAE ogółem - HR = 0,92 (95% CI: 0,85; 0,99) 	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), raport końcowy z badania (niepublikowany)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji z elementem stochastycznym (prawdopodobieństwo przypisania pacjenta do grupy wskazanej przez algorytm – 0,9; prawdopodobieństwo losowego przypisania do grupy – 0,1)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Prawdopodobnie tak	Badanie koordynowane przez niezależny, centralny ośrodek.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W grupie kontrolnej stosowano tabletkę placebo imitującą empagliflozynę.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – pacjentów, jak i personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,1% w grupie EMPA i 99,2% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Wszystkie zdarzenia niepożądane kodowano przy użyciu terminologii MedDRA, wersja 20.1.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W fazie randomizowanej badanie było podwójnie zaślepienie, w związku z czym miejscowy badacz, raportujący wystąpienie zdarzenia, nie był świadomy przypisania pacjenta do grupy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Zgodnie z założeniami protokołu i planu analizy statystycznej analizowano czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, a wartości HR nie szacowano w przypadku wystąpienia <10 zdarzeń.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

16.10.2 Badanie EMPA-REG RENAL

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
---------	-----------	-----------

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Ogólne		
Nazwa badania	EMPA-REG RENAL	
Oceniane porównanie	EMPA vs placebo	
Oceniany punkt końcowy	1. Zmiana stężenia HbA1c 2. Zmiana eGFR 3. Zmiana uACR 4. Bezpieczeństwo (częstość występowania AEs)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa; czynniki stratyfikacji: stadium przewlekłej choroby nerek oceniane na podstawie eGFR (eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m ² vs eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m ² vs eGFR od ≥ 15 do < 30 ml/min/1,73 m ²), stężenie HbA1c ($< 8,5\%$ vs $\geq 8,5\%$), stosowane leczenie przeciwcukrzycowe (insulina w monoterapii vs leczenie skojarzone z insuliną, pochodnymi sulfonilomocznika lub glinidami vs każde inne leczenie).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Wykorzystano interaktywny system internetowy (IWRS). Alokacja pozostawała utajona przez cały okres leczenia, dotyczyło to pacjentów, badaczy oraz osób analizujących dane.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, które dotyczyło także pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, które dotyczyło także badaczy, personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Mała ilość pacjentów została utracona z obserwacji (lost to follow-up) - 1 pacjent w grupie placebo (dla pozostałych grup, nieuwzględnionych w analizie, dodatkowo 5 pacjentów utracono z obserwacji). W analizie punktów końcowych nie uwzględniono 2 pacjentów randomizowanych do grupy

		placebo, którzy nie otrzymali leczenia (dla pozostałych grup - dodatkowo 1 pacjent nie otrzymał leczenia przypisanego podczas randomizacji i nie został uwzględniony w analizie).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pomiar punktu końcowego

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była odpowiednia?	Nie	<p>1. Oceniany punkt końcowy jest obiektywny, polega na pomiarze stężenia hemoglobiny glikowanej w próbce krwi.</p> <p>2. Oceniany punkt końcowy, czyli oszacowanie przesączania kłębuszkowego przeprowadzono z wykorzystaniem uznanego, powszechnie stosowanego wzoru - MDRD, który opiera się na obiektywnych parametrach, w tym pomiarze stężenia kreatyniny w surowicy, wieku i płci.</p> <p>3. Oceniany punkt końcowy jest obiektywnym, opiera się na pomiarze parametrów laboratoryjnych - stężenia kreatyniny i albuminy w próbce moczu.</p> <p>4. Oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych z wykorzystywaniem terminologii MedDRA, wersja 15.1.</p>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w porównywalnych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	<p>1. Zaślepienie dotyczyło pacjentów, badaczy oraz osób analizujących dane. Dodatkowo oceniany punkt końcowy jest obiektywnym parametrem laboratoryjnym.</p> <p>2. Zaślepienie dotyczyło pacjentów, badaczy oraz osób analizujących dane.</p> <p>3. Zaślepienie dotyczyło pacjentów, badaczy oraz osób analizujących dane. Dodatkowo oceniany punkt końcowy jest obiektywny.</p> <p>4. Zaślepienie dotyczyło pacjentów, badaczy oraz osób analizujących dane, w związku z czym w momencie wystąpienia zdarzenia niepożądanego i jego oceny pacjent oraz badacz nie mieli świadomości leczenia, jakie otrzymywał chory.</p>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Wybór prezentowanych wyników

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy analizowano zgodnie z ustalonym wcześniej protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości	Nie	Analizowano punkt końcowy zgodnie z założeniami protokołu.

spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

Przedstawiona analiza punktu końcowego jest zgodna z założeniami protokołu.

Ogółem

Niskie

16.10.3 Badanie EMPRA

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		EMPRA
Oceniane porównanie		EMPA vs placebo
Oceniany punkt końcowy		1. Zmiana eGFR 2. Zmiana uACR 3. Bezpieczeństwo
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		0
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		PP
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Tak. Pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bez cukrzycy (osobno) randomizowano do grup EMPA vs placebo w stosunku 1:1.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie opisano szczegółowo procesu randomizacji, nie podano informacji o działaniach podjętych w celu utrzymania utajenia sekwencji alokacji.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki pacjentów włączonych do badania w obu kohortach (pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz bez cukrzycy) były w większości zbalansowane i nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EMPA vs placebo. Stwierdzono jedynie istotne różnice dotyczące poziomu uACR oraz uPCR u pacjentów bez cukrzycy typu 2.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, dotyczące także pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, dotyczące także personelu medycznego.
2.3. Czy stosowanie istotnych, nieuwzględnionych w protokole badania interwencji było zbalansowane między grupami?	-	brak
2.4. Czy występowały niepowodzenia związane ze stosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy występowało zjawisko niestosowania się pacjentów do przydzielonych interwencji (ang. non-	-	brak

adherence), które mogło wpłynąć na wyniki u takich pacjentów?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu stosowania się do przydzielonej interwencji?	Nie	Analiza <i>per-protocol</i> .
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	Częściowo nie	Ogółem wykluczono niewielu pacjentów z analiz (łącznie 3), a odsetek wykluczonych pacjentów był podobny we wszystkich analizowanych grupach. Z uwagi na niewielką liczebność grup w ogóle nie można z całkowitą pewnością wykluczyć wpływu wykluczenia z analiz nawet tak niewielkiej liczby pacjentów.
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Dane były dostępne dla prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Żaden pacjent nie został utracony z obserwacji. Z analiz wykluczono trzech pacjentów: dwóch, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie oceniane w badaniu z powodu pogarszania czynności nerek oraz jednego pacjenta z powodu niewystarczającej liczby próbek. Odsetek pacjentów uwzględnionych w analizach wynosił 91,7% lub 100% dla poszczególnych grup.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	1. Oceniany punkt końcowy opiera się na obiektywnych cechach i pomiarach laboratoryjnych. 2. Oceniany punkt końcowy opiera się na obiektywnych cechach i pomiarach laboratoryjnych. 3. Ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru punktu końcowego była identyczna w grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, dotyczące pacjentów, personelu medycznego oraz personelu analizującego dane.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy analizowano zgodnie z ustalonym wcześniej protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów	Nie	Analizowano punkt końcowy zgodnie z założeniami protokołu.

punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

Przedstawiona analiza punktu końcowego jest zgodna z założeniami protokołu.

Ogółem

Średnie

16.10.4 Badanie DAPA-CKD

Tabela 150. Wyniki oceny RoB2 – badanie DAPA-CKD; progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (I-rzędowy punkt końcowy).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		DAPA-CKD
Oceniane porównanie		DAPA vs placebo
Oceniany punkt końcowy		Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		HR = 0,61 (95% CI: 0,51; 0,72)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa, do dwóch grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według statusu rozpoznania cukrzycy typu 2 (tak vs nie) i wskaźnika uACR (≤ 1000 vs > 1000).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja za pomocą centralnego, automatycznego systemu IxRS (ang. <i>Interactive Voice/Web Response System</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Dapagliflozyna i placebo były dostarczane w identycznych opakowaniach; tabletki dapagliflozyny i placebo miały identyczny wygląd, etykiety i schemat stosowania.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Cały personel medyczny, z wyłączeniem członków niezależnej komisji monitorującej, nie był świadomy wyników alokacji do grup badania.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,5% w grupie DAPA i 99,8% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych i centralnych pomiarach kreatyniny. W protokole badania zawarto precyzyjne definicje zdarzeń składających się na oceniany, złożony punkt końcowy. Ponadto wszystkie zgony, dializy i przeszczepy nerki podlegały potwierdzeniu (ang. adjudication) przez niezależną komisję.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Cały personel medyczny, z wyłączeniem członków niezależnej komisji monitorującej, nie był świadomy wyników alokacji do grup badania.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analizowano czas do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń zdefiniowanego, złożonego punktu końcowego, zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 151. Wyniki oceny RoB2 – badanie DAPA-CKD; progresja choroby nerek.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		DAPA-CKD
Oceniane porównanie		DAPA vs placebo
Oceniany punkt końcowy		Progresja choroby nerek
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		HR = 0,56 (95% CI: 0,45; 0,68)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa, do dwóch grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według statusu rozpoznania cukrzycy typu 2 (tak vs nie) i wskaźnika uACR (≤ 1000 vs > 1000).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja za pomocą centralnego, automatycznego systemu IxRS (ang. <i>Interactive Voice/Web Response System</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Dapagliflozyna i placebo były dostarczane w identycznych opakowaniach; tabletki dapagliflozyny i placebo miały identyczny wygląd, etykiety i schemat stosowania.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Cały personel medyczny, z wyłączeniem członków niezależnej komisji monitorującej, nie był świadomy wyników alokacji do grup badania.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,5% w grupie DAPA i 99,8% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak

3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych i centralnych pomiarach kreatyniny. W protokole badania zawarto precyzyjne definicje zdarzeń składających się na oceniany, złożony punkt końcowy. Ponadto wszystkie zgony, dializy i przeszczepy nerki podlegały potwierdzeniu (ang. <i>adjudication</i>) przez niezależną komisję.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Cały personel medyczny, z wyłączeniem członków niezależnej komisji monitorującej, nie był świadomy wyników alokacji do grup badania.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analizowano czas do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń zdefiniowanego, złożonego punktu końcowego, zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 152. Wyniki oceny RoB2 – badanie DAPA-CKD; schyłkowa niewydolność nerek.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	DAPA-CKD	
Oceniane porównanie	DAPA vs placebo	
Oceniany punkt końcowy	Schyłkowa niewydolność nerek	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	HR = 0,64 (95% CI: 0,50; 0,82)	

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa, do dwóch grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według statusu rozpoznania cukrzycy typu 2 (tak vs nie) i wskaźnika uACR (≤ 1000 vs > 1000).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja za pomocą centralnego, automatycznego systemu IxRS (ang. <i>Interactive Voice/Web Response System</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Dapagliflozyna i placebo były dostarczane w identycznych opakowaniach; tabletki dapagliflozyny i placebo miały identyczny wygląd, etykiety i schemat stosowania.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Cały personel medyczny, z wyłączeniem członków niezależnej komisji monitorującej, nie był świadomy wyników alokacji do grup badania.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,5% w grupie DAPA i 99,8% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych i centralnych pomiarach kreatyniny. W protokole badania zawarto precyzyjne definicje zdarzeń składających się na oceniany, złożony punkt końcowy. Ponadto wszystkie dializy i

		przeszczepy nerki podlegały potwierdzeniu (ang. <i>adjudication</i>) przez niezależną komisję.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Cały personel medyczny, z wyłączeniem członków niezależnej komisji monitorującej, nie był świadomy wyników alokacji do grup badania.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analizowano czas do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń zdefiniowanego, złożonego punktu końcowego, zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 153. Wyniki oceny RoB2 – badanie DAPA-CKD; zgon, bez względu na przyczynę.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		DAPA-CKD
Oceniane porównanie		DAPA vs placebo
Oceniany punkt końcowy		Zgon, bez względu na przyczynę
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		HR = 0,69 (95% CI: 0,53; 0,88)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa, do dwóch grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według statusu rozpoznania cukrzycy typu 2 (tak vs nie) i wskaźnika uACR (≤ 1000 vs > 1000).

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja za pomocą centralnego, automatycznego systemu IxRS (ang. <i>Interactive Voice/Web Response System</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Dapagliflozyna i placebo były dostarczane w identycznych opakowaniach; tabletki dapagliflozyny i placebo miały identyczny wygląd, etykiety i schemat stosowania.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Cały personel medyczny, z wyłączeniem członków niezależnej komisji monitorującej, nie był świadomy wyników alokacji do grup badania.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,5% w grupie DAPA i 99,8% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych (zgon). Ponadto wszystkie zgony podlegały potwierdzeniu (ang. <i>adjudication</i>) przez niezależną komisję.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Cały personel medyczny, z wyłączeniem członków niezależnej komisji monitorującej, nie był świadomy wyników alokacji do grup badania.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analizowano czas do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń zdefiniowanego, złożonego punktu końcowego, zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 154. Wyniki oceny RoB2 – badanie DAPA-CKD; hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	DAPA-CKD	
Oceniane porównanie	DAPA vs placebo	
Oceniany punkt końcowy	Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	HR = 0,84 (95% CI: 0,75; 0,94)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa, do dwóch grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według statusu rozpoznania cukrzycy typu 2 (tak vs nie) i wskaźnika uACR (≤ 1000 vs > 1000).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja za pomocą centralnego, automatycznego systemu IxRS (ang. <i>Interactive Voice/Web Response System</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Dapagliflozyna i placebo były dostarczane w identycznych opakowaniach; tabletki dapagliflozyny i placebo miały identyczny wygląd, etykiety i schemat stosowania.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Cały personel medyczny, z wyłączeniem członków niezależnej komisji

		monitorującej, nie był świadomy wyników alokacji do grup badania.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną wynosił 99,5% w grupie DAPA i 99,8% w grupie kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Definicję punktu końcowego oparto na "twardych", łatwo identyfikowalnych zdarzeniach klinicznych (hospitalizacja).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Cały personel medyczny, z wyłączeniem członków niezależnej komisji monitorującej, nie był świadomy wyników alokacji do grup badania.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analizowano czas do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń zdefiniowanego, złożonego punktu końcowego, zgodnie z założeniami protokołu.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	W publikacji przedstawiono wynik analizy z korektą względem zmiennych predefiniowanych w dostępnym publicznie protokole i planie analizy statystycznej.

Ogółem
Niskie

Tabela 155. Wyniki oceny RoB2 – badanie DAPA-CKD; bezpieczeństwo.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	DAPA-CKD	
Oceniane porównanie	DAPA vs placebo	
Oceniany punkt końcowy	Bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	<ul style="list-style-type: none"> • SAE ogółem – RR = 0,87 (95% CI: 0,80; 0,95); • ciężkie zakażenie dróg moczowych – RR = 0,72 (95% CI: 0,33; 1,56); • ciężkie bakteryjne zakażenie dróg moczowo-płciowych – RR = 3,00 (95% CI: 0,12; 73,60); • ciężka hiperkaliemia – RR = 0,50 (95% CI: 0,19; 1,33); • ciężkie ostre uszkodzenie nerek – RR = 0,75 (95% CI: 0,50; 1,13); • ciężkie odwodnienie – RR = 0,43 (95% CI: 0,11; 1,66); • ustalona lub prawdopodobna cukrzycowa kwasica ketonowa – RR = 0,20 (95% CI: 0,01; 4,16); • amputacja – RR = 0,90 (95% CI: 0,57; 1,41); • złamanie – RR = 1,23 (95% CI: 0,90; 1,68); • poważna (ang. <i>major</i>) hipoglikemia – RR = 0,50 (95% CI: 0,26; 0,95); • nadmierna utrata płynów – RR = 1,41 (95% CI: 1,08; 1,84) 	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa, do dwóch grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według statusu rozpoznania cukrzycy typu 2 (tak vs nie) i wskaźnika uACR (≤ 1000 vs > 1000).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja za pomocą centralnego, automatycznego systemu IxRS (ang. <i>Interactive Voice/Web Response System</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Dapagliflozyna i placebo były dostarczane w identycznych opakowaniach; tabletki dapagliflozyny i placebo miały identyczny wygląd, etykiety i schemat stosowania.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Cały personel medyczny, z wyłączeniem członków niezależnej komisji monitorującej, nie był świadomy wyników alokacji do grup badania.

2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Analizę przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leków, obejmującej 99,9% wyjściowych grup, uzyskanych w wyniku randomizacji (tylko 3 pacjentów w grupie DAPA i 3 pacjentów w grupie kontrolnej nie rozpoczęło leczenia).
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Odsetek pacjentów z obserwacją kompletną, podany dla populacji ITT, wynosił 99,5% w grupie DAPA i 99,8% w grupie kontrolnej. Populacja, w której analizowano bezpieczeństwo obejmowała 99,9% populacji ITT (z obu grup wykluczono po 3 pacjentów, którzy nie rozpoczęli leczenia), w związku z czym należy oczekiwać wysokiej kompletności danych również w analizie bezpieczeństwa.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Wszystkie zdarzenia niepożądane kodowano przy użyciu terminologii MedDRA (wersja słownika aktualna na czas oceny).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie. Cały personel medyczny, z wyłączeniem członków niezależnej komisji monitorującej, nie był świadomy wyników alokacji do grup badania.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Oceniany punkt końcowy został poddany analizie zgodnie z założeniami dostępnego publicznie protokołu i planu analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości	Nie	Zgodnie z założeniami protokołu i planu analizy statystycznej przeprowadzono porównanie

spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?		proporcji pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Nie było możliwości wyboru spośród różnych rodzajów analiz.
Ogółem		
Niskie		

16.11 Skale wykorzystane w badaniach włączonych do analizy

16.11.1 Skala EQ-VAS (*EuroQol – Visual Analogue Scale*)

W badaniu EMPA-KIDNEY do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem zastosowano kwestionariusz EQ-5D-5L (*EuroQol 5-Dimension 5-Level*), składające się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS; ang. *Visual Analogue Scale* [EQ-VAS]). Poszukiwane wyniki dla grup EMPA i placebo (w postaci średnich zmian w kolejnych okresach obserwacji, względem wartości wyjściowych) pochodziły wyłącznie z oceny w skali EQ-VAS.

Przy użyciu skali VAS chorzy określają swój stan zdrowia na graficznej skali, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy stan zdrowia możliwy do wyobrażenia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana także w ocenach ekonomicznych, jako waga użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1. Wyższy wynik (końcowy) oznacza lepszą jakość życia (*Brooks 1996*).

Wkład autorów w opracowanie analizy klinicznej

Autorzy	Udział w opracowaniu analizy klinicznej
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, konsensus, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu, kontakt ze Zleceniodawcą
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis badania EMPA-KIDNEY, porównanie pośrednie EMPA vs DAPA, opis danych uzupełniających z [REDAKCYJA] i programu klinicznego EMPEROR, wyniki, ograniczenia, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	opis wyszukiwania badań wtórnych, opis badań wtórnych, opis badań EMPA-REG RENAL i EMPRA, badania w toku, bezpieczeństwo wg ChPL, bezpieczeństwo na podst. danych z baz urzędów rejestracji leków i baz <i>pharmacovigilance</i> , wyniki, ograniczenia, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu, kontakt ze Zleceniodawcą

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	37
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	37
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	38
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	38
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).	45
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie empagliflozyny w leczeniu chorych z PChN.....	47
Tabela 7. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych: podstawowa charakterystyka badań z randomizacją włączonych do porównania EMPA vs placebo w populacji z PChN.	54
Tabela 8. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych: podstawowa charakterystyka badań z randomizacją oceniających DAPA vs placebo w populacji z PChN, analizowanych w pełnych tekstach pod kątem włączenia do porównania pośredniego DAPA vs EMPA.	56
Tabela 9. Publikacje prezentujące wyniki badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie; EMPA vs placebo.	60
Tabela 10. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie; EMPA vs placebo.	61
Tabela 11. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie; EMPA vs placebo.	62
Tabela 12. Randomizacja, zaślepienie i kompletność obserwacji w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie (skala Jadad); EMPA vs placebo.	63
Tabela 13. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu z randomizacją EMPA-KIDNEY narzędziem RoB2; EMPA vs placebo.	63
Tabela 14. Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów zastosowane w rekrutacji do badania EMPA-KIDNEY; EMPA vs placebo.	66
Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu EMPA-KIDNEY; EMPA vs placebo.....	68
Tabela 16. Wiarygodność zewnętrzna badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie – ocena zgodności kluczowych kryteriów włączenia do badania EMPA-KIDNEY z wnioskowanymi kryteriami refundacji; EMPA vs placebo.....	71
Tabela 17. Przebieg badań z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie, z uwzględnieniem stosowanych interwencji (badanie EMPA-KIDNEY); EMPA vs placebo.....	75

Tabela 18. Czas [REDACTED] i obserwacji w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie (badanie EMPA-KIDNEY); EMPA vs placebo.....	76
Tabela 19. Punkty końcowe skuteczności ekstrahowane do analizy własnej z badania EMPA-KIDNEY.....	77
Tabela 20. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	80
Tabela 21. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].....	81
Tabela 22. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	82
Tabela 23. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w pozostałych podgrupach; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	84
Tabela 24. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	90
Tabela 25. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	92
Tabela 26. Czas do pierwszej i kolejnych hospitalizacji – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	93
Tabela 27. Czas do pierwszej i kolejnych hospitalizacji – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	94
Tabela 28. Czas do pierwszej hospitalizacji – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	95
Tabela 29. Zgon, bez względu na przyczynę – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	96
Tabela 30. Zgon, bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	97
Tabela 31. Zgony według przyczyn – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	98
Tabela 32. Progresja choroby nerek – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	99
Tabela 33. Progresja choroby nerek – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	101

Tabela 50. Nowe rozpoznanie cukrzycy – subpopulacja pacjentów bez wyjściowo obecnej cukrzycy i podgrupy wg wyjściowego statusu glikemii; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	120
Tabela 51. Średnie stężenie HbA1c [mmol/mol] w okresie obserwacji – populacja pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były wyniki oznaczeń i podgrupy wg wyjściowej obecności cukrzycy; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	121
Tabela 52. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Tabela 53. Punkty końcowe bezpieczeństwa ekstrahowane do analizy własnej z badania EMPA-KIDNEY.....	123
Tabela 54. Wybrane SAE, AESI i inne AE predefiniowane w protokole jako punkty końcowe oceny bezpieczeństwa – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	126
Tabela 55. Wybrane SAE, AESI i inne AE predefiniowane w protokole jako punkty końcowe oceny bezpieczeństwa – analiza w podgrupach i podkategoriach; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	127
Tabela 56. Ciężkie zdarzenia niepożądane, ogółem i wg kategorii MedDRA SOC – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	129
Tabela 57. Hospitalizacje wg przyczyn skategoryzowanych wg MedDRA SOC – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	131
Tabela 58. Przerwanie leczenia w badaniu, ogółem i wg przyczyn – populacja ITT; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	133
Tabela 59. Średnie wartości fizykalnych parametrów bezpieczeństwa (masa ciała, ciśnienie krwi) – populacja pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były wyniki pomiarów; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	137
Tabela 60. Aktywność transaminaz wskazująca na uszkodzenie wątroby w kolejnych punktach czasowych obserwacji – populacja pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były wyniki pomiarów; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	138
Tabela 61. Średnie wartości parametrów laboratoryjnych bezpieczeństwa, ciągłe punkty końcowe – populacja pacjentów, dla których dostępne były wyniki pomiarów (potas) lub pacjenci z Wielkiej Brytanii (sód, wapń, fosforany, hematokryt, hemoglobina); EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).	139
Tabela 62. Charakterystyka metodyki badania EMPA-REG RENAL, EMPA vs placebo.	142
Tabela 63. Przepływ pacjentów w badaniu EMPA-REG RENAL, EMPA vs placebo	143
Tabela 64. Randomizacja, zaślepienie i kompletność obserwacji w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie (skala Jadad); EMPA vs placebo.	144
Tabela 65. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu z randomizacją EMPA-REG RENAL narzędziem RoB2, EMPA vs placebo.	144

Tabela 66. Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów zastosowane w rekrutacji do badania EMPA-REGRENAL; EMPA vs placebo.	146
Tabela 67. Zmiana eGFR względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.	151
Tabela 68. Zmiana wartości uACR od poziomu wyjściowego do 52 tygodnia badania, zmiana kategorii utraty albumin z moczem; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.....	152
Tabela 69. Progresja albuminurii u chorych z wyjściową normo- lub mikroalbuminurią, ocena w 52 tygodniu badania; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.....	152
Tabela 70. Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy względem wartości wyjściowej, ocena w 52 tygodniu; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.	153
Tabela 71. Ciągłe punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.	154
Tabela 72. Dychotomiczne punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.	155
Tabela 73. Ocena bezpieczeństwa, parametry laboratoryjne; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL. ...	158
Tabela 74. Ocena bezpieczeństwa, lipidogram; EMPA vs placebo; badanie EMPA-REG RENAL.....	159
Tabela 75. Charakterystyka metodyki badania EMPRA, EMPA vs placebo.	161
Tabela 76. Przepływ pacjentów w badaniu EMPRA, EMPA vs placebo.	162
Tabela 77. Randomizacja, zaślepienie i kompletność obserwacji w badaniach z randomizacją oceniających wpływ na zdarzenia istotne klinicznie (skala Jadad); EMPA vs placebo.	162
Tabela 78. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu z randomizacją EMPRA narzędziem RoB2, EMPA vs placebo.	163
Tabela 79. Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów zastosowane w rekrutacji do badania EMPA-KIDNEY; EMPA vs placebo.	165
Tabela 80. Zmiana wartości eGFR oszacowanej z wykorzystaniem wzoru MDRD; EMPA vs placebo; badanie EMPRA.....	171
Tabela 81. Utrata albumin z moczem – uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPRA.....	171
Tabela 82. Utrata białka z moczem – uPCR; EMPA vs placebo; badanie EMPRA.....	172
Tabela 83. Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy; EMPA vs placebo; badanie EMPRA.	173
Tabela 84. Punkty końcowe skuteczności oceniane w badaniu EMPRA; przedstawione jako mediana (IQR); EMPA vs placebo.	174
Tabela 85. Punkty końcowe skuteczności oceniane w badaniu EMPRA, przedstawione jako średnia (SD); EMPA vs placebo.....	175
Tabela 86. Badania z randomizacją włączone do porównania pośredniego; EMPA vs DAPA.	177
Tabela 87. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do porównania pośredniego; EMPA vs DAPA.....	178

Tabela 88. Przepływ chorych w badaniach z randomizacją włączonych do porównania pośredniego; EMPA vs DAPA.....	179
Tabela 89. Charakterystyki uwzględnione na etapie alokacji pacjentów w celu uzyskania zbalansowania grup w badaniach z randomizacją włączonych do porównania pośredniego; EMPA vs DAPA.....	180
Tabela 90. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB2 w badaniach z randomizacją włączonych do porównania pośredniego; EMPA vs DAPA.	181
Tabela 91. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach z randomizacją włączonych do porównania pośredniego; EMPA vs DAPA.	182
Tabela 92. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniach z randomizacją włączonych do porównania pośredniego; EMPA vs DAPA.	188
Tabela 93. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	196
Tabela 94. Częstość zdarzeń w grupach kontrolnych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; EMPA vs DAPA.	198
Tabela 95. Definicje i status punktów końcowych w badaniach z randomizacją włączonych do porównani pośredniego; EMPA vs DAPA.	200
Tabela 96. Progresja choroby nerek ze składową spadku eGFR o $\geq 40\%$; EMPA vs DAPA.	205
Tabela 97. [REDACTED]	206
Tabela 98. [REDACTED]	206
Tabela 99. Schyłkowa niewydolność nerek wg definicji z badania EMPA-KIDNEY; EMPA vs DAPA.....	207
Tabela 100. [REDACTED]	208
Tabela 101. Trwały spadek eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek; EMPA vs DAPA.	209
Tabela 102. Zgon z przyczyn nerkowych; EMPA vs DAPA.	209
Tabela 103. Średnioroczna zmiana wartości eGFR w całym okresie obserwacji (<i>total slope</i>); EMPA vs DAPA.....	210
Tabela 104. [REDACTED]	211
Tabela 105. Hospitalizacja bez względu na przyczynę, pierwsza i kolejne; EMPA vs DAPA.	212
Tabela 106. Hospitalizacja bez względu na przyczynę, pierwsza; EMPA vs DAPA.	212
Tabela 107. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; EMPA vs DAPA.	213
Tabela 108. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; EMPA vs DAPA.	214
Tabela 109. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; EMPA vs DAPA.....	215
Tabela 110. Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE); EMPA vs DAPA.	215
Tabela 111. Zgon, bez względu na przyczynę; EMPA vs DAPA.....	216
Tabela 112. Ciężkie zdarzenie niepożądane; EMPA vs DAPA.	217

Tabela 113. Zdarzenia niepożądane wytypowane do oceny bezpieczeństwa ze względu na potencjalny związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2; EMPA vs DAPA.	218
Tabela 114. Przerwanie leczenia; EMPA vs DAPA.	221
Tabela 115. Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego; EMPA vs DAPA.	221
Tabela 116. Przerwanie leczenia z innej przyczyny niż zdarzenie niepożądane; EMPA vs DAPA.	222
Tabela 117. [REDACTED]	225
Tabela 118. [REDACTED]	226
Tabela 119. [REDACTED]	227
Tabela 120. Wyściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna podgrupy pacjentów z programu klinicznego EMPEROR z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m ² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo.	232
Tabela 121. Wyniki oceny zdarzeń istotnych klinicznie (dychotomiczne punkty końcowe) – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m ² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR (<i>Butler 2023</i>).	233
Tabela 122. Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m ² /rok] – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m ² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR (<i>Butler 2023</i>).	235
Tabela 123. Wyniki oceny bezpieczeństwa – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m ² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR (<i>Butler 2023</i>).	236
Tabela 124. Wykaz działań niepożądanych (MedDRA) obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu Jardiance do obrotu (<i>ChPL Jardiance 2023</i>).	240
Tabela 125. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Jardiance.	246
Tabela 126. Badania w toku oceniające empagliflozynę w leczeniu pacjentów z PChN.	251
Tabela 127. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	299
Tabela 128. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	301
Tabela 129. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	301

Tabela 130. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	302
Tabela 131. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	303
Tabela 132. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	303
Tabela 133. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	303
Tabela 134. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	304
Tabela 135. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	306
Tabela 136. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	311
Tabela 137. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	311
Tabela 138. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	312
Tabela 139. Pełna ocena opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej w skali AMSTAR 2.	318
Tabela 140. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania EMPA-KIDNEY.	333
Tabela 141. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania EMPA-REG RENAL.	343
Tabela 142. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania EMPRA.	348
Tabela 143. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania DAPA-CKD.	353
Tabela 144. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (I-rzędowy punkt końcowy).	360
Tabela 145. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; progresja choroby nerek.	362
Tabela 146. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; schyłkowa niewydolność nerek.	363
Tabela 147. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; zgon, bez względu na przyczynę.	365
Tabela 148. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne).	367
Tabela 149. Wyniki oceny RoB2 – badanie EMPA KIDNEY; bezpieczeństwo.	369
Tabela 150. Wyniki oceny RoB2 – badanie DAPA-CKD; progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (I-rzędowy punkt końcowy).	375
Tabela 151. Wyniki oceny RoB2 – badanie DAPA-CKD; progresja choroby nerek.	377
Tabela 152. Wyniki oceny RoB2 – badanie DAPA-CKD; schyłkowa niewydolność nerek.	378
Tabela 153. Wyniki oceny RoB2 – badanie DAPA-CKD; zgon, bez względu na przyczynę.	380
Tabela 154. Wyniki oceny RoB2 – badanie DAPA-CKD; hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza).	382
Tabela 155. Wyniki oceny RoB2 – badanie DAPA-CKD; bezpieczeństwo.	384

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	53
Wykres 2. Podsumowanie wyników oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu EMPA-KIDNEY narzędziem RoB2; EMPA vs placebo.	64
Wykres 3. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.....	83
Wykres 4. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wcześniejszych/współistniejących chorób i kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.....	87
Wykres 5. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych charakterystyk demograficznych; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.	88
Wykres 6. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości parametrów klinicznych i laboratoryjnych; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.....	89
Wykres 7. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza w podgrupach wg wyjściowo stosowanych leków; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.	90
Wykres 8. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	93
Wykres 9. Czas do pierwszej i kolejnych hospitalizacji – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.	95
Wykres 10. Zgon, bez względu na przyczynę – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).	97
Wykres 11. Progresja choroby nerek – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023</i>).....	102
Wykres 12. Progresja choroby nerek – analiza w pozostałych podgrupach (cukrzyca); EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY.	103
Wykres 13. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – analiza w podgrupach wg eGFR i uACR; EMPA vs placebo; badanie EMPA-KIDNEY (<i>Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022</i>).....	105

Wykres 30. Średnioroczna zmiana wartości eGFR [ml/min/1,73 m ² /rok] – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m ² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m ² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR.	235
Wykres 31. Wyniki oceny bezpieczeństwa – analiza w podgrupie z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m ² i uACR 30-300 mg/g lub eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73 m ² i uACR <30 mg/g); EMPA vs placebo; program kliniczny EMPEROR.	238
Wykres 32. Wyniki porównania pośredniego – punkty końcowe skuteczności o zbliżonym wyjściowym ryzyku zdarzenia w badaniach pierwotnych (punkty końcowe nerkowe i inne ze składową nerkową, hospitalizacje); EMPA vs DAPA.	268
Wykres 33. Wyniki porównania pośredniego – punkty końcowe skuteczności o wyższym wyjściowym ryzyku zdarzenia w badaniu DAPA-CKD (punkty końcowe sercowo-naczyniowe i zgony); EMPA vs DAPA.	269
Wykres 34. Wyniki porównania pośredniego – punkty końcowe bezpieczeństwa; EMPA vs DAPA.	271

Piśmiennictwo

- Adamczak 2023** Adamczak M. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostępne online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>
Data ostatniego dostępu: 21.07.2023 r.
- AKL Jardiance 2017** Analiza kliniczna do zlecenia 29/2017. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Kraków 2017. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4885-029-2017-zlc>
Data ostatniego dostępu: 04.08.2023 r.
- AKL Jardiance 2021** Analiza kliniczna do zlecenia 160/2021. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Kraków 2021. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7574-160-2021-zlc>
Data ostatniego dostępu: 04.08.2023 r.
- AKL Jardiance 2022** Analiza kliniczna do zlecenia 146/2022. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF >40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Wersja 1.0. Kraków 2022. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7970-146-2022-zlc>
Data ostatniego dostępu: 04.08.2023 r.
- Ameri 2022** Ameri P, De Marzo V, Zoccai GB, Tricarico L, Correale M, Brunetti ND, Canepa M, De Ferrari GM, Castagno D, Porto I. Efficacy of new medical therapies in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and chronic kidney disease already receiving neurohormonal inhibitors: a network meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022; 8(8):768-776
- Antlanger 2022** Antlanger M, Domenig O, Kaltenecker CC, Kovarik JJ, Rathkolb V, Müller MM, Schwaiger E, Hecking M, Poglitsch M, Säemann MD, et al. Combined sodium glucose co-transporter-2 inhibitor and angiotensin-converting enzyme inhibition upregulates the renin-angiotensin system in chronic kidney disease with type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2022; 24(5):816-826.
- Antlanger 2022** Antlanger M, Domenig O, Kaltenecker CC, Kovarik JJ, Rathkolb V, Müller MM, Schwaiger E, Hecking M, Poglitsch M, Säemann MD, Kopecky C. Combined sodium glucose co-transporter-2 inhibitor and angiotensin-converting enzyme inhibition upregulates the renin-angiotensin system in chronic kidney disease with type 2 diabetes: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory trial. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(5):816-826.
- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytuczne-hta-2/>
- AOTMiT ZLC 146/2022** Materiały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z procedowaniem zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., kod GTIN: 05909991138509 we wskazaniu: przewlekła

niewydolność serca u dorosłych pacjentów z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA, u których poziom NT-proBNP >300 pg/ml oraz potwierdzono w badaniu echokardiogramem strukturalną chorobę serca (powiększenie lewego przedsionka i/lub przerost lewej komory). Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7970-146-2022-zlc>

Data ostatniego dostępu: 04.08.2023 r.

AOTMiT ZLC
160/2021

Materiały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z procedowaniem zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Jardiance, empagliflozium, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN:05909991138509 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego (przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF ≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA). Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7574-160-2021-zlc>

Data ostatniego dostępu: 04.08.2023 r.

AOTMiT ZLC
181/2021

Materiały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z procedowaniem zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozium, Tabletki powlekane, 10 mg, 30, tabl. (30 x 1), kod GTIN: 05909990975884, we wskazaniu „dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR 60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7619-181-2021-zlc>

Data ostatniego dostępu: 02.08.2023 r.

AOTMiT ZLC
19/2023

Materiały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z procedowaniem zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Forxiga, Dapagliflozium, Tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30 x 1), GTIN: 05909990975884;Forxiga, Dapagliflozium, Tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., GTIN: 05909990975860 we wskazaniu „dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>


Data ostatniego dostępu: 02.08.2023 r.

AOTMiT ZLC
29/2017

Materiały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z procedowaniem zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Jardiance, empagliflozium, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych). Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4885-029-2017-zlc>

Data ostatniego dostępu: 04.08.2023 r.

- APD Jardiance 2023** Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Kraków 2023. Materiały niepublikowane, przedłożone w załączeniu do przedmiotowego wniosku o refundację.
- AWA Forxiga 2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.4.2023. Data ukończenia: 5 maja 2023 r. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>
Data ostatniego dostępu: 04.08.2023 r.
- Barnett 2014** Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5):369-384.
- Beernink 2023** Beernink JM, Persson F, Jongs N, Laverman GD, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Efficacy of Dapagliflozin by Baseline Diabetes Medications: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Study. *Diabetes Care* 2023; 46(3):602-607
- BI R2208** 
Dane poufne, udostępnione przez Zleceniodawcę.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- Butler 2023** Butler J, Packer M, Siddiqi TJ, Böhm M, Brueckmann M, Januzzi JL, Verma S, Gergei I, Iwata T, Wanner C, Ferreira JP, Pocock SJ, Filippatos G, Anker SD, Zannad F. Efficacy of Empagliflozin in Patients With Heart Failure Across Kidney Risk Categories. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(19):1902-1914.
- Chertow 2021** Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(9):2352-2361
- Chertow 2022** Chertow GM, Vart P, Jongs N, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Quételet (body mass) index and effects of dapagliflozin in chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(5):827-837
- Chertow 2023** Chertow GM, Correa-Rotter R, Vart P, Jongs N, McMurray JJV, Rossing P, Langkilde AM, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Effects of Dapagliflozin in Chronic Kidney Disease, With and Without Other Cardiovascular Medications: DAPA-CKD Trial. *J Am Heart Assoc* 2023; 12(9):e028739

- ChPL Forxiga 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga z dnia 30.05.2023 r. EMEA/H/C/002322 - IG1616. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- ChPL Jardiance 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance z dnia 24.07.2023 r. EMEA/H/C/002677/II/0074. Dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230724159880/dec_159880_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- CT 2023** Dane z bazy danych badań klinicznych dotyczące badania EMPRA, dostępne on-line pod adresem:
<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03078101>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2023 r.
- Curovic 2022** Curovic VR, Eickhoff MK, Rönkkä T, Frimodt-Møller M, Hansen TW, Mischak H, Rossing P, Ahluwalia TS, Persson F. Dapagliflozin Improves the Urinary Proteomic Kidney-Risk Classifier CKD273 in Type 2 Diabetes with Albuminuria: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2022; 45(11):2662-2668
- Dekkers 2018** Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, Stefansson BV, Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(11):2005-2011
- Dębska-Ślizień 2023** Dębska-Ślizień MA. Opinia eksperta kliniczna pozyskana w ramach prac nad analizą weryfikacyjną nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/019/AWA/19_AWA_OT.423.0.4.2023_Forxiga_PChN_BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.08.2023 r.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- EMA 2023** European Medicines Agency. Jardiance (empagliflozin).
Dostęp on-line: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- EMPA-KIDNEY Collaborative Group 2022** Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(7):1317-1329
- EMPA-KIDNEY CTR 2022** 
Dane poufne, udostępnione przez Zleceniodawcę.
- EudraVigilance 2023** EudraVigilance. European database of suspected adverse drug reaction reports.
Dostęp on-line: <https://www.adrreports.eu/en/index.html>
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2015a** April – June 2015 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).

- Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2015-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
- Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2015b** July – September 2015 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
- Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2015-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
- Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2015c** October – December 2015 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
- Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2015-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
- Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2015d** Drug Safety Oversight Board Meeting – May 21, 2015.
- Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/drug-safety-oversight-board-meeting-may-21-2015>
- Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2016a** FDA approves Jardiance to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes.
- Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-jardiance-reduce-cardiovascular-death-adults-type-2-diabetes>
- Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2016b** April – June 2016 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
- Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2015-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>
- Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2016c** Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations Completed from October 2016 – December 2016.
- Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarket-drug-and-biologic-safety-evaluations-completed-october-2016-december-2016>
- Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2017a** January – March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
- Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
- Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2017b** October – December 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
- Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
- Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.

- FDA 2018** FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes.
Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes>
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2020a** FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT-2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections.
Dostępne on-line: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2020b** October – December 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2021** July – September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2022a** January – March 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2022b** FDA Approves Treatment for Wider Range of Patients with Heart Failure.
Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-wider-range-patients-heart-failure>
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2022c** FDA Approves New Class of Medicines to Treat Pediatric Type 2 Diabetes
Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-class-medicines-treat-pediatric-type-2-diabetes>
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2023a** FDA. Highlights of Prescribing Information. Jardiance (empagliflozin tablets), for oral use.
Dostęp on-line: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/204629s042lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2023b** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).
Dostęp online: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- FDA 2023c** Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC).

Dostęp on-line: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=323>

Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.

- Garcia Sanchez 2022** Garcia Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, Evans R, Rao N, Sörstadius E, James G, Nolan S, Wittbrodt ET, Abdul Sultan A, Stefansson BV, Jackson D, Abrams KR. Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther* 2022; 39(1):193-220
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Heerspink 2020a** Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(2):274-282
- Heerspink 2020b** Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1436-1446
- Heerspink 2021a** Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Greene T. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(11):743-754
- Heerspink 2021b** Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod M, Hou FF, McMurray JJV, Rossing P, Correa-Rotter R, Kurljanskaya R, Stefansson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021; 42(13):1216-1227
- Heerspink 2022a** Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, Stefansson BV, Chertow GM, Dwyer JP, Greene T, Kosiborod M, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int* 2022; 101(1):174-184
- Heerspink 2022b** Heerspink HJL, Chertow GM, Jongs N, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Langkilde AM, Wheeler DC. Effects of Dapagliflozin in People without Diabetes and with Microalbuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17(11):1665-1668
- Heerspink 2023** Heerspink HJL, Jongs N, Neuen BL, Schloemer P, Vaduganathan M, Inker LA, Fletcher RA, Wheeler DC, Bakris G, Greene T, Chertow GM, Perkovic V. Effects of newer kidney protective agents on kidney endpoints provide implications for future clinical trials. *Kidney Int*. 2023 Jul;104(1):181-188
- Herrington 2023** Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2):117-127

- Hicks 2015** American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 28;66(4):403-69. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.018. Epub 2014 Dec 29. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 25;66(8):982.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Hryszko 2023** Hryszko T. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostępne online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>
Data ostatniego dostępu: 21.07.2023 r.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jian 2018** Jian X, Yang Q-L, Xiao S, Jing Z, Hu S-D. The effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on diabetic nephropathy and serum oxidized low-density lipoprotein levels. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(12):3994-3999
- Jongs 2021** Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(11):755-766
- Jongs 2022** Jongs N, Chertow GM, Greene T, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Kashihara N, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Correlates and Consequences of an Acute Change in eGFR in Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2022; 33(11):2094-2107
- KDIGO 2012** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1-150. Dostęp on-line pod adresem: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- Kohan 2014** Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85(4):962-971
- Krajewska 2023** Krajewska M. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostępne online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>
Data ostatniego dostępu: 21.07.2023 r.
- Levey 2020** Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, Greene T, Tighiouart H, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Vonesh E, Ying J, Manley T, de Zeeuw D, Eckardt KU, Levin A, Perkovic V, Zhang L, Willis K. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National

- Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1):84-104.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Lin 2022** Lin J, Wang S, Wen T, Zhang X. Renal protective effect and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis and systematic review. *Int Urol Nephrol* 2022; 54(9):2305-2316
- Lo 2018** Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M, Cass A, Hawley CM, Pilmore H, Badve SV, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 (9)
- McEwan 2022** McEwan P, Darlington O, Miller R, McMurray JJV, Wheeler DC, Heerspink HJL, Briggs A, Bergenheim K, Sanchez JGG. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin as a Treatment for Chronic Kidney Disease A Health-Economic Analysis of DAPA-CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17(12):1730-1741
- McMurray 2021a** McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, Chertow GM, Hou FF, Rossing P, Sjöström CD, Solomon SD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2021; 9(11):807-820
- McMurray 2021b** McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Held C, Hou FF, Mann JFE, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation* 2021; 143(5):438-448
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 20/06/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.
- Naumnik 2023** Naumnik B. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomo-czem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostępne online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>
Data ostatniego dostępu: 21.07.2023 r.
- NDPHRSG 2022** Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.

- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Persson 2021** Persson F, Rossing P, Vart P, Chertow GM, Hou FF, Jongs N, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Bajaj HS, Stefansson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial. *Diabetes Care* 2021; 44(8):1894-1897
- PRAC 2021a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 11-14 January 2021
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-11-14-january-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- PRAC 2021b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 08-11 March 2021
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-8-11-march-2021_.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- PRAC 2021c** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 06-09 April 2021
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-6-9-april-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- PRAC 2021d** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 27-30 September 2021
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-6-9-april-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- PRAC 2021e** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 25-28 October 2021.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-october-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- PRAC 2021f** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 29 November-02 December 2021.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-november-02-december-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- PRAC 2022a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 07-10 February 2022
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-7-10-february-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- PRAC 2022b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 04-07 April 2022
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-4-7-april-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.

- PRAC 2022c** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 02-05 May 2022
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-2-5-may-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- PRAC 2022d** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 07-10 June 2022
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/agenda-prac-draft-agenda-meeting-7-10-june-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- PRAC 2022e** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 26-29 September 2022
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-26-29-september-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- PRAC 2022f** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 28 November -1 December 2022
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- PRAC 2023a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 6-9 February 2023
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-6-9-february-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- PRAC 2023b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 13-16 March 2023
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-13-16-march-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- PRAC 2023c** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 11-14 April 2023
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-11-14-april-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- Provenzano 2022** Provenzano M, Jongs N, Vart P, Stefánsson BV, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. The Kidney Protective Effects of the Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor, Dapagliflozin, Are Present in Patients With CKD Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists. *Kidney Int Rep* 2022; 7(3):436-443
- Qu 2021** Qu W, Yao L, Liu X, Xu T, Tian B. Effects of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Hemoglobin Levels: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* 2021; 12
- REK AOTMiT Forxiga 2023** Rekomendacja nr 52/2023 z dnia 17 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACEi/ARB

nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>

Data ostatniego dostępu: 02.08.2023 r.

- Schechter 2023** Schechter M, Jongs N, Chertow GM, Mosenson O, McMurray JVV, Correa-Rotter R, Rossing P, Langkilde AM, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Effects of Dapagliflozin on Hospitalizations in Patients With Chronic Kidney Disease : A Post Hoc Analysis of DAPA-CKD. *Ann Intern Med* 2023; 176(1):59-66
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Stompór 2019** Stompór T, Adamczak M, Masajtis-Zagajewska A, Mazanowska O, Maziarska K, Witkowska A, Więcek A. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and eGFR <60 mL/min - a position statement of the Polish Society of Nephrology Working Group on Metabolic and Endocrine Disorders in Kidney Diseases. *Endokrynol Pol.* 2020;70(1):3-14.
- UKKA 2021** UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease. Final version: 18 October 2021. Dostęp on-line pod adresem: https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%20guide-line_SGLT2i%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2020.10.21.pdf
- Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- URPL 2015** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami transportera SGLT2. Jardiance (empagliflozyna), Synjardy (empagliflozyna/metformina), Forxiga (dapagliflozyna), Xigduo (dapagliflozyna/metformina), Invokana (kanagliflozyna), Vokanamet (kanagliflozyna/metformina). Data opublikowania komunikatu: 09.07.2015 r.
- Dostęp on-line: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_inhibitory_SGLT2.pdf
- Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- URPL 2016a** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Uzupełnione zalecenia dotyczące ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami SGLT2. Forxiga (dapagliflozyna), Xigduo (dapagliflozyna/metformina), Jardiance (empagliflozyna), Synjardy (empagliflozyna/metformina), Invokana (kanagliflozyna), Vokanamet (kanagliflozyna/metformina). Data opublikowania komunikatu: 10.03.2016
- Dostęp on-line: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_inhibitory_SGLT2_0.pdf
- Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.
- URPL 2016b** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Informacja z dnia 23.03.2016 r. w sprawie zaleceń EMA mających na celu

zminimalizowanie ryzyka kwasicy ketonowej w trakcie stosowania inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy.

Dostęp on-line: <https://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-23032016-r-w-sprawie-zalece%C5%84-ema-maj%C4%85cych-na-celu-zminimalizowanie-ryzyka-kwasicy>

Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.

URPL 2019

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. Sodium-GLucose Cotransporter 2, SGLT2) – ryzyko zgorzeli Fourniera (martwicze zapalenie powięzi krocza). Data opublikowania komunikatu: 21.01.2019

Dostęp on-line: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC_SGLT2i_0055.2018.pdf

Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.

Vart 2022

Vart P, Correa-Rotter R, Hou FF, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Toto RD, Douthat W, Escudero E, Isidto R, Khullar D, Bajaj HS, Wheeler DC, Heerspink HJL. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With CKD Across Major Geographic Regions. *Kidney Int Rep* 2022; 7(4):699-707

Vart 2023a

Vart P, Jongs N, Wheeler DC, Heerspink HJL, Langkilde AM, Chertow GM. Effectiveness and Safety of Dapagliflozin for Black vs White Patients With Chronic Kidney Disease in North and South America: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6(4):e2310877

Vart 2023b

Vart P, Butt J H, Jongs N, Schechter M, Chertow G M, Wheeler D C, Pecoits-Filho R, Langkilde A M, Correa-Rotter R, Rossing P, McMurray J J V, Heerspink H J L. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease across the Spectrum of Frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2023

VigiAccess 2023

VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.

Dostęp on-line: <http://www.vigiaccess.org/>

Data ostatniego dostępu: 14 sierpnia 2023 r.

Wajjer 2022

Wajjer SW, Vart P, Cherney DZI, Chertow GM, Jongs N, Langkilde AM, Mann JFE, Mosenzon O, McMurray JJV, Rossing P, Correa-Rotter R, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. *Diabetologia* 2022; 65(7):1085-1097

Wells 2015

Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

Wheeler 2020

Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, Douthat W, Dwyer JP, Escudero E, Pecoits-Filho R, Furuland H, Górriz JL, Greene T, Haller H, Hou FF, Kang SW, Isidto R, Khullar D, Mark PB, McMurray JJV, Kashihara N, Nowicki M, Persson F, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Umanath K, Van Bui P, Wittmann I, Lindberg M, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(10):1700-1711

Wheeler 2021a

Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(1):22-31

- Wheeler 2021b** Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Pecoits-Filho R, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Umanath K, Langkilde AM, Heerspink HJL. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021; 100(1):215-224
- Wheeler 2022** Wheeler DC, Jongs N, Stefansson BV, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Langkilde AM, McMurray JJV, Rossing P, Nowicki M, Wittmann I, Correa-Rotter R, Sjöström CD, Toto RD, Heerspink HJL. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(9):1647-1656
- Yip 2022** Yip ASY, Leong S, Teo YH, Teo YN, Syn NLX, See RM, Wee CF, Chong EY, Lee C-H, Chan MY, Yeo T-C, Wong RCC, Chai P, Sia C-H. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis* 2022; 13