

Analiza Kliniczna

Jardiance[®] (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2

leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$

i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykonawca

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

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[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 – ostatnia aktualizacja dnia 8 sierpnia 2024 r.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	12
ANALIZA KLINICZNA	28
1 Cel opracowania.....	29
2 Metodyka	29
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	29
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	30
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	31
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	32
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	34
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	34
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	34
2.2 Ocena bezpieczeństwa	35
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	35
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	35
2.5 Analiza statystyczna.....	36
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	37
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	43
5 Empagliflozyna vs standardowe leczenie hipoglikemizujące – badanie z randomizacją	46
5.1 Opis metodyki włączonych badań	46
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	55
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	55
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	58
5.2.3 Wyjściowa charakterystyka osób badanych pod względem dotychczasowego leczenia....	61
5.2.4 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym – wiarygodność zewnętrzna	63
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	67
5.4 Skuteczność kliniczna.....	70
5.4.1 Zgon (śmiertelność całkowita).....	84
5.4.1.1 EMPA vs STD+PBO	84

5.4.1.1.1	Wyniki w populacji mITT	84
5.4.1.1.2	Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie	85
5.4.1.2	EMPA-10 vs STD+PBO	86
5.4.1.2.1	Wyniki w populacji mITT	86
5.4.1.2.2	Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie	87
5.4.2	Zdarzenia sercowo-naczyniowe	88
5.4.2.1	EMPA vs STD+PBO	89
5.4.2.1.1	Wyniki w populacji mITT	89
5.4.2.1.2	Wyniki w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej.....	93
5.4.2.1.3	Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie	95
5.4.2.2	EMPA-10 vs STD+PBO	98
5.4.2.2.1	Wyniki w populacji mITT	98
5.4.2.2.2	Wyniki w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej.....	100
5.4.2.2.3	Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie	101
5.4.2.3	Wyniki analizy w wyodrębnionych podgrupach chorych	103
5.4.2.4	Wyniki analizy wrażliwości.....	114
5.4.3	Ocena częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych analizowanych w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	117
5.4.4	Wyniki związane z niewydolnością serca.....	124
5.4.4.1	EMPA vs STD+PBO	125
5.4.4.1.1	Wyniki w populacji mITT	125
5.4.4.1.2	Wyniki w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej.....	128
5.4.4.1.3	Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie	130
5.4.4.2	EMPA-10 vs STD+PBO	133
5.4.4.2.1	Wyniki w populacji mITT	133
5.4.4.2.2	Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie	134
5.4.5	Zdarzenia mikronaczyniowe	135
5.4.5.1	EMPA vs STD+PBO	136
5.4.5.1.1	Wyniki w populacji mITT	136
5.4.5.1.2	Wyniki w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej.....	138
5.4.5.1.3	Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie	139
5.4.5.2	EMPA-10 vs STD+PBO	141

5.4.5.2.1	Wyniki w subpopulacji mITT	141
5.4.5.2.2	Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie	141
5.4.6	Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	142
5.4.7	Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową	144
5.4.8	Hospitalizacja	145
5.4.8.1	EMPA vs STD+PBO	145
5.4.8.2	EMPA-10 vs STD+PBO	146
5.4.9	Ocena częstości występowania hospitalizacji.....	147
5.4.10	Kontrola glikemii	152
5.4.10.1	Zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA _{1c})	152
5.4.10.1.1	EMPA vs STD+PBO	153
5.4.10.1.2	EMPA-10 vs STD+PBO	153
5.4.10.1.2.1	Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie.....	154
5.4.10.2	Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej.....	155
5.4.10.2.1	EMPA vs STD+PBO	156
5.4.10.2.2	EMPA-10 vs STD+PBO	159
5.4.10.3	Zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (FPG)	160
5.4.10.3.1	EMPA-10 vs STD+PBO	160
5.4.11	Kontrola masy ciała.....	161
5.4.11.1	Zmiana masy ciała.....	161
5.4.11.1.1	EMPA-10 vs STD+PBO	161
5.4.11.2	Inne mierniki otyłości i otłuszczenia ciała	163
5.4.11.2.1	EMPA-10 vs STD+PBO	163
5.4.12	Kontrola ciśnienia tętniczego krwi	164
5.4.12.1	Zmiana ciśnienia tętniczego krwi	164
5.4.12.2	Dodanie leku hipotensyjnego.....	164
5.4.12.3	Zmiana częstości rytmu serca	166
5.4.13	Kontrola stężenia lipidów.....	166
5.4.13.1	Dodanie leku hipolipemizującego	167
5.4.13.2	Zmiana stężenia cholesterolu we krwi	168
5.4.14	Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej.....	168

5.4.14.1	Dodanie leku przeciwzakrzepowego	168
5.4.15	Utrzymanie czynności nerek	169
5.4.15.1	Zmiana wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR).....	169
5.4.15.1.1	EMPA-10 vs STD+PBO	170
5.4.15.2	Zmiana stężenia kwasu moczowego i ryzyko wystąpienia dny moczanowej	171
5.5	Bezpieczeństwo	173
5.5.1	Zdarzenia niepożądane	173
5.5.1.1	EMPA vs STD+PBO	173
5.5.1.2	EMPA-10 vs STD+PBO	178
5.5.2	Parametry laboratoryjne o istotnym znaczeniu klinicznym	182
5.5.2.1	EMPA-10 vs STD+PBO	182
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	185
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	192
8	Badania w toku.....	199
9	Wyniki	203
9.1	Zestawienie głównych wyników badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	219
10	Dyskusja	225
11	Ograniczenia	232
12	Wnioski końcowe	236
13	Załączniki.....	237
13.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	237
13.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	237
13.1.2	Skala Jadad.....	242
13.1.3	Skala AMSTAR 2	242
13.2	Ocena badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> przy użyciu narzędzia ROB 2	250
13.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	254
13.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	256
13.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 259	
13.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	288

13.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	288
13.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	307
13.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	309
13.10	Wkład autorów w opracowanie raportu	312
	Spis Tabel.....	313
	Spis Wykresów.....	318
	Piśmiennictwo	319

Wykaz skrótów

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej empagliflozyny (Jardiance®) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, rozumianym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość), w związku z proponowanym rozszerzeniem populacji refundacyjnej o chorych stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy oraz chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$.

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 24 października 2023 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

żywnościowego, 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 6.4.

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

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

- **Populacja (P, z ang. *Population*):** chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$) oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość);
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** empagliflozyna podawana doustnie w dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL, dodana do dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC, ang. *Standard of Care*);
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** kontynuacja dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insulin, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu, +/- placebo;

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. Outcome):** zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem), zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), zgon niezależnie od przyczyny (śmiertelność ogólna), niewydolność serca, zdarzenia mikronaczyniowe, hospitalizacje, kontrola glikemii, kontrola masy ciała, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, leczenia przeciwzakrzepowego, utrzymanie czynności nerek, jakość życia bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawił diagram PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

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

Wyniki

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 reprezentatywne przeglądy systematyczne, prezentujące wyniki metaanaliz sieciowych oceniających wpływ inhibitorów SGLT-2 lub bezpośrednio empagliflozyny na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wyniki uwzględnianych przeglądów systematycznych potwierdzają efektywność inhibitorów SGLT-2, w tym również empagliflozyny, w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz zgonom u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu ze standardowym leczeniem oraz poprawność przeprowadzonego wyszukiwania.

Empagliflozyna vs standardowe leczenie hipoglikemizujące - badania z randomizacją

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

Głównym celem badania była ocena wpływu stosowania empagliflozyny na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, a dodatkowo ocenie

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

poddano także inne istotne klinicznie punkty końcowe: wyniki dotyczące niewydolności serca, występowanie powikłań mikronaczyniowych (nefropatii i retinopatii cukrzycowej), śmiertelność całkowitą, hospitalizacje i zdarzenia niepożądane. W badaniu oceniano także wpływ empagliflozyny na istotne w leczeniu cukrzycy wyniki surogatowe, pozwalające ocenić stopień kontroli metabolicznej (glikemia, masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, stężenie lipidów) oraz modyfikacje w zakresie ordynacji leków stosowanych w kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W momencie analizy wyników mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 roku, a mediana okresu leczenia – 2,6 lat.

Badanie *EMPA-REG OUTCOME* przeprowadzono w próbie pacjentów o wysokiej liczebności ($N_{\text{mITT}} = 7020$). Zgodnie z kryteriami włączenia do badania próbę stanowili się chorzy z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, charakteryzujący się wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – ze względu na współistnienie choroby układu sercowo-naczyniowego (ChUSN), w większości (60%) chorujący na cukrzycę długotrwałą (>10 lat). Najczęstszą manifestacją ChUSN w badanej próbie była choroba niedokrwienna serca (w większości przypadków – wielonaczyniowa) lub przeżyty zawał serca. Pod względem dotychczas stosowanego leczenia próba badania *EMPA-REG OUTCOME* składała się prawie wyłącznie (ok. 98%) z chorych leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym. Większość pacjentów poddawana była ponadto farmakologicznemu leczeniu nadciśnienia (95%), dyslipidemii (>80%) oraz profilaktyce przeciwzakrzepowej (ok. 90%). W momencie włączenia do badania monoterapię lekiem hipoglikemizującym otrzymywało ok. 30% pacjentów. Insulinę w monoterapii stosowało około 13% chorych, monoterapię metforminą ok. 11% pacjentów a monoterapię pochodną

sulfonylomocznika ok 4,7% pacjentów. Pacjenci z wartościami HbA1c w zakresie 7,0%-8,0% stanowili odpowiednio 43,6% i 44,1% włączonych do grup EMPA i STD-PBO włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME*.

W przeglądzie wykorzystano w pierwszym rzędzie wyniki opublikowane (*Zinman 2014, Zinman 2015, Zinman 2017, Cooper 2019, Fitchett 2016, Fitchett 2018, Ferreira 2022, Inzucchi 2024, Inzucchi 2020, Inzucchi 2018, McGuire 2020, Vaduganathan 2021* oraz *Wanner 2016*), uzupełnione danymi z doniesień konferencyjnych i posterów (*George 2017, Jurišić-Eržen 2016, Jurišić-Eržen 2016a, Fitchett 2016a, Neeland 2016, Neeland 2016b, Schernthaner 2016, Schernthaner 2016a, Wanner 2016a*)

W analizie klinicznej przedstawiono:

- wyniki analizy głównej (EMPA vs STD+PBO w populacji mITT – pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku) - stanowiącej zgodnie z protokołem podstawę wnioskowania z badania;
- wyniki analizy eksploracyjnej z wyodrębnieniem dziennych dawek empagliflozyny (wyróżniono porównanie EMPA-10 vs STD+PBO, jako dawkowania wybranego obecnie w procesie refundacyjnym),
- w miarę dostępności, wyniki dla subpopulacji wyróżnionych ze względu na towarzyszące leczenie oraz wyjściowe HbA1c, co przybliży populację, o którą powiększy się zakres refundacyjny ocenianego leku (chorzy stosujący wyjściowo tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą z HbA1c $\geq 7\%$ do $< 7,5\%$),

- wyniki pełnej analizy subpopulacji dla sercowo-naczyniowych punktów końcowych,
- wyniki analizy wrażliwości dla sercowo-naczyniowych punktów końcowych.

Skuteczność kliniczna

Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita):

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

Subpopulacje wyróżnione ze względu na towarzyszące leczenie hipoglikemizujące. W subpopulacji chorych leczonych insuliną uzyskano wynik spójny z wynikiem w populacji mITT – śmiertelność całkowita była istotnie niższa wśród chorych leczonych empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 6,9% vs 9,3%; HR = 0,72 (95% CI: 0,56; 0,93), [REDACTED]. W porównaniu empagliflozyny w dawce 10 mg z leczeniem standardowym obserwowano efekt o podobnej wielkości, ale nie był on istotny statystycznie: HR = 0,76 (95% CI: 0,57; 1,01), $p = 0,0574$. Podobne zależności obserwowano w podgrupach chorych otrzymujących jako leczenie towarzyszące sulfonylmocznik lub metforminę.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe:

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

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

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

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

Subpopulacje wyróżnione ze względu na towarzyszące leczenie hipoglikemizujące. W subpopulacji chorych leczonych insuliną uzyskano wyniki spójne z wynikami w populacji mITT, wskazujące, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową:

- związane jest z liczbowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru) – pierwszorzędnego punktu końcowego badania; 11,8% vs 12,5%; HR = 0,93 (95% CI: 0,75; 1,13), [redacted]; w ocenie skuteczności z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg uzyskano wyniki zbliżone do wyników analizy mITT:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego; 4,1% vs 6,5%, HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,85), [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Podobne wyniki co w populacji chorych otrzymujących terapię insuliną obserwowano dla I-rzędowego oraz II-rzędowego punktu końcowego również w podgrupie chorych otrzymujących metforminę oraz sulfonilomocznik. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi empagliflozyną a chorymi poddawanyymi wyłącznie terapii standardowej w ryzyku wystąpienia następujących, odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału serca (ogółem) i udaru mózgu (ogółem). Analogiczne wyniki uzyskano dla wymienionych punktów końcowych w analizie z wyodrębnieniem grup leczonych w dawce dziennej 10 mg empagliflozyny.

W subpopulacji chorych z wyjściowym HbA1c [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

treatment set) oraz uwzględnienie wyłącznie pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i w przypadku których nie stwierdzono istotnych odstępstw od protokołu badania (*per-protocol set*); kierunki różnic i wartości HR były bardzo zbliżone do uzyskanych w populacji mITT, jakkolwiek wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej;

- brak wrażliwości oszacowań względnego hazardu zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca ogółem, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu ogółem oraz udaru mózgu niezakończonego zgonem na następujące zmiany definicji zestawu danych do analizy względem definicji przyjętej w analizie głównej (mITT): uwzględnienie wyłącznie zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w badaniu oraz uwzględnienie wyłącznie zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w populacji pacjentów, którzy byli leczeni w badaniu przez co najmniej 30 dni (*on treatment set*),
- brak wrażliwości oszacowań względnego hazardu zgonu sercowo-naczyniowego na następujące zmiany definicji ocenianego punktu końcowego względem definicji przyjętej w analizie głównej (mITT): wykluczenie zdarzeń zaliczanych do kategorii: „domniemany zgon sercowo-naczyniowy” i uwzględnienie wyłącznie przypadków zgonów w wyniku udaru mózgu, niewydolności serca (pogorszenie niewydolności serca lub wstrząs kardiogeny) i świeżego zawału

mięśnia sercowego, nagłych zgonów sercowych oraz zgonów w wyniku innych przyczyn sercowo-naczyniowych.

Ocena częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych analizowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (na podstawie publikacji *McGuire 2020*). Wykazano, że empagliflozyna w porównaniu do grupy kontrolnej istotnie redukuje ryzyko wystąpienia pierwszego, jak i wszystkich przypadków poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru, odpowiednio stosunek częstość wyniósł 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), $p = 0,038$ i 0,78 (95% CI: 0,67; 0,91), $p = 0,0020$. Nie stwierdzono znamiennych różnic w ocenie pierwszych występujących przypadków poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, udaru lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, jak i tylko zawału serca. Istotne różnice w zakresie tych punktów końcowych na korzyść EMPA w odniesieniu do STD+PBO odnotowano natomiast dla oceny wszystkich takich zdarzeń, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95), $p = 0,0081$ i 0,79 (95% CI: 0,62; 0,998), $p = 0,049$. Znamienne różnice, wskazujące na korzystny wpływ zastosowania terapii empagliflozyną zarówno dla pierwszych, jak i wszystkich przypadków odnotowano też w analizie: hospitalizacji z powodu niewydolności serca (odpowiednio stosunek częstości: 0,65 [95% CI: 0,50; 0,85], $p = 0,0018$ i 0,58 [95% CI: 0,42; 0,81], $p = 0,0012$), hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy, z wyjątkiem śmiertelnego udaru mózgu (odpowiednio stosunek częstości: 0,66 [95% CI: 0,55; 0,79], $p < 0,0001$ i 0,56 [95% CI: 0,45; 0,69], $p < 0,0001$) oraz hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu (odpowiednio stosunek częstości: 0,88 [95% CI: 0,81; 0,96], $p = 0,0021$ i

0,83 [95% CI: 0,76; 0,91], $p < 0,0001$). Dodatkowo dla oceny łącznej liczby przypadków głównego i poszerzonego wyniku wieńcowego stwierdzono istotne różnice faworyzujące EMPA, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,80 (95% CI: 0,67; 0,95), $p = 0,012$ i 0,83 (95% CI: 0,70; 0,99), $p = 0,033$. Istotne różnice między empagliflozyną a grupą kontrolną, zaobserwowano także, podobnie jak w analizie z użyciem HR, dla zgonu z jakiegokolwiek powodu, jak i zgonu sercowo-naczyniowego (odpowiednio stosunek częstości: 0,69 [95% CI: 0,57; 0,83], $p < 0,0001$ i 0,62 [95% CI: 0,50; 0,78], $p < 0,0001$). Dla wszystkich pozostałych analizowanych punktów końcowych (zarówno dla ich pierwszego wystąpienia, jak i ocenie łącznej liczby przypadków) różnice między wyróżnionymi grupami były nieistotne.

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

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

We wspomnianej publikacji odnaleziono także informacje na temat analizy częstości

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

Wyniki związane z niewydolnością serca:

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

- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu [5,7 vs 8,5%, HR = 0,66 (95% CI: 0,55; 0,79), $p < 0,001$]; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 5,7% vs 8,5%; HR = 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83), $p < 0,001$;
- hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca: 2,8% vs 4,5%, HR = 0,61 (95% CI: 0,47; 0,79), $p < 0,001$; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 2,6% vs 4,5%; HR = 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81), $p = 0,001$;
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca: 2,7% vs 4,1%, HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,85), $p = 0,002$; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 2,6% vs 4,1%; HR = 0,62 (95% CI: 0,45; 0,86), $p = 0,004$;

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Subpopulacje wyróżnione ze względu na towarzyszące leczenie hipoglikemizujące. W subpopulacji chorych leczonych insuliną uzyskano wyniki spójne z wynikami w populacji mITT, wskazujące, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową:

- związane jest z [REDACTED] zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu: 7,1% vs 10,4%; [REDACTED]

[REDACTED] związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca: 3,7% vs 5,4%; HR = 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94), [REDACTED]; natomiast w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg [REDACTED]

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

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

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

Zdarzenia mikronaczyniowe:

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

- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzenia mikronaczyniowego (rozpoczęcia laserowej terapii retinopatii, krwotoku do ciała szklistego, ślepoty związanej z cukrzycą lub nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii); 14,0 vs 20,5%, HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,70), $p < 0,001$;
- nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii lub zgonu sercowo-naczyniowego; 16,2% vs 23,6%; HR = 0,61 (95% CI: 0,55; 0,69), $p < 0,001$; podobne, istotne statystycznie wyniki uzyskano w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,72), $p < 0,001$;
- nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii; 12,7% vs 18,8%, HR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,70), $p < 0,001$; podobne, istotne statystycznie wyniki uzyskano w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: HR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,72), $p < 0,001$;
- podwojenia stężenia kreatyniny w osoczu przy $eGFR \leq 45$ ml/min/1,73 m², rozpoczęcia terapii nerkozastępczej lub zgonu z powodu choroby nerek; 1,7% vs 3,1%, HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,75), $p < 0,001$;
- progresji do makroalbuminurii; 11,2% vs 16,2%, HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,72), $p < 0,001$;
- podwojenia stężenia kreatyniny w osoczu przy $eGFR \leq 45$ ml/min/1,73 m²;

1,5% vs 2,6%, HR = 0,56 (95% CI: 0,39; 0,79), $p < 0,001$;

- rozpoczęcia terapii nerkozastępczej; 0,3% vs 0,6%, HR = 0,45 (95% CI: 0,21; 0,97), $p = 0,04$.

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

W subpopulacji chorych wyróżnionych względem wyjściowego HbA1c uzyskane wyniki były spójne z wynikami w całej populacji, w szczególności wśród pacjentów z HbA1c od 7% do 8% obserwowano istotnie niższe ryzyko wystąpienia nowego przypadku lub pogorszenia istniejącego nefropatii po zastosowaniu empagliflozyny: 11,8% vs 18,2%, HR = 0,60 (95% CI: 0,49; 0,73).

Subpopulacje wyróżnione ze względu na towarzyszące leczenie hipoglikemizujące. W subpopulacji chorych leczonych insuliną uzyskano wyniki spójne z wynikami w populacji mITT, wskazujące, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii; 13,9% vs 22,4%, HR = 0,54 (95% CI: 0,45; 0,65),

Zbliżone wyniki odnotowano w podgrupach otrzymujących jako leczenie towarzyszące metforminę, oraz sulfonilomocznik.

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

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

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

Ocena częstości występowania hospitalizacji. Informacje dotyczące ryzyka występowania hospitalizacji bez względu na przyczynę (tj. związanej z wystąpieniem dowolnego zdarzenia niepożądanego) oraz zdarzeń prowadzących do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji spowodowanej przez dowolne zdarzenia niepożądane były dostępne w publikacji *Inzucchi 2024*. W połączonej grupie chorych otrzymujących empagliflozynę (10 mg oraz 25 mg) w porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano

istotnie mniejsze ryzyko występowania następujących punktów końcowych:

- w analizach uwzględniających wyłącznie pierwsze zdarzenia danego typu: zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji (RR = 0,88 [95% CI: 0,81; 0,95], $p = 0,0018$), złożony punkt końcowy obejmujący zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji oraz zgon (RR = 0,86 [95% CI: 0,80; 0,93], $p = 0,0001$), hospitalizacja bez względu na przyczynę (RR = 0,88 [95% CI: 0,81; 0,96], $p = 0,0021$), złożony punkt końcowy obejmujący hospitalizację bez względu na przyczynę oraz zgon (RR = 0,86 [95% CI: 0,80; 0,93], $p = 0,0002$).
- w analizach uwzględniających łączną liczbę zdarzeń danego typu: zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji (RR = 0,78 [95% CI: 0,70; 0,87], $p < 0,0001$), złożony punkt końcowy obejmujący zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji oraz zgon (RR = 0,76 [95% CI: 0,69; 0,85], $p < 0,0001$), hospitalizacja bez względu na przyczynę (RR = 0,83 [95% CI: 0,76; 0,91], $p < 0,0001$), złożony punkt końcowy obejmujący hospitalizację bez względu na przyczynę oraz zgon (RR = 0,81 [95% CI: 0,74; 0,89], $p < 0,0001$).

Dla wszystkich rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych stanowiących najczęstsze przyczyny przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji, obserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia punktu końcowego w grupie chorych leczonych empagliflozyną względem grupy kontrolnej, różnice pomiędzy analizowanymi

grupami osiągnęły istotność statystyczną dla zdarzeń prowadzących do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji ogółem (RR = 0,93 [95% CI: 0,87; 0,99], $p = 0,0180$), dla zaburzeń serca (RR = 0,88 [95% CI: 0,78; 0,99], $p = 0,0325$) oraz dla zakażeń i zarażeń pasożytniczych (RR = 0,84 [95% CI: 0,72; 0,97], $p = 0,0202$).

Dodatkowo, wykazano, że bez względu na liczbę odnotowanych u pacjentów zdarzeń prowadzących do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji, ryzyko występowania ocenianego zdarzenia jest istotnie niższe podczas leczenia empagliflozyną dodaną do leczenia standardowego zamiast placebo.

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

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego; 19,5 vs 31,5%, RR = 0,62 (95% CI: 0,57; 0,67), NNT = 9 (95% CI: 8; 11), $p < 0,0001$ - w analizie uwzględniającej pełny okres obserwacji;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacji (zwiększenia dawki) dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 32,5% vs 54,2%, RR = 0,60 (95% CI: 0,57; 0,63), NNT = 5 (95% CI: 5; 6), $p < 0,0001$; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg: 33,2% vs 54,2%; RR = 0,61 (95% CI: 0,57; 0,66), NNT = 5 (95% CI: 5; 6), $p < 0,0001$;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka intensyfikacji dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 23,3% vs 39,9%, RR = 0,58 (95% CI: 0,54; 0,63), NNT = 7 (95% CI: 6; 8), $p < 0,0001$; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg: 23,7% vs 39,9%; RR = 0,59 (95% CI: 0,54; 0,65), NNT = 7 (95% CI: 6; 8), $p < 0,0001$;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 14,7% vs 27,0%, RR = 0,55 (95% CI: 0,50; 0,60), NNT = 9 (95% CI: 7; 10), $p < 0,0001$; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg: 15,5% vs 27,0%, RR = 0,57 (95% CI: 0,51; 0,64), NNT = 9 (95% CI: 8; 11), $p < 0,0001$;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności wprowadzenia insuliny lub zintensyfikowania jej dawkowania w porównaniu z leczeniem standardowym, odpowiednio HR = 0,40 (95% CI: 0,32; 0,49), $p < 0,0001$ oraz 0,42 (95% CI: 0,36; 0,49), $p < 0,0001$; jednocześnie, lek istotnie zwiększał prawdopodobieństwo utrzymania zmniejszenia dawki stosowanej wyjściowo insuliny: HR = 1,87 (95% CI: 1,39; 2,51), $p < 0,00001$;
- istotnie statystycznie niższą średnią zawartością hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) po 206 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -0,24 (-0,40; -0,08) p.p.;
- istotnie statystycznie silniejszą średnią redukcją zawartości HbA_{1c} po 164

tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -0,31 (95% CI: -0,40; -0,23) p.p., $p < 0,001$]; również w podgrupie chorych wcześniej leczonych insuliną, MD = -0,24 (95% CI: -0,37; -0,11), $p = 0,0004$;

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

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

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

- istotnie statystycznie silniejszym spadkiem wagi ciała po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -1,60 (95% CI: -1,97; -1,23) kg, $p < 0,001$; również w podgrupie chorych wcześniej leczonych insuliną, MD = -1,9 (95% CI: -2,5; -1,4), $p < 0,0001$;
- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem obwodu talii (ang. *waist circumference*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -1,5 (95% CI: -1,9; -1,0) cm, $p < 0,001$];
- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem wskaźnika otyłości centralnej (ang. *index of central obesity*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -0,008

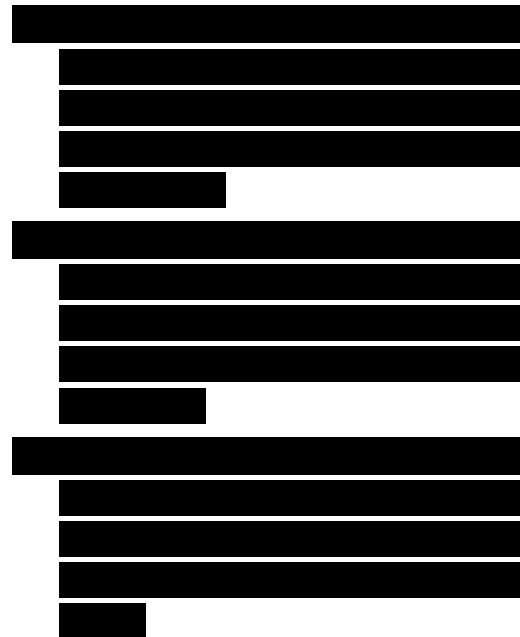
(95% CI: -0,011; -0,006) jednostki, $p < 0,001$;

- istotnie statystycznie silniejszym średnim zmniejszeniem odsetkowego wskaźnika zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie (ang. *estimated total body fat*) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -0,45 (95% CI: -0,83; -0,07) p.p., $p < 0,05$.

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

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

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



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

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



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

Utrzymanie czynności nerek. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z istotnie statystycznie mniejszym średnim spadkiem wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) w czasie trwania badania, w przypadku stosowania empagliflozyny w dawce 10 mg: MD = 4,7 (95% CI: 4,0; 5,5) ml/min/1,73 m², p < 0,001. Po 52 tygodniach terapii,

dopasowana różnica średniej zmiany stężenia kwasu moczowego w grupie empagliflozyny (obie dawki połączone) względem kontroli wynosiła -0,37 (95% CI: -0,42; -0,31) mg/dl. Ryzyko wystąpienia nowego przypadku dny moczanowej, lub konieczności wprowadzenia leczenia tej choroby było istotnie zmniejszone u chorych otrzymujących empagliflozynę, zarówno ogółem, HR = 0,67 (95% CI: 0,53; 0,85), p = 0,0011, jak i w dawce 10 mg: HR = 0,63 (95% CI: 0,47; 0,85), p = 0,0023.

Bezpieczeństwo

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

Zgodnie ze znanym profilem bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2, leczenie empagliflozyną w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* związane było z istotnie zwiększonym, w porównaniu z terapią standardową, narażeniem na zakażenia narządów płciowych (6,4% vs 1,8%); RR = 3,57 (95% CI: 2,59; 4,91), NNH = 22 (95% CI: 19; 27). W obu badanych grupach zakażenia narządów płciowych występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn. Bezwzględne zwiększenie ryzyka

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

zakażenia związane z zastosowaniem empagliflozyny było także wyższe w przypadku kobiet [10,0 vs 2,6%; RR = 3,84 (95% CI: 2,34; 6,30); NNH = 14 (95% CI: 11; 19)] niż mężczyzn [5,0 vs 1,5%; RR = 3,34 (95% CI: 2,21; 5,07); NNH = 29 (95% CI: 23; 40)], ale istotne statystycznie u obu płci. W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej dawki codzienne empagliflozyny 10 mg, uzyskano wyniki zbliżone do przytoczonych wyników oceny w populacji mITT.

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

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

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną empagliflozyną a grupą kontrolną w częstości występowania zakażeń dróg moczowych ogółem (18,0 vs 18,1%), powikłanych zakażeń dróg moczowych ogółem (1,7 vs 1,8%), zmniejszenia objętości płynów (5,1 vs 4,9%), cukrzycowej kwasicy ketonowej (0,1 vs 0,0%), incydentów zakrzepowo-zatorowych (0,6 vs 0,9%), ani złamań kości (3,8 vs 3,9%). Brak

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

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

Wnioski

Empagliflozyna stosowana u chorych na cukrzycę typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

ryzykiem sercowo-naczyniowym pozwala na skuteczne, istotne ograniczenie śmiertelności całkowitej, ryzyka poważnych powikłań sercowo-naczyniowych – w szczególności zgonu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i nefropatii. Uzyskiwane korzyści są wysoce istotne klinicznie, możliwe do uzyskania w stosunkowo krótkim czasie, a profil bezpieczeństwa – korzystny na tle innych dostępnych leków hipoglikemizujących i spójny ze znanym profilem działań niepożądanych klasy inhibitorów SGLT-2. Wysoką efektywność kliniczną wykazano zarówno w populacji ITT, jak również w podgrupach reprezentujących populację, o którą poszerzy się populacja refundacyjna (chory stosujący tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą z HbA1c $\geq 7\%$ do $< 7,5\%$).

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

Ze względu na znane, wysokie koszty powikłań sercowo-naczyniowych i przedwczesnych zgonów dla płatnika publicznego i całego społeczeństwa, zasadne jest oczekiwanie, że obserwowane rezultaty leczenia empagliflozyną będą miały istotne, korzystne implikacje ekonomiczne – co znajduje potwierdzenie m.in. w wykazanym w analizie, istotnym zmniejszeniu częstości hospitalizacji. Refundacja empagliflozyny w pełnej populacji chorych obciążonych

szczególnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (po zawałach serca, udarach, z istotną chorobą zarostową tętnic), pozwoli na maksymalizację korzyści klinicznych i ekonomicznych uzyskiwanych w ramach ograniczonych środków finansowych wydatkowanych na refundację, zgodnie z zaleceniami polskich i zagranicznych gremiów naukowych..

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej empagliflozyny (Jardiance®) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, rozumianym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość), w związku z proponowanym rozszerzeniem populacji refundacyjnej o chorych stosujących jeden lek hipoglikemizujący oraz chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$.

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 24 października 2023 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 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 6 sierpnia 2024 r.):

- ADA – American Diabetes Association archives; Previous Scientific Sessions Abstracts, Posters, and Webcasts (2016-2024);
- EASD – European Association for the Study of Diabetes (2016-2023);
- IDF – International Diabetes Federation World Diabetes Congress - Past IDF Congresses (2016-2023);
- WCIRDC – Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease (2016-2023);
- AACE – American Association of Clinical Endocrinologists Annual Meeting (2019-2024);
- ESC – European Society of Cardiology Congress (2016-2023);
- AHA – American Heart Association’s Scientific Sessions - Circulation Research Abstract Supplements (2016-2023);
- ACC – American College of Cardiology (2016-2023)
- ESH – European Society of Hypertension Annual Meeting (2016-2024)

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono do 1 sierpnia 2024 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo APD 2024*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Jardiance® (empagliflozyna)	u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
-----------------------------	--

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$) oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z cukrzycą typu 2 bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego chorzy z cukrzycą typu 2 z prawidłowo kontrolowaną glikemią lub nie stosujący leczenia przeciwcukrzycowego dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji obejmującej pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (HbA1c $\geq 7\%$), poszukując następnie wyników w podgrupach w zależności od towarzyszącego leczenia przeciwcukrzycowego oraz wartości HbA1c
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna podawana doustnie w dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL, dodana do dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC, ang. <i>Standard of Care</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> interwencja inna niż zdefiniowana dopuszczono badania z zastosowaniem także dawki 20 mg, pod warunkiem wyróżnienia wyników w podgrupie dawki docelowej
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> kontynuacja dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insuliny, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu, +/- placebo 	<ul style="list-style-type: none"> komparatory inne niż zdefiniowane (np. terapia behawioralna) stosowanie innego inhibitora SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, inny)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem) zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) zgon niezależnie od przyczyny (śmiertelność ogólna) niewydolność serca zdarzenia mikronaczyniowe hospitalizacje kontrola glikemii kontrola masy ciała, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, leczenia przeciwzakrzepowego utrzymanie czynności nerek jakość życia bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> badania nieukierunkowane na ocenę punktów końcowych o największej istotności klinicznej, tj. badania, w których I-rzędowy (główny) punkt końcowy był inny niż ≥ 1 z wymienionych (lub w przypadku złożonych I-rzędowych punktów końcowych, nie zawierał żadnego z wymienionych): zgon niezależnie od przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem), zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), jakość życia ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania 	<ul style="list-style-type: none"> badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji	innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (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,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa empagliflozyny stosowanej u chorych na cukrzycę typu 2, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz przeprowadzili krytyczną ocenę wyników i ich

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

syntezę (Cook 1997). Uwzględniano przeglądy systematyczne celowane na empagliflozynę (wymagano, by przeglądy prezentowały wyniki dla leku w dawce 10 mg) w leczeniu cukrzycy typu 2 (T2DM) z obecnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi lub sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, prezentującymi wyniki w porównaniu do standardowego leczenia (w praktyce oznaczało to porównania z ramieniem placebo). Wymagano, by celem przeglądu była ocena istotnych punktów klinicznych sercowo-naczyniowych, takich jak zgony ogółem lub zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (tzn. punktów końcowych wybranych w niniejszej analizie). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2010 i później.

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (A.P., Ł.K.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (A.P., Ł.K.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Sterne 2019, Higgins 2023*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR). Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2023*). 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. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2023*).

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

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 1 sierpnia 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 1655 w Pubmed, 4039 w Embase oraz 1595 w Cochrane (łącznie 7289, w tym 2340 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 2053 opracowania wtórne, spośród których 135 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych celowanych na empagliflozynę (wymagano, by przeglądy prezentowały wyniki dla leku w dawce 10 mg) w leczeniu cukrzycy typu 2 (T2DM) z obecnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi lub sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, prezentującymi wyniki w porównaniu do standardowego leczenia (w praktyce oznaczało to porównania z ramieniem placebo). Wymagano, by celem przeglądu była ocena istotnych punktów klinicznych sercowo-naczyniowych, takich jak zgony ogółem lub zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (tzn. punktów końcowych wybranych w niniejszej analizie).

Ostatecznie w ramach niniejszego raportu opisano 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: *Aronow 2017*, *Jiang 2022* oraz *Li 2023*. Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Celem przeglądu *Aronow 2017* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, natomiast przegląd *Jiang 2022* porównywał względną skuteczność obecnie stosowanych i badanych leków z klasy inhibitorów SGLT-2 na zdarzenia sercowo-naczyniowe w leczeniu cukrzycy typu 2. W przeglądzie *Li 2023* oceniano efekty sercowo-naczyniowe oraz bezpieczeństwo sotagliflozyny (w dawkach 200 mg oraz 400 mg) stosowanej w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością serca lub sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, w porównaniu do empagliflozyny (dawki: 10 mg i 25 mg) i dapagliflozyny (10 mg).

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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>Aronow 2017</i>	–	–	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Jiang 2022</i>	–	+/-	–	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Li 2023</i>	–	+/-	–	+	+	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

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

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

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

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

Na podstawie przeprowadzonych przez autorów przeglądu *Li 2023* metaanaliz sieciowych, porównujących wybrane inhibitory SGLT-2, stwierdzono, że sotagliflozyna wykazuje wysoką skuteczność w zapobieganiu zdarzeniom związanym z niewydolnością serca oraz umiarkowany efekt w odniesieniu do MACE, empagliflozyna charakteryzuje się najwyższą skutecznością w zakresie zmniejszenia ryzyka MACE i zgonu sercowo-naczyniowego, najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa ma dapagliflozyna.

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Aronow 2017</p> <p>Celem przeglądu było porównanie skuteczności empagliflozyny w zakresie śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: nie podano źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przeгляд systematyczny z metaanalizą</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, clinicaltrials.gov i Pharma-Pendium (do maja 2017)</p> <p>Nie podano słów kluczowych lub strategii wyszukiwania</p> <p>Nie podano informacji o restrykcjach językowych</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: dorośli z cukrzycą typu 2</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: empagliflozyna, PBO, metformina, glimepiryd, linagliptyna, sitagliptyna</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca,</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: RCT, non-RCT</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 11 metaanaliz, niepublikowane dane z 29 badań RCT i jednego badania nierandomizowanego. Dodatkowo autorzy podkreślili, że jedynym dużym badaniem było badanie EMPA-REG OUTCOME, które opisywało populację docelową pacjentów opisywaną w raporcie.</p>	<p>Porównanie pośrednie</p> <p><u>Zgon z jakiegokolwiek przyczyny</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA vs PBO: RR = 0,70 (95% CI: 0,59; 0,84) <p><u>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA vs PBO: RR = 0,63 (95% CI: 0,51; 0,79) <p><u>Zawał serca</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA vs PBO: RR = 1,16 (95% CI: 0,90; 1,52) 	<p>Empagliflozyna zmniejsza śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2.</p>
<p>Jiang 2022</p> <p>Celem przeglądu jest porównanie względnej skuteczności obecnie stosowanych wyników sercowo-naczyniowych wszystkich rodzajów i dawek</p>	<p><u>Przeгляд systematyczny z metaanalizą</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, Embase, Cochrane Library i clinicaltrials.gov (do 1 października 2020)</p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 47 badań RCT. Autorzy przeglądu systematycznego włączyli również badanie EMPA-REG OUTCOME,</p>	<p>Porównanie pośrednie</p> <p><u>Zgon z jakiegokolwiek przyczyny</u>:</p>	<p>Badana empagliflozyna w dawce 10 mg raz dziennie w porównaniu do innych inhibitorów SGLT-2 obniża ryzyko śmiertelności z jakiegokolwiek</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>inhibitorów SGLT-2 u chorych na cukrzycę typu 2 T2DM</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p>Podano słowa kluczowe i kwerendy. Podano informację o braku restrykcji językowych.</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> dorośli z cukrzycą typu 2</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> PBO, dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna,</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zgon z jakiegokolwiek przyczyny, ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, zmniejszenie objętości wyrzutowej</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p> <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>które potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, ponieważ nie uwzględniono dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> EMPA vs PBO: OR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85) <p><u>Zdarzenia sercowo-naczyniowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA vs PBO: OR = 0,66 (95% CI: 0,31; 1,40) <p><u>Zmniejszenie objętości wyrzutowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA vs PBO: OR = 1,02 (95% CI: 0,81; 1,28) 	<p>przyczyny oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2.</p>
<p>Li 2023</p> <p>Celem przeglądu jest ocena efektów sercowo-naczyniowych oraz bezpieczeństwa sotagliflozyny stosowanej w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz NS lub sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, w porównaniu do empagliflozyny i dapagliflozyny.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Embase, Web of Science, ClinicalTrials.gov, Cochrane Library (do 16 sierpnia 2023)</p> <p>Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> dorośli z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością serca lub czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> sotagliflozyna 200 mg, sotagliflozyna 400 mg,</p>	<p>Do przeglądu włączono 11 badań RCT, w tym badanie EMPA-REG OUTCOME. Nie uwzględniono dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie, co potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.</p>	<p>Porównanie pośrednie</p> <p><u>Zdarzenia związane z NS (hospitalizacja, wizyta w trybie pilnym):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA vs PBO: OR = 0,63 (95% CI: 0,45; 0,87) SUCRA (EMPA): 67,3%, ranga: 2 <p><u>MACE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA vs PBO: OR = 0,6 (95% CI: 0,51; 0,72) SUCRA (EMPA): 75,6%, ranga: 1 <p><u>Zgon sercowo-naczyniowy:</u></p>	<p>Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz NS lub czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego empagliflozyna, dapagliflozyna i sotagliflozyna charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa oraz wykazują zróżnicowane i w zakresie zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Empagliflozyna wykazuje najwyższą skuteczność w zakresie zmniejszenia ryzyka MACE i zgonu sercowo-naczyniowego, sotagliflozyna wykazuje wysoką skuteczność w</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>komparatory: dapagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 25 mg</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: zdarzenia związane z NS (hospitalizacja, wizyta w trybie pilnym), MACE, zgon sercowo-naczyniowy, spadek SBP, spadek masy ciała, ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: RCT</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>		<ul style="list-style-type: none"> EMPA vs PBO: OR = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81) SUCRA (EMPA): 85,7%, ranga: 2 <p><u>Spadek SBP</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA vs PBO: MD = -3,95 (95% CI: -5,36; -2,54) SUCRA (EMPA): 70,3%, ranga: 1 <p><u>Spadek masy ciała</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA vs PBO: MD = -1,48 (95% CI: -2,95; 0,01) SUCRA (EMPA): 57,1%, ranga: 3 <p><u>Ocena bezpieczeństwa</u></p> <p><u>Biegunka</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA vs PBO: OR = 1,01 (95% CI: 0,31; 3,3) SUCRA (EMPA): 55,3%, ranga: 4 <p><u>Zakażenia dróg moczowych</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA vs PBO: OR = 0,60 (95% CI: 0,20; 1,77) SUCRA (EMPA): 57,6%, ranga: 2 <p><u>Cukrzycowa kwasica ketonowa</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> EMPA vs PBO: OR = 1459434,78 (95% CI: 4,02; $1,55 \times 10^{18}$) 	zapobieganiu zdarzeniom związanym z NS, oraz umiarkowany efekt w odniesieniu do MACE, dapagliflozyna charakteryzuje się najkorzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none">SUCRA: 16,1%, ranga: 5	

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 1 sierpnia 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 1655 w Pubmed, 4039 w Embase oraz 1595 w Cochrane (łącznie 7289). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 2340.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 4949) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 4684 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 175;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 113;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 201;
- nieodpowiednia metodyka badania: 846.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (151), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (1145) oraz opracowania wtórne (2053). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzone w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (265) rekordy, spośród których 251 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 3;
- nieprawidłowa interwencja: 76;
- nieodpowiednia populacja: 80;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 92.

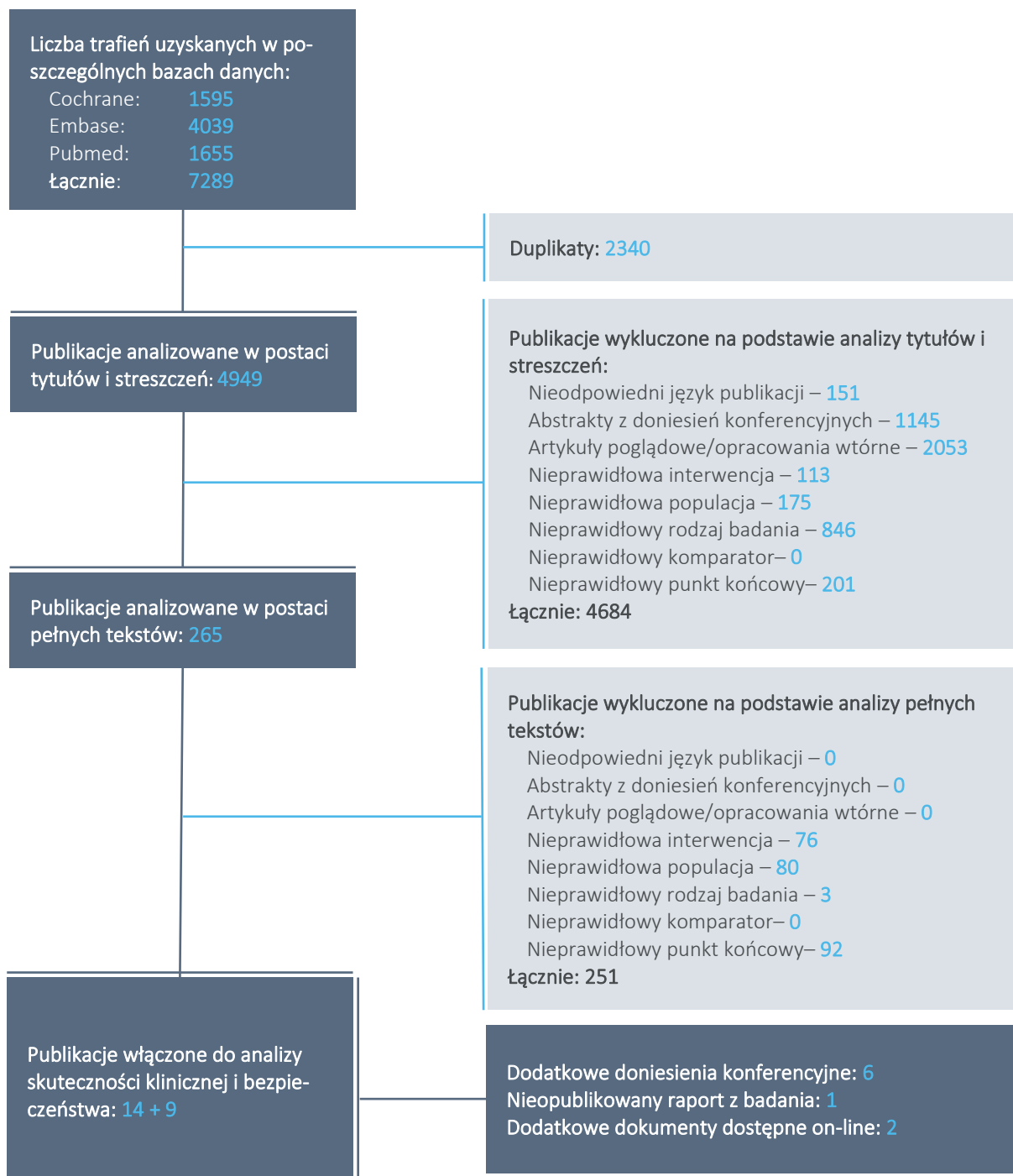
Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Ostatecznie, w analizie uwzględniono 14 publikacji, opisujących jedno badanie z randomizacją i grupą kontrolną, próbę *EMPA-REG OUTCOME*: *Zinman 2014, Zinman 2015, Zinman 2017, Cooper 2019, Fitchett 2016, Fitchett 2018, Fitchett 2024, Ferreira 2022, Inzucchi 2024, Inzucchi 2020, Inzucchi 2018, McGuire 2020, Vaduganathan 2021* oraz *Wanner 2016* (protokoły oraz załączniki dla tych publikacji również zostały uwzględnione, a także nieopublikowane materiały dostarczone przez producenta leku, tzw. *Clinical Trials Reports*).

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

Współczynnik zgodności kappa między analitykami przeprowadzającymi wyszukiwanie wyniósł 0,95, co świadczy o małej rozbieżności w decyzji odnośnie włączania badań. Dodatkowo, proces wyszukiwania przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Empagliflozyna vs standardowe leczenie hipoglikemizujące – badanie z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją w którym oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo empagliflozyny, stosowanej w monoterapii lub leczeniu skojarzonym w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego, w porównaniu do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego bez udziału empagliflozyny: *EMPA-REG OUTCOME* [NCT01131676] (publikacje pełnotekstowe: *Zinman 2014, Zinman 2015, Zinman 2017, Fitchett 2016, Fitchett 2018, Inzucchi 2018, Inzucchi 2020, Inzucchi 2024, McGuire 2020, Wanner 2016*; doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe dane: *Jurišić-Eržen 2016* (oraz poster *Jurišić-Eržen 2016a*), *Fitchett 2016a, Neeland 2016* (oraz poster *Neeland 2016b*), *Scherthaner 2016* (oraz poster *Scherthaner 2016a*), *Wanner 2016a*. Protokół badania *EMPA-REG OUTCOME* został upubliczniony w wersji skróconej, jako publikacja (*Zinman 2014*) oraz w wersji pełnej, jako załączniki do publikacji przedstawiających wyniki badania (*Zinman 2015, Wanner 2016*). Wyniki badania zostały także udostępnione w rejestrze badań klinicznych *ClinicalTrials.gov* (*ClinicalTrials.gov 2016*). Do przeglądu włączono wyniki opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (podstawowe źródła danych), a także dodatkowe (nie podane w pełnych publikacjach) wyniki zawarte w doniesieniach konferencyjnych. [REDACTED]

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

Charakterystyka	<i>EMPA-REG OUTCOME</i> [NCT01131676]
Hipoteza badawcza	<p>Cztery hipotezy, testowane hierarchicznie (EMPA vs STD+PBO):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Non-inferiority</i> w 3P-MACE (bezpieczeństwo)* ▪ <i>Non-inferiority</i> w 4P-MACE (bezpieczeństwo) ▪ <i>Superiority</i> w 3P-MACE (skuteczność) ▪ <i>Superiority</i> w 4P-MACE (skuteczność) <p>Każda kolejna hipoteza mogła zostać poddana testowi tylko wtedy, jeżeli hipoteza poprzedzającego stopnia nie została odrzucona przy wymaganym poziomie istotności statystycznej ($\alpha = 0,025$, test jednostronny).</p>
Klasyfikacja AOTMiT / punktacja Jadad	IIA / 5 (R2; B2; W1)
Okres obserwacji, mediana [lata]	3,1
Moc statystyczna	Tak ($\geq 90\%$): badanie kontynuowano do momentu wystąpienia minimalnej liczby zdefiniowanych zdarzeń (691) niezbędnej do przeprowadzenia analizy statystycznej o wystarczającej mocy.**
Liczebność grup†	4687 vs 2333
Typ analiz	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza główna (<i>primary</i>)- confirmacyjna: <ul style="list-style-type: none"> • porównanie EMPA vs STD+PBO w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę testowanego leku (<i>treated set - mITT</i>), dla I- i podstawowego II-rzędowego punktu końcowego ▪ Analizy dodatkowe (<i>secondary</i>)- eksploracyjne: <ul style="list-style-type: none"> • porównania poszczególnych dawek (EMPA-10 i EMPA-25) vs STD+PBO oraz analizy dla wszystkich punktów końcowych innych niż I- i podstawowy II-rzędowy punkt końcowy ▪ Analiza wrażliwości: <ul style="list-style-type: none"> • w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę testowanego leku, z uwzględnieniem wyłącznie zdarzeń, które wystąpiły w okresie ≤ 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku w badaniu; • w populacji pacjentów leczonych w badaniu przez ≥ 30 dni, z uwzględnieniem wyłącznie zdarzeń, które wystąpiły w okresie ≤ 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku w badaniu (<i>on treatment set</i>); • w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę testowanego leku, w przypadku których nie stwierdzono istotnych odstępstw od protokołu (<i>per-protocol set</i>; tylko dla I-rzędowego punktu końcowego) ▪ Analizy w subpopulacjach: <ul style="list-style-type: none"> • subpopulacje wyodrębnione ze względu na wiek, płeć, rasę, pochodzenie etniczne, region, zawartość HbA_{1c}, BMI, kontrolę ciśnienia krwi, eGFR (MDRD), ACR, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, stosowanie leków hipoglikemizujących, statyn/ezetymibu, leków hipotensyjnych i ASA ▪ Analiza bezpieczeństwa:

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Charakterystyka	EMPA-REG OUTCOME [NCT01131676]
	<ul style="list-style-type: none"> w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę testowanego leku (<i>treated set - mITT</i>)
Liczba ośrodków	592 (42 kraje- Europa, Ameryka Północna, Azja)^, w tym ośrodki w Polsce: 10
Sponsor	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly

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

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

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

† EMPA (10 lub 25 mg) vs placebo

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

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

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

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

* wartość eGFR wyliczono wg równania MDRD; stadia PChN wg wartości eGFR [ml/min/1,73 m²] – 1: ≥90, 2: 60-89, 3: 30-59.

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

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

Proces randomizacji w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* przeprowadzono i opisano w sposób prawidłowy. Zastosowano randomizację 1:1:1 z użyciem metody blokowej ze stratyfikacją uwzględniającą czynniki: zawartość HbA1C podczas skryningu (< 8,5 / ≥8,5%), BMI w momencie randomizacji (< 30 / ≥30 kg/m²), czynność nerek – stadium PChN podczas screeningu (1 / 2 / 3), region (Ameryka Płn. + Australia + Nowa Zelandia / Ameryka Łacińska / Europa / Afryka / Azja). Chorych włączano do grup przy użyciu interaktywnego systemu głosowego/sieciowego, a charakterystyka populacji była zbalansowana między grupami.

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

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

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

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

Sumarycznie, ryzyko błędu systematycznego uznano za:

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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



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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

* odsetki w tabeli obliczono na podstawie liczb dostępnych w publikacjach;

** pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku / placebo w badaniu (mITT);

† hiperglikemia przekraczająca wartość zdefiniowaną w protokole pomimo intensyfikacji leczenia lub dodania kolejnego leku;

†† obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

^ odsetek z liczby pacjentów, którzy nie ukończyli badania w danej grupie;

^^ liczby podane w diagramie przepływu pacjentów załączonym do publikacji *Zinman 2015*; we wcześniejszej publikacji *Zinman 2014* (poprzez dziającą analizę wyników badania) podano inną liczbą chorych poddanych randomizacji i leczeniu (odpowiednio 7042 i 7034).

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

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

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

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

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Kryteria	Opis
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cukrzyca typu 2, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • <u>chorzy stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, dotychczas nieleczeni farmakologicznie</u> (brak leczenia przeciw cukrzycowego w ciągu ≥ 12 tygodni poprzedzających randomizację) • <u>pacjenci leczeni farmakologicznie</u> (dowolna terapia*), przy zachowaniu następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie ustabilizowanego schematu leczenia, nie zmienianego w ciągu co najmniej 12 tygodni poprzedzających randomizację • w przypadku stosowania insuliny, różnica pomiędzy dawką przyjmowaną w momencie randomizacji a dawką stosowaną w okresie ostatnich 12 tygodni nie powinna przekraczać 10% ▪ brak wystarczającej kontroli glikemii, przy HbA_{1c} w okresie screeningu w następującym zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • <u>$\geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol) i $\leq 9,0\%$ (≤ 75 mmol/mol)</u> - u pacjentów dotychczas nieleczonych farmakologicznie • <u>$\geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol) i $\leq 10,0$ (≤ 86 mmol/mol)</u> - u pacjentów leczonych farmakologicznie ▪ wiek ≥ 18 lat** ▪ BMI ≤ 45 kg/m² ▪ wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdefiniowane jako spełnienie ≥ 1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • <u>potwierdzony, przebyty zawał serca</u> (>2 miesiące przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu) • <u>udokumentowana wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa)</u>, z zajęciem ≥ 2 dużych naczyń wieńcowych lub tętnicy wieńcowej lewej, niezależnie od statusu rewaskularyzacji, tj. ≥ 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – obecność istotnego zwężenia (dokumentacja obrazowa zwężenia $\geq 50\%$ średnicy światła naczyń w koronarografii lub wielorzędowej tomografii komputerowej naczyń) – rewaskularyzacja (PTCA z lub bez stentowania lub CABG) przeprowadzona ≥ 2 miesiące przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu – rewaskularyzacja jednej głównej tętnicy wieńcowej (PTCA z lub bez stentowania lub CABG) ≥ 2 miesiące przed wyrażeniem zgody oraz istotne zwężenie innego dużego naczynia wieńcowego (dokumentacja obrazowa zwężenia $\geq 50\%$ średnicy światła naczyń w koronarografii lub wielorzędowej tomografii komputerowej naczyń) • <u>udokumentowana jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca</u>, z obecnością istotnego zwężenia, tj. dokumentacja obrazowa zwężenia $\geq 50\%$ średnicy światła jednego z dużych naczyń wieńcowych (w koronarografii lub wielorzędowej tomografii komputerowej naczyń) w przypadku pacjentów, u których nie przeprowadzono skutecznej następczej rewaskularyzacji oraz spełnienie jednego lub obu poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • dodatni wynik nieinwazyjnej próby obciążeniowej, potwierdzonym jednym z poniższych: • dodatni wynik próby wysiłkowej u pacjentów, u których nie występuje całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, zespół Wolffa-Parkinsona-White'a lub komorowa stymulacja serca • dodatni wynik echokardiograficznej próby obciążeniowej serca, wykazujący zaburzenia funkcji skurczowej serca (odcinkowe zaburzenia kurczliwości) • dodatni wynik badania scyntygraficznego, wykazujący niedokrwienie w próbie obciążeniowej, tj. występowanie odwracalnych ubytków perfuzji w czasie obrazowania perfuzji mięśnia sercowego • pacjent wypisany ze szpitala z udokumentowanym rozpoznaniem niestabilnej dławicy piersiowej w okresie 12 miesięcy do zgody na udział w badaniu • <u>niestabilna dławica piersiowa</u>, ostatni epizod >2 miesiące przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, z potwierdzonymi dowodami jedno- lub wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca (zgodnie z wyżej podanymi definicjami)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Kryteria	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>przeżyty udar mózgu</u>, niedokrwienny lub krwotoczny (>2 mies. przez wyrażeniem zgody) • <u>choroba zarostowa tętnic obwodowych</u> (objawowa bądź bezobjawowa), udokumentowana wystąpieniem jednego z poniższych: • przeżyta angioplastyka naczyń krwionośnych kończyn, stentowanie lub wszczepienie pomostów naczyniowych • przeżyta amputacja kończyny lub stopy z powodu niewydolności krążenia lub udokumentowane angiograficznie istotne (>50%) zwężenie naczyń obwodowych w co najmniej jednej kończynie • udokumentowane w nieinwazyjnym pomiarze, istotne (>50% lub opisane jako istotne hemodynamicznie) zwężenie naczyń obwodowych w co najmniej jednej kończynie • ABI < 0,9 w co najmniej jednej kończynie
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niekontrolowana hiperglikemia, przy porannym stężeniu glukozy na czczo >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) w fazie wstępnej (dwa pomiary w różnych dniach) ▪ wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na chorobę wątroby (ALT, AST lub ALP >3-krotności górnej granicy normy) w okresie screeningu lub fazie wstępnej ▪ zabieg kardiochirurgiczny lub angioplastyka planowane w ciągu 3 miesięcy ▪ eGFR < 30 ml/min/1,73 m² (wg równania MDRD) na etapie screeningu i fazie wstępnej ▪ operacja bariatryczna w okresie 2 ubiegłych lat lub inny zabieg w obrębie żołądka lub jelita wywołujący przewlekłe zaburzenia wchłaniania ▪ skaza krwotoczna lub inne schorzenie powodujące hemolizę lub niestabilność poziomu czerwonych krwinek (np. malaria, babeszjoza, niedokrwistość hemolityczna) ▪ złośliwy nowotwór (z wyłączeniem podstawnokomórkowego raka skóry) lub leczenie przeciwnowotworowe w ciągu ostatnich 5 lat ▪ przeciwwskazania do stosowania leczenia podstawowego (<i>background therapy</i>), zgodnie z miejscowymi charakterystykami stosowanych produktów leczniczych ▪ farmakologiczne leczenie otyłości w ciągu 3 miesięcy poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu lub inne leczenie w okresie screeningu prowadzące do destabilizacji masy ciała (np. leczenie chirurgiczne, agresywna dieta) ▪ systemowe leczenie steroidami w okresie wyrażania zgody na udział w badaniu lub zmiana dawkowania hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni poprzedzających wyrażenie zgody ▪ jakiegokolwiek niekontrolowane zaburzenia endokrynologiczne poza cukrzycą typu 2 ▪ kobiety w wieku przedmenopauzalnym (ostatnia miesiączka do roku przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu) karmiące, w ciąży lub mogące zajść w ciążę i nie stosujące akceptowalnej, określonej w protokole badania, metody antykoncepcji (lub nie planujące jej stosowania w okresie badania) oraz nie wyrażające zgody na okresowe poddawanie się testom ciążowym w czasie udziału w badaniu ▪ nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych w okresie 3 miesięcy poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu, w stopniu mogącym zakłócać uczestnictwo w badaniu lub inny trwający stan prowadzący do zmniejszenia poziomu stosowania się do procedur wymaganych protokołem badania, w tym wymogu przyjmowania testowanych leków ▪ przyjmowanie eksperymentalnych leków w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> lub udział w innym badaniu obejmującym przyjmowanie eksperymentalnego leku i/lub obserwacja po leczeniu lekiem eksperymentalnym ▪ jakiegokolwiek stan kliniczny, który mógłby ograniczać bezpieczeństwo pacjenta w związku z udziałem w badaniu†

ABI – wskaźnik kostkowo-ramienny (ang. *Ankle Brachial Index*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine AminoTransferase*); ALP - fosfataza zasadowa (ang. *Alkaline Phosphatase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate AminoTransferase*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *Coronary Artery Bypass Grafting*); eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*); HbA_{1c} – hemoglobina glikowana; MDRD – równanie MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease study equation*); PTCA – angioplastyka naczyń wieńcowych serca (ang. *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*);

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

* Japonia: z wyłączeniem pioglitazonu;

** Japonia: ≥ 20 lat, Indie: ≤ 65 lat;

† Kanada: zakażenie dróg moczowo-płciowych – czynne lub w okresie 2 tygodni poprzedzających zgodę na udział w badaniu.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Charakterystyka wyjściowa	EMPA-10 N = 2345	EMPA N = 4687	STD+PBO N = 2333
Ogólna charakterystyka demograficzna			
Wiek, średnia (SD) [lata]	63,0 (8,6)	63,1 (8,6)	63,2 (8,8)
Płeć męska, n (%)	1653 (70,5)	3336 (71,2)	1680 (72,0)
Rasa, n (%)			
Biała	1707 (72,8)	3403 (72,6)	1678 (71,9)
Azjatycka	505 (21,5)	1006 (21,5)	511 (21,9)
Czarna/Afro-amerykanie	119 (5,1)	237 (5,1)	120 (5,1)
Inna/bd.	14 (0,6)	41 (0,9)	24 (1,0)
Region, n (%)			
Europa	966 (41,2)	1926 (41,1)	959 (41,1)
Ameryka Płn., Australia lub Nowa Zelandia	466 (19,9)	932 (19,9)	462 (19,8)
Azja	447 (19,1)	897 (19,1)	450 (19,3)
Ameryka Łacińska	359 (15,3)	721 (15,4)	360 (15,4)
Afryka	107 (4,6)	211 (4,5)	102 (4,4)
Współistniejąca choroba układu sercowo-naczyniowego, n (%)			
<u>Czynnik wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (współistniejąca ChUSN) - ogółem</u>	<u>2333 (99,5)</u>	<u>4657 (99,4)</u>	<u>2307 (98,9)</u>
Choroba niedokrwienna serca	1782 (76,0)	3545 (75,6)	1763 (75,6)
Wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca	1078 (46,0)	2179 (46,5)	1100 (47,1)
Przebyty zawał serca	1107 (47,2)	2190 (46,7)	1083 (46,4)
Pomosty aortalno-wieńcowe	594 (25,3)	1175 (25,1)	563 (24,1)
Przebyty udar mózgu†	535 (22,8)	1084 (23,1)	553 (23,7)
Choroba zarostowa tętnic obwodowych	465 (19,8)	982 (21,0)	479 (20,5)
Jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca†	258 (11,0)	498 (10,6)	238 (10,2)
Niewydolność serca††	240 (10,2)	462 (9,9)	244 (10,5)
Powikłania mikronaczyniowe cukrzycy, n (%)			
Retinopatia cukrzycowa§	bd.	1023 (21,8)	523 (22,4)
Nefropatia cukrzycowa§	bd.	904 (19,3)	467 (20,0)
Inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego			
Zawartość HbA1C, średnia (SD) [%]‡	8,07 (0,86)	8,07 (0,85)	8,08 (0,84)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	85,9 (18,8)	86,2 (18,9)	86,6 (19,1)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	30,6 (5,2)	30,6 (5,3)	30,7 (5,2)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

^{††} wg standardowego, wąskiego terminu MedDRA „niewydolność serca”;

[‡] dane uzupełnione na podstawie posteru konferencyjnego *Wanner 2016a*;

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

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

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

^{‡‡‡‡} dane niedostępne dla 2 pacjentów w grupie EMPA-25; eGFR wyliczono przy użyciu równania MDRD;

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

Autorzy badania nie stwierdzili istotnych ($p < 0,05$) różnic pomiędzy grupami EMPA i STD+PBO w zakresie żadnej z opisanych charakterystyk wyjściowych, co potwierdza, że wyjściowo grupy EMPA i STD+PBO były odpowiednio zrównoważone pod względem istotnych czynników rokowniczych, takich jak wiek, płeć i rodzaj przebytych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.2.3 Wyjściowa charakterystyka osób badanych pod względem dotychczasowego leczenia

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

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

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

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

Charakterystyka wyjściowa	EMPA-10 N = 2345	EMPA 25 N = 4687	STD+PBO N = 2333
Leczenie hipoglikemizujące, n (%)			
<u>Leczenie hipoglikemizujące ogółem</u>	bd.		<u>6906* (98,2*)</u>
Monoterapia	704 (30,0)	1380 (29,4)	691 (29,6)
Monoterapia insuliną	317 (13,5)	626 (13,4%)	326 (14,0)
Monoterapia metforminą	264 (11,3)	506 (10,8%)	234 (10,0)
Monoterapia pochodną sulfonilomocznika	107 (4,6)	219 (4,7%)	113 (4,8)
Terapia dwulekowa	1110 (47,3)	2259 (48,2)	1148 (49,2)
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym- metformina	1729 (73,7)	3459 (73,8)	1734 (74,3)
Leki, przyjmowane w monoterapii lub leczeniu skojarzonym - pochodna sulfonilomocznika	985 (42,0)	2014 (43,0)	992 (42,5)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

* obliczono na podstawie danych z publikacji *Zinman 2014*, dla N=7034 (liczba pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie wg *Zinman 2014*);

** obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

† dane niedostępne dla 18 pacjentów w grupie STD-placebo, 10 – w grupie EMPA-10 i 14 – w EMPA-25.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

Zgodnie z zapisami ChPL produkt leczniczy Jardiance® został zarejestrowany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:

- w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy (*ChPL Jardiance 2023*).

Aktualnie lek ten jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek (≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet), dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość (MZ 17/06/2024).

Populację docelową dla produktu leczniczego Jardiance® stanowią będą pacjenci z cukrzycą typu 2 leżący co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość).

Planowane jest więc rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny o chorych stosujących jeden lek hipoglikemizujący oraz chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$. Pozwoli to na objęcie leczeniem pacjentów w zakresie całości wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Jardiance®, zgodnie z zaleceniami polskich i zagranicznych gremiów naukowych.

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Od chorych włączanych do próby *EMPA-REG OUTCOME* wymagano braku kontroli glikemii tj. by zawartość hemoglobiny glikowanej (HbA1C) zawierała się w zakresie od 7,0 do 10,0% u chorych leczonych wcześniej farmakologicznie i od 7,0 do 9,0% a u chorych dotychczas nieleczonych. Obecnie wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że docelowe wartości kontroli glikemii stanowią zindywidualizowany cel terapeutyczny, określany w oparciu m.in. o obecność chorób współistniejących. Średnie wartości HbA1C wśród pacjentów włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME* mieściły się w zakresie ok. 8,08%, 68% leczonych charakteryzowało się wartościami $\geq 8,5\%$. Poszukiwano wyników dla populacji nieobjętej obecnie finansowaniem ze środków publicznych tj. pacjentów z HbA1C $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$. Pacjenci z wartościami HbA1C w zakresie 7,0%-8,0% stanowili odpowiednio 43,6% i 44,1% włączonych do grup EMPA i STD-PBO włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME*. Dla tak wyróżnionej podgrupy dostępne były wyniki oceny ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz złożonego punktu końcowego hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ponadto autorzy raportowali również wyniki w podgrupie pacjentów ogólnie z HbA1c $< 8,5\%$, która to podgrupa również odzwierciedlała w dużym stopniu docelową podgrupę chorych – w ramach tej podgrupy raportowano wynik dla I-rzędowego oraz podstawowego II-rzędowego punktu końcowego.

Podstawowym kryterium włączenia do badania *EMPA-REG OUTCOME* było wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zdefiniowane poprzez wcześniejsze wystąpienie u pacjenta określonych incydentów sercowo-naczyniowych – zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej, choroby niedokrwiennej serca potwierdzonej w koronarografii lub testami wysiłkowymi, udaru mózgu lub choroby zarostowej tętnic obwodowych. Byli to więc pacjenci z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego,

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

co odpowiada kryteriom wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wg proponowanego wskazania refundacyjnego. Wnioskowane warunki refundacji pozwalają na objęcie leczeniem, obok chorych z udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową, również pacjentów z uszkodzeniem innych narządów objawiającym się poprzez białkomocz, przerost lewej komory lub retinopatię lub z obecnością trzech lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego stwierdzono u 98,9%-99,5% włączonych. Ponadto u badanych osób występowały mikronaczyniowe powikłania cukrzycy, w postaci retinopatii (ok. 20%) i nefropatii cukrzycowej (ok. 20%). Niewydolność serca dotyczyła ok. 10% chorych. Średni wiek pacjentów włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME* wynosił 63,0-63,3 lat. Średnie stężenie lipidów TC wyniosło 161,9-163,7 mg/dl, stężenie lipidów LDL-C 84,9-86,3 mg/dl; lipidów HDL-C 44,0-44,7 mg/dl a lipidów TG 168,4-170,7 mg/dl, a więc byli to pacjenci z dyslipidemią. Wartości średnie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi wynosiły odpowiednio 134,9-135,8 mmHg i 76,6-76,8 mmHg w grupach EMPA-10 i STD+PBO, a pacjenci z wartościami ≥ 140 mmHg skurczowego ciśnienia krwi i ≥ 90 mmHg rozkurczowego ciśnienia krwi definiującymi nadciśnienie tętnicze stanowili 38,7%. Około 59% pacjentów było obecnymi lub byłymi palaczami. Średnie BMI mieściło się w zakresie 30,6-30,7 kg/m², a 20% chorych leczonych miało BMI ≥ 35 kg/m², świadczące o otyłości.

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

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





Kryterium	Wnioskowane wskazanie refundacyjne	EMPA-REG OUTCOME
Ogólne	Wiek ≥ 18 lat	+
Jednostka chorobowa	Rozpoznanie cukrzycy typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1.) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2.) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3.) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu; otyłość.	Wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zdefiniowano poprzez wcześniejsze wystąpienie u pacjenta określonych incydentów sercowo-naczyniowych - zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej, choroby niedokrwiennej serca potwierdzonej w koronarografii lub testami wysiłkowymi, udaru mózgu lub choroby zastawowej tętnic obwodowych, czyli z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Na podstawie charakterystyk wyjściowych można stwierdzić, że większość pacjentów spełniała wszystkie kryteria wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego stwierdzono u 98,9%-99,5% włączonych. Ponadto u badanych osób występowały mikronaczyniowe powikłania

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Kryterium	Wnioskowane wskazanie refundacyjne	EMPA-REG OUTCOME
		<p>cukrzycy, w postaci retinopatii (ok. 20%) i nefropatii cukrzycowej (ok. 20%). Niewydolność serca dotyczyła ok. 10% chorych. Włączonych do próby pacjentów charakteryzował: średni wiek wynosił 63,0-63,3 lat; średnie stężenie lipidów TC wyniosło 161,9-163,7 mg/dl, stężenie lipidów LDL-C 84,9-86,3 mg/dl; lipidów HDL-C 44,0-44,7 mg/dl a lipidów TG 168,4-170,7 mg/dl; wartości średnie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi wynosiły odpowiednio 134,9-135,8 mmHg i 76,6-76,8 mmHg w grupach EMPA-10 i STD+PBO, a pacjenci z wartościami ≥ 140 mmHg skurczowego ciśnienia krwi i ≥ 90 mmHg rozkurczowego ciśnienia krwi definiującymi nadciśnienie tętnicze stanowili 38,7%; 59% pacjentów stanowili byli/obecni palacze; średnie BMI mieściło się w zakresie 30,6-30,7 kg/m², a 20% chorych leczonych miało BMI ≥ 35 kg/m².</p>
Aktywność choroby i wcześniejsze leczenie	Co najmniej jedenem lekiem hipoglikemizującym, z HbA _{1c} $\geq 7\%$	<p style="text-align: center;">+</p> <p>Do badania włączano pacjentów wcześniej leczonych farmakologicznie, u których dotychczasowe postępowanie farmakologiczne obejmowało dowolne leki hipoglikemizujące, jak również chorych nieleczonych farmakologicznie (<i>drug-naive</i>), u których dotychczas stosowano wyłącznie dietę i ćwiczenia fizyczne. Włączenie pacjenta do badania było możliwe, jeżeli tak określone dotychczasowe postępowanie nie zapewniało właściwej kontroli glikemii, przy czym wymagano, aby u chorych leczonych farmakologicznie zawartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) zawierała się w zakresie od 7,0 do 10,0%, a u chorych dotychczas nieleczonych – od 7,0 do 9,0%.</p> <p>Na podstawie charakterystyk wyjściowych można stwierdzić, że pacjenci stosujący uprzednie leczenie hipoglikemizujące stanowili łącznie 98,2% wszystkich włączonych do badania. W momencie włączenia do badania monoterapię lekiem hipoglikemizującym otrzymywało ok. 30% pacjentów. Do najczęściej stosowanych leków należały: metformina (74%), pochodne sulfonilomocznika (43% grupy EMPA, 42,5% grupy STD+PBO) i insulina (48% grupy EMPA, 49% grupy STD+PBO). Insulinę w monoterapii stosowało około 13% chorych, monoterapię metforminą ok. 11% pacjentów a monoterapię pochodną sulfonilomocznika ok 4,7% pacjentów.</p> <p>Średnie wartości HbA_{1c} wśród pacjentów włączonych do badania mieściły się w zakresie 8,07%-8,08%. Pacjenci z wartościami HbA_{1c} w zakresie 7,0%-8,0% stanowili 43,6% i 44,1% włączonych do grup EMPA i STD+PBO włączonych do badania. Dla tak wyróżnionej podgrupy dostępne były wyniki oceny ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz złożonego punktu końcowego hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ponadto autorzy raportowali również wyniki w podgrupie pacjentów ogólnie z HbA_{1c} $< 8,5\%$, która to podgrupa również odzwierciedlała w dużym stopniu docelową podgrupę chorych</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Kryterium	Wnioskowane wskazanie refundacyjne	EMPA-REG OUTCOME
		– w ramach tej podgrupy raportowano wynik dla I-rzędowego oraz podstawowego II-rzędowego punktu końcowego.
	kryteria w pełni zgodne z wnioskowanym wskazaniem	
	kryteria częściowo zgodne z wnioskowanym wskazaniem	
		kryteria niezgodne z wnioskowanym wskazaniem

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

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

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

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

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

- (1) postępowanie standardowe, prowadzone według lokalnych wytycznych (odpowiednio do regionu, w którym znajduje się dany ośrodek):
 - a) leczenie podstawowe (*background therapy*) – ustabilizowane postępowanie, któremu pacjent był poddawany przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania (farmakologiczne bądź wyłącznie dieta i ćwiczenia – zgodnie z lokalnymi wytycznymi), powinno być kontynuowane w sposób niezmienny przez pierwsze 12 tygodni badania, od momentu randomizacji (o ile nie zaszła potrzeba wdrożenia leczenia ratunkowego);
 - b) ewentualna modyfikacja leczenia hipoglikemizującego, jeżeli było to konieczne w celu uzyskania kontroli glikemii na poziomie właściwym dla danego pacjenta, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego, po upływie co najmniej 12 tygodni od randomizacji – zwiększenie

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

dawk dotychczas stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku lub całkowita zmiana leczenia;

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

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

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

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

pacjentów. Wyjściowo porównywane grupy były właściwie zrównoważone pod względem częstości stosowania poszczególnych klas leków hipoglikemizujących, hipotensyjnych, hipolipemizujących i przeciwzakrzepowych.

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

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

Etap badania	Zasady wdrażania leczenia ratunkowego (<i>rescue therapy</i>)
Ogółem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podstawowe leczenie hipoglikemizujące powinno być kontynuowane w niezmienny sposób (o ile to możliwe) przez pierwsze 12 tygodni od randomizacji, ale dozwolone było zainicjowanie leczenia ratunkowego. ▪ Po upływie 12 tygodni zmiana leczenia, podejmowana w celu uzyskania pożądanej kontroli glikemii była dozwolona, według uznania lekarza prowadzącego, tak, aby leczenie było prowadzone według najlepszych standardów określonych w wytycznych właściwych dla danego ośrodka.
Pierwsze 12 tygodni leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W trakcie pierwszych 12 tygodni po randomizacji, leczenie ratunkowe z powodu hiperglikemii mogło zostać zainicjowane, jeżeli stężenie glukozy na czczo (po całonocnym okresie niespożywania pokarmów) u danego pacjenta przekroczyło poziom 240 mg/dl (13,3 mmol/l)*, w dwukrotnym pomiarze, przy czym co najmniej jeden pomiar powinien zostać wykonany w ośrodku prowadzącym badanie po całonocnym okresie niespożywania pokarmów oraz w innym dniu, niż wykonano pomiar pierwszy. ▪ Rozpoczęcie, wybór i dawkowanie leków ratunkowych należy do decyzji lekarza prowadzącego (badacza), przy czym: <ul style="list-style-type: none"> • leczenie ratunkowe może uwzględniać zwiększenie dawki leku stosowanego w ramach leczenia podstawowego, • jeżeli leczenie podstawowe obejmuje insulinę, za leczenie ratunkowe uznawana jest zmiana dawki insuliny o >10% całkowitej przepisanej dziennej dawki, • stosowanie w leczeniu ratunkowym innych leków z grupy inhibitorów SGLT-2 nie było dozwolone**. ▪ Wszystkie leki ratunkowe powinny być stosowane zgodnie z zatwierdzonymi w danym regionie zaleceniami (ulotką), z uwzględnieniem potencjalnych przeciwwskazań. ▪ W przypadku wystąpienia objawowej lub ciężkiej hipoglikemii, można zainicjować właściwą modyfikację leczenia hipoglikemizującego, np. w postaci zmniejszenia dawki, przerwania stosowania leczenia ratunkowego lub leczenia podstawowego, przy czym zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia ratunkowego powinno zostać rozważone w pierwszej kolejności (przed przerwaniem leczenia podstawowego).
Po upływie 12 tygodni. leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Po upływie 12 tygodni badacze mogli intensyfikować leczenie hipoglikemizujące, w celu uzyskania poziomu opieki zgodnej z najlepszym standardem, określonym wytycznymi właściwymi dla danego ośrodka, na podstawie stężenia glikemii na czczo (FPG) i HbA_{1c}. †

* Francja: >200 mg/dl (>11,1 mmol/l);

** Japonia: także pioglitazonu;

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

5.4 Skuteczność kliniczna

Punkty końcowe

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

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
Zgony i hospitalizacje	
Zgon (<i>death from any cause</i>)	<p>Zgon bez względu na przyczynę. Za przyczynę zgonu uznawano stan (chorobę), który spowodował zgon, a nie bezpośrednią przyczynę zgonu. Wszystkie informacje dostępne na temat zgonu były analizowane przez członków komisji CEC (<i>Clinical Events Committee</i>), którzy następnie orzekali o przyczynie zgonu, bazując również na własnym doświadczeniu klinicznym. W protokole wyróżniono zgony sercowo-naczyniowe (<i>CV death</i>) oraz zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (<i>non-CV death</i>).</p> <p>Za przyczynę zgonu uznawano stan (chorobę), który spowodował zgon, a nie bezpośrednią przyczynę zgonu. Wszystkie informacje dostępne na temat zgonu były analizowane przez członków CEC, którzy następnie orzekali o przyczynie zgonu, bazując również na własnym doświadczeniu klinicznym. Wszystkie zgony, które nie zostały przypisane do poszczególnych kategorii zgonów sercowo-naczyniowych ani do kategorii zgonów z innych przyczyn, niż sercowo-naczyniowe, uznawano za zgony sercowo-naczyniowe.</p> <p>W przypadku każdego zmarłego pacjenta dostarczano, o ile było to możliwe, akt zgonu lub skrócony akt zgonu, zawierający datę i informację o okolicznościach śmierci. Jednak jeżeli akt zgonu był jedyną informacją, poza profilem pacjenta w bazie badania klinicznego, CEC mógł zdecydować o niewykorzystywaniu informacji o przyczynie zgonu z aktu zgonu, jeżeli inna etiologia śmierci była bardziej prawdopodobna.</p> <p>W orzekaniu o przyczynie zgonu posługiwano się następującymi definicjami:</p> <p><u>Nagły zgon sercowy</u> – niespodziewany zgon pacjenta uprzednio w stanie stabilnym, z uwzględnieniem następujących zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • natychmiastowy zgon w obecności świadków, niepoprzedzony nowymi objawami lub pogorszeniem; • zgon w obecności świadków w ciągu godziny od wystąpienia nowych objawów lub pogorszenia objawów sercowych; • zgon w obecności świadków przypisany zidentyfikowanej niemierności serca; • osoby, u których nie powiodła się resuscytacja po zatrzymaniu akcji serca lub osoby, u których przywrócono krążenie ale zmarły w okresie 24 godzin, przy braku identyfikacji niekardiologicznej przyczyny zgonu; • zgon, do którego doszło bez świadków i nie określono innej przyczyny, niezwiązanej z układem sercowo-naczyniowym. <p><u>Nagły zgon spowodowany świeżym zawałem serca (zawał serca typu 3)</u>- nagła śmierć, która wystąpiła do 14 dni po udokumentowanym świeżym zawałem serca (weryfikacja na podstawie kryteriów diagnostycznych świeżego zawału serca lub wyników autopsji wykazujących świeży zawał serca lub świeży zakrzep w tętnicy wieńcowej), przy braku definitywnych dowodów wystąpienia innej przyczyny zgonu. Jeżeli zgon poprzedził możliwość biochemicznego potwierdzenia martwicy mięśnia sercowego, orzeczenie o przyczynie zgonu powinno być oparte o obraz kliniczny lub dokumentację elektrokardiograficzną.</p> <p><u>Zgon w wyniku niewydolności serca lub wstrząsu kardiogenego</u> – śmierć, której towarzyszyły kliniczne objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe pogorszenia zastoinowej niewydolności serca, przy braku dowodów innej przyczyny zgonu. Nowe objawy lub objawy pogorszenia zastoinowej niewydolności serca obejmowały którykolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nowe lub narastające objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe niewydolności serca wymagające rozpoczęcia lub intensyfikacji leczenia niewydolności serca lub obecne u chorego już poddawanego maksymalnie intensywnej terapii niewydolności serca; • przedmiotowe i/lub podmiotowe objawy niewydolności serca wymagające stosowania ciągłej terapii dożylną lub podawania tlenu; • pacjent leżący, głównie z powodu objawów niewydolności serca; • obrzęk płuc wystarczający do przyspieszenia oddechu (<i>tachypnoe</i>) i dolegliwości niewystępujących w przebiegu świeżego zawału serca ani w następstwie niemierności serca występującej przy braku pogorszenia niewydolności serca;
Zgon sercowo-naczyniowy (<i>Cardiovascular death, CV death</i>)	

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
	<ul style="list-style-type: none"> wstrząs kardiogeny nie towarzyszący świeżemu zawałowi serca ani niemierności serca występującej przy braku pogorszenia niewydolności serca (szczegółową definicję wstrząsu kardiogenego podano w publikacji <i>Zinman 2015- Supplementary Appendix</i>, s. 21-22). <p><u>Zgon z w wyniku udaru mózgu, zdarzenia mózgowo-naczyniowego</u> – zgon, który wystąpił do 30 dni po udarze, spowodowany udarem lub powikłaniem udaru.</p> <p><u>Zgon w wyniku innej przyczyny sercowo-naczyniowej</u> – zgon, który nastąpił w wyniku w pełni udokumentowanej przyczyny sercowo-naczyniowej, innej niż ujętej w w/w kategoriach, np. dysrytmii, zatorowości płucnej lub interwencji sercowo-naczyniowej. Także zgon spowodowany zawałem serca, który był bezpośrednim następstwem badania/procedury/operacji sercowo-naczyniowej.</p>
Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową (<i>non-CV death</i>)	Każdy zgon, który nie został sklasyfikowany jako zgon sercowy lub zgon naczyniowy. Komisja CEC wskazywała najbardziej prawdopodobną przyczynę zgonu. Przykładowe przyczyny zgonów tej kategorii: płucne, nerkowe, związane z układem trawiennym, zakażenie (w tym posocznica), przyczyna niezakaźna (np. zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej), nowotwór złośliwy, krwotok (inny niż wewnętrzna-szkowy), wypadek lub uraz, samobójstwo, niewydolność narządowa inna niż sercowo-naczyniowa (np. niewydolność wątroby), zabieg chirurgiczny inny niż w obrębie serca lub naczyń krwionośnych.
Hospitalizacja (<i>all-cause hospitalisation</i>)	Hospitalizacja z powodu dowolnego zdarzenia niepożądanego. Punkt końcowy oceniony dodatkowo (nie był predefiniowany w protokole badania).
Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji	Dowolne zdarzenie niepożądane, raportowane zgodnie z terminologią MedDRA v18.0, prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji, na podstawie informacji uchwyconych w ramach prowadzonej przez badaczy oceny ciężkości zdarzeń niepożądanych. Punkt końcowy oceniony dodatkowo (analiza <i>post-hoc</i>).
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	
3P-MACE (3-Point Major Adverse Cardiovascular Event)	<p>Wystąpienie jednego z trzech następujących, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca (niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawału niemego), udar mózgu (niezakończony zgonem). <p>Powyższe zdarzenia zostały zdefiniowane w protokole badania, a o ich wystąpieniu bądź niewystąpieniu orzekła centralna komisja CEC, w sposób zaślepiony, na podstawie dokumentacji pacjenta.</p>
4P-MACE (4-Point Major Adverse Cardiovascular Event)	<p>Wystąpienie jednego z czterech następujących, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca (niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawału niemego), udar mózgu (niezakończony zgonem), hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. <p>Powyższe zdarzenia zostały zdefiniowane w protokole badania, a o ich wystąpieniu bądź niewystąpieniu orzekła centralna komisja CEC, w sposób zaślepiony, na podstawie dokumentacji pacjenta.</p>
Zawał serca (niezakończony zgonem)	Termin „zawał serca” mógł być stosowany przy obecności dowodów martwicy mięśnia sercowego i obrzęzie klinicznym odpowiadającym niedokrwieniu mięśnia sercowego oraz jeżeli spełnione były kryteria definicji samoistnego zawału serca (zawał serca typu 1), zawału serca wtórnego do zwiększonego zapotrzebowania w tlen lub spadku jego podaży (zawał serca typu 2) lub zawału serca związanego z przezskórnymi interwencjami wieńcowymi lub udokumentowaną zakrzepicą w stencie (zawał serca typu 4a/4b). Szczegółowe definicje zawałów serca stosowane w badaniu podano w publikacji <i>Zinman 2015 (Supplementary Appendix)</i> , s. 22-25). Do zawałów serca nie zaliczano zawałów niemych.
Niemy zawał serca	Niemy zawał serca zdefiniowano poprzez wystąpienie określonych cech elektrokardiogramu (protokół badania, załączony do publikacji <i>Zinman 2015</i> , s. 82). Jako wystąpienie zdarzenia odnotowywano wyłącznie nowe przypadki zawału niemego (cechy zawału niemego nieobecne w wyjściowym elektrokardiogramie), u pacjentów, u których nie stwierdzono wystąpienia świeżego zawału serca, hospitalizacji z

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	<p>powodu niestabilnej dławicy piersiowej, procedury angioplastyki naczyń wieńcowych ani zakrzepicy w stencie pomiędzy randomizacją a dniem wykonania pomiaru EKG. Ocena tego punktu końcowego nie była możliwa do przeprowadzenia u pacjentów, u których niemy zawał serca stwierdzono w wyjściowym elektrokardiogramie, chorych z określonymi zaburzeniami układu bodźcowo-przewodzącego, pacjentów u których nie dokonano pomiaru EKG poza pomiarem wyjściowym lub u których pomiaru dokonano jedynie po wystąpieniu świeżego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych lub zakrzepicy stentu.</p> <p>Wystąpienie niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji można było stwierdzić pod warunkiem spełnienia każdego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak podwyższenia biochemicznych wskaźników zawału serca, zgodnie z konwencjonalnie stosowanymi badaniami lub badaniami o porównywalnej czułości diagnostycznej; • obraz kliniczny- objawy sercowe trwające ≥ 10 minut i uznane w końcowym rozpoznaniu za objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, przy obecności jednego z następujących: dolegliwości występujące w spoczynku (rest angina), nowy przypadek (< 2 mies.) ciężkiej dławicy piersiowej, nasilająca się dławica piersiowa; • konieczność odbycia nieplanowej wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej lub przyjęcia całonocnego; • niedokrwienie mięśnia sercowego udokumentowane wynikiem badania elektrokardiograficznego, obrazowania serca lub badania angiograficznego (szczegółowe kryteria- <i>Zinman 2015 - Supplementary Appendix</i>, s. 26). <p>Data tego zdarzenia odpowiada dacie hospitalizacji, z uwzględnieniem całonocnego pozostawiania pacjenta w szpitalnym oddziale ratunkowym lub oddziale diagnostyki bólu w klatce piersiowej.</p>
Angioplastyka naczyń wieńcowych	<p>Pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG; ang. Coronary Artery Bypass Grafting) lub przeszskórna interwencja wieńcowa (PCI; ang. Percutaneous Coronary Intervention), np. angioplastyka lub stentowanie tętnic wieńcowych (szczegółowe definicje zdarzeń odnotowywanych jako CABG i PCI podano w publikacji <i>Zinman 2015 – Supplementary Appendix</i>, s. 30). W przypadkach, w których następstwem procedury był zawał serca (typ 4a, 4b lub 5) zdarzenie uznawano za zawał serca.</p>
Udar mózgu	<p>Nagle wystąpienie nowego, przetrwałego ubytku neurologicznego, przypisanego zatorowi naczyń mózgowych lub krwotokowi mózgowemu, przy braku przyczyny innej niż naczyniowa. Wyniki badań neuroobrazowych mogły posłużyć jako wsparcie diagnozy klinicznej oraz ustaleniu, czy można wskazać ogniskowe uszkodzenie odpowiadające ostremu udarowi.</p> <p>Udary klasyfikowano jako niedokrwienne, krwotoczne lub o nieustalonej etiologii. Bardziej szczegółowo kryteria rozpoznania udaru mózgu oraz stosowaną w badaniu klasyfikacja udarów opisano w publikacji (<i>Zinman 2015 – Supplementary Appendix</i>, s. 30-33).</p>
Przemijający napad niedokrwienny	<p>Przemijający epizod dysfunkcji neurologicznej spowodowany ogniskowym niedokrwieniem mózgu, rdzenia kręgowego lub epizod niedokrwienia siatkówki, bez ostrego udaru mózgu.</p>

Wyniki związane z niewydolnością serca

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	<p>Wystąpienie niewydolności serca wymagającej hospitalizacji można było stwierdzić pod warunkiem spełnienia każdego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konieczność hospitalizacji zdefiniowana jako przyjęcie do szpitala lub c najmniej 12-godzinny pobyt w szpitalnym oddziale ratunkowym; • kliniczna manifestacja niewydolności serca (nowe wystąpienie lub pogorszenie), obejmująca co najmniej jeden z następujących: duszność, <i>orthopnoë</i>, napadowa duszność nocna, obrzęk, przypadkowe trzeszczenia, rozdęcie żył szyjnych, obecność trzeciego tonu lub rytmu cwałowego, radiologiczne dowody pogorszenia niewydolności serca; • zastosowanie dodatkowej lub intensyfikacja dotychczas stosowanej terapii – co najmniej jedno z następujących: rozpoczęcie leczenia doustnym lub dożylnym, lekiem działającym inotropowo lub obkurczającym naczynia; zwiększenie dawki doustnego lub dożylnego leku moczopędnego; rozpoczęcie mechanicznego wspomaganie krążenia lub interwencja chirurgiczna (mechaniczne
---	--

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
	<p>wspomaganie krążenia, przeszczepienie serca, stymulacja komorowa w celu poprawy czynności serca) lub zastosowanie ultrafiltracji, hemofiltracji lub dializ ukierunkowanych na leczenie niewydolności serca.</p> <p>Zmiany wartości wskaźników biochemicznych (np. peptydu natriuretycznego typu B) spójne z rozpoznaniem zastoinowej niewydolności serca mogły stanowić wsparcie dla diagnozy.</p> <p>Data tego zdarzenia odpowiada dacie hospitalizacji, z uwzględnieniem całonocnego pozostawiania pacjenta w szpitalnym oddziale ratunkowym lub oddziale diagnostyki bólu w klatce piersiowej.</p>
Niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	<p>Zdarzenia identyfikowano na podstawie standardowego zapytania MedDRA SMQ (<i>narrow standardized MedDRA query</i>) „cardiac failure”, odwołującego się do następujących haseł: „acute pulmonary oedema”; „cardiac failure”; „cardiac failure, acute”; „cardiac failure, chronic”; „cardiac failure, congestive”; „cardiogenic shock”; „cardiopulmonary failure”; „left ventricular failure”; „pulmonary oedema”; „right ventricular failure”.</p> <p>Punkt końcowy nie podlegał ocenie komisji CEC.</p>
Ciężka (<i>serious</i>) niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	<p>Zdarzenia identyfikowano na podstawie standardowego zapytania MedDRA SMQ (<i>narrow standardized MedDRA query</i>) „cardiac failure”, odwołującego się do następujących haseł: „acute pulmonary oedema”; „cardiac failure”; „cardiac failure, acute”; „cardiac failure, chronic”; „cardiac failure, congestive”; „cardiogenic shock”; „cardiopulmonary failure”; „left ventricular failure”; „pulmonary oedema”; „right ventricular failure”.</p> <p>Stopień ciężkości był oceniany przez badacza raportującego dane zdarzenie.</p> <p>Punkt końcowy nie podlegał ocenie komisji CEC.</p>
Zdarzenia mikronaczyniowe	
Zdarzenie mikronaczyniowe – złożony punkt końcowy	<p>Pierwsze wystąpienie jednego z następujących zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii, krwotok do ciała szklanego, ślepotą związaną z cukrzycą, nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii.
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	<p>Wystąpienie jednego z następujących zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie wcześniej nieobecnej makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² (MDRD), rozpoczęcie terapii nerkozastępczej, zgon z powodu choroby nerek lub zgon sercowo-naczyniowy.
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	<p>Wystąpienie jednego z następujących zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie wcześniej nieobecnej makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² (MDRD), rozpoczęcie terapii nerkozastępczej, zgon z powodu choroby nerek.
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m ² , rozpoczęcie terapii nerkozastępczej lub zgon z powodu choroby nerek	<p>Wystąpienie jednego z następujących zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², rozpoczęcie terapii nerkozastępczej, zgon z powodu choroby nerek.
Progresja do makroalbuminurii	<p>Wartość wskaźnika albumina/kreatynina >300 mg/g.</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, wyjściowej przy eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m ²	Podwojenie stężenia kreatyniny (tj. wzrost stężenia kreatyniny do co najmniej dwukrotności wartości wyjściowej) oceniano względem wyjściowego stężenia kreatyniny w osoczu, tj. ostatniego oznaczenia poprzedzającego pierwsze przyjęcie leku w badaniu i jednocześnie wymagane było stwierdzenie wartości eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m ² (MDRD) w tej samej próbce.
Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej	Konieczność rozpoczęcia ciągłej terapii nerkozastępczej. Definicja ciągłej terapii nerkozastępczej została zawarta w PDMAP; brak dalszych szczegółów w opublikowanym protokole.
Wystąpienie albuminurii	Wartość wskaźnika albumina/kreatynina ≥ 30 mg/g. Punkt końcowy oceniany wyłącznie u chorych z wyjściowo prawidłowym stężeniem albumin.
Zgon z powodu choroby nerek	Stwierdzenie wystąpienia zgonu z powodu choroby nerek wymagało spełnienia każdego z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> eGFR < 10 w każdym pomiarze lub wystąpienie ostrej niewydolności nerek (wg szerokiego zapytania SMQ, z uwzględnieniem zespołu nerczycowego), uznane przez badania za przyczynę zgonu spełnienie jednego z dwóch poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> pacjent nie był dializowany w momencie randomizacji, był dializowany ale ostatnia dializa została wykonana ponad 14 dni przed zgonem; nie stwierdzono sercowo-naczyniowej przyczyny zgonu.
Rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii	Rozpoczęcie zabiegów fotokoagulacji siatkówki oka. Definicja fotokoagulacji siatkówki została zawarta w PDMAP; brak dalszych szczegółów w opublikowanym protokole.
Krwotok do ciała szklanego	Definicja krwotoku do ciała szklanego została zawarta w PDMAP; brak dalszych szczegółów w opublikowanym protokole.
Ślepota związana z cukrzycą	Za ślepotę związaną z cukrzycą uznawano każdy zgłoszony przypadek wystąpienia ślepoty. Szczegółowa definicja została zawarta w PDMAP; brak dalszych szczegółów w opublikowanym protokole.
Kontrola glikemii	
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej	<u>Dodanie leku hipoglikemizującego</u> – dodanie nowego leku hipoglikemizującego stosowanego przez co najmniej 7 dni lub do momentu przerwania leczenia w badaniu. <u>Intensyfikacja terapii hipoglikemizującej</u> - zwiększenie dawki dotychczas stosowanego leku powyżej poziomu dawki wyjściowej (w przypadku insuliny – wzrost całkowitej przepisanej dawki dziennej o $>10\%$ u pacjentów stosujących ≥ 40 jednostek dziennie lub o >4 jednostki dziennie u pacjentów leczonych w dawce < 40 jednostek dziennie) przez co najmniej 7 dni lub do momentu przerwania leczenia w badaniu.
Zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA _{1c})	Próbki krwi do oceny zawartości HbA _{1c} pobierano podczas wizyt kontrolnych, zgodnie z harmonogramem wizyt określonych w protokole badania. Krew pobierano w godzinach porannych, przed śniadaniem i przyjęciem badanych leków. Analizę próbek przeprowadzano w laboratorium centralnym.
Zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (FPG)	Próbki krwi do oceny stężenia FPG pobierano po całonocnym niespożywaniu posiłków, przed śniadaniem i przyjęciem badanych leków. Analizę próbek przeprowadzano w laboratorium centralnym.
Kontrola masy ciała	
Zmiana wagi ciała	Pomiary przeprowadzano podczas wizyt kontrolnych, zgodnie z harmonogramem wizyt określonych w protokole badania. Pomiarów dokonywano u pacjenta na czczo, po opróżnieniu pęcherza moczowego, bez obuwia i odzieży wierzchniej, bez ciężkich przedmiotów w kieszeniach, zawsze według tej samej skali pomiarowej dla danego pacjenta.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
Inne mierniki otyłości i otłuszczenia ciała	<p>Obwód talii (ang. <i>waist circumference</i>; WC)- pomiary przeprowadzono podczas wizyt kontrolnych, zgodnie z harmonogramem wizyt określonych w protokole badania. Pomiaru dokonywano przy odsłoniętym brzuchu chorego, po wydechu, bez obuwia, w pozycji stojącej, ze złączonymi stopami i luźno opuszczonymi ramionami, przy pomocy taśmy pomiarowej wykonanej z nierozciągliwego materiału. Obwód talii określano w punkcie środkowym pomiędzy najniższym żebrzem a grzebieniem kości biodrowej.</p> <p>Wskaźnik otyłości centralnej (ang. <i>index of central obesity</i>; ICO) – obliczano jako stosunek WC do wzrostu.</p> <p>Odsetkowy wskaźnik zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie (ang. <i>estimated total body fat</i>; TBF) – obliczano ze wzoru YMCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> dla mężczyzn: $100 \times (-98,42 + [4,15 \times WC] - [0,082 \times waga])/waga$ dla kobiet: $100 \times (-76,76 + [4,15 \times WC] - [0,082 \times waga])/waga$
Kontrola ciśnienia tętniczego krwi	
Dodanie leku hipotensyjnego	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie badania rozpoczęto stosowanie nowego leku hipotensyjnego (nie stosowanego wyjściowo u danego pacjenta).
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi, zmiana rytmu serca	Pomiar podczas wizyt kontrolnych, zgodnie z harmonogramem wizyt określonych w protokole badania. Pomiaru dokonywano u pacjenta pozostającego w spoczynku przez co najmniej 2 minuty, w pozycji siedzącej. Pomiaru ciśnienia krwi każdorazowo dokonywano trzykrotnie, a do formularza wyników wpisywano średnią wartość z trzech pomiarów.
Kontrola stężenia lipidów	
Dodanie leku hipolipemizującego	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie badania rozpoczęto stosowanie nowego leku hipolipemizującego (nie stosowanego wyjściowo u danego pacjenta).
Zmiana stężenia - LDL i HDL	Stężenia lipidów podlegały okresowemu oznaczaniu w ramach monitorowania bezpieczeństwa terapii cholesterolu we krwi (<i>safety laboratory parameters</i>). Próbkę do analizy pobierano po nocy, w czasie której pacjent nie przyjmował pokarmów i płynów przez co najmniej 10 godzin, na czczo, przed przyjęciem leków stosowanych w badaniu. Analizę próbek wykonywało laboratorium centralne.
Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej	
Dodanie leku przeciwzakrzepowego	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie badania rozpoczęto stosowanie nowego leku przeciwzakrzepowego (nie stosowanego wyjściowo u danego pacjenta).
Utrzymanie czynności nerek	
Zmiana wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR)	Zmianę czynności nerek w czasie analizowano na podstawie zmian wartości eGFR (CKD-EPI), względem poziomu wyjściowego oraz w podziale na 3 okresy: (1) od pomiaru wyjściowego do 4. tygodnia badania; (2) od 4. do ostatniego tygodnia leczenia; (3) od ostatniego dnia leczenia do ukończenia obserwacji w badaniu (faza bez przyjmowania badanego leku).
Zmiana stężenia kwasu moczowego	Stężenie kwasu moczowego podlegało okresowemu oznaczaniu w ramach monitorowania bezpieczeństwa terapii (<i>safety laboratory parameters</i>). Próbkę do analizy pobierano po nocy, w czasie której pacjent nie przyjmował pokarmów i płynów przez co najmniej 10 godzin, na czczo, przed przyjęciem leków stosowanych w badaniu. Analizę próbek wykonywało laboratorium centralne.

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

Główną (*primary*) analizą w badaniu była analiza różnic pomiędzy łączną grupą chorych leczoną empagliflozyną (EMPA) a grupą kontrolną (STD+PBO) w populacji mITT – analiza ta objęła większość punktów

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

końcowych ocenianych w badaniu. W predefiniowanej protokołem subpopulacji chorych wyróżnionych względem wcześniejszego leczenia insuliną oceniono częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego 3P-MACE, zgonu sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego oraz nowego rozpoznania lub pogorszenia nefropatii. Analizy dodatkowe z podziałem na grupy leczone empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg przeprowadzono dla większości wyników sercowo-naczyniowych oraz związanych z niewydolnością serca, a także dla ogółu zgonów i hospitalizacji – z uwagi na zakres wniosku refundacyjnego, w niniejszej analizie przedstawiono dodatkowo wyniki oceny dawki 10 mg, natomiast wyniki dla dawki 25 mg nie były prezentowane. Dodatkowo, wyróżniano również wyniki w podgrupach specjalnego zainteresowania – zbliżonych do populacji, o którą poszerzy się zakres refundacji, a więc podgrup wyróżnionych ze względu na leczenie towarzyszące (w szczególności, chorzy otrzymujący przynajmniej 1 leczenie hipoglikemizujące) czy wyjściową zawartość HbA1c (w szczególności podgrupa z wyjściową zawartością HbA1c <8%, obecnie nie kwalifikująca się do refundacji – ogólnie, autorzy badania raportowali wyniki wśród chorych z niższą HbA1c w ramach podgrup <7%, 7%-8% oraz <8,5%). Szczegółowe zestawienie punktów końcowych ocenianych w populacji mITT, w subpopulacji specjalnego zainteresowania oraz w podgrupie otrzymującej dawkę 10 mg przedstawia tabela poniżej. W zestawieniu wskazano także źródło (publikacja, doniesienie konferencyjne [REDACTED]), z którego zaczerpnięto dane do analizy własnej.

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

Punkt końcowy	EMPA vs STD+PBO populacja mITT	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na leczenie towarzyszące	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na HbA1c	EMPA-10 Vs STD+PBO	Źródła
Zgony i hospitalizacje					
Zgon (śmiertelność całkowita)	+	+	-	+	Zinman 2015, Inzucchi 2020, Jurišić-Eržen 2016\$, CTR McGuire 2020
Zgon sercowo-naczyniowy	+	+†	+	+	Zinman 2015, Zinman 2017, Inzucchi 2018, Inzucchi 2020, CTR McGuire 2020, Inzucchi 2018, Inzucchi 2024

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA vs STD+PBO populacja mITT	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na leczenie towarzyszące	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na HbA1c	EMPA-10 vs STD+PBO	Źródła
Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową	+	-	-	-	<i>Fitchett 2016a</i> [§]
Hospitalizacja (bez względu na przyczynę) [†]	+	-	-	+	<i>Fitchett 2016, Fitchett 2018</i>
Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji [†]	+	-	-	-	<i>Fitchett 2018</i>
Zdarzenia sercowo-naczyniowe					
I-rzędowy punkt końcowy: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	+	+	+	+	<i>Zinman 2015, McGuire 2020, CTR</i>
Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	+	+	+	+	<i>Zinman 2015, McGuire 2020, CTR</i>
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	+	+	-	+	<i>Zinman 2015, McGuire 2020, CTR</i>
Zawał serca niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawałów niemych	+	-	-	+	<i>Zinman 2015</i>
Niemy zawał serca	+	-	-	+	<i>Zinman 2015</i>
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	+	-	-	+	<i>Zinman 2015, McGuire 2020</i>
Angioplastyka naczyń wieńcowych	+	-	-	+	<i>Zinman 2015, McGuire 2020</i>
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	+	+	-	+	<i>Zinman 2015, Zinman 2017, McGuire 2020, CTR</i>
Udar mózgu niezakończony zgonem	+	-	-	+	<i>Zinman 2015, Zinman 2017</i>

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA vs STD+PBO populacja mITT	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na leczenie towarzyszące	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na HbA1c	EMPA-10 vs STD+PBO	Źródła
Przemijający napad niedokrwieny	+	-	-	+	Zinman 2015, Zinman 2017, McGuire 2020
Wyniki związane z niewydolnością serca					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	+	+	-	+	Zinman 2015, Fitchett 2016, CTR
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	+	-	+	+	Fitchett 2016, Inzucchi 2018
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	+	+	+	+	Zinman 2015, Fitchett 2016, Inzucchi 2018, Jurišić-Eržen 2016\$, CTR
Niewydolność serca	+	-	-	+	Fitchett 2016
Ciężka niewydolność serca	+	-	-	+	Fitchett 2016
Rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych	+†	-	-	-	Fitchett 2016
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych	+†	-	-	-	Fitchett 2016
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy lub rozpoczęcie stosowania diuretyków pętlowych	+†	-	-	-	Fitchett 2016
Zdarzenia mikronaczyniowe					
Zdarzenie mikronaczyniowe (MV) – złożony punkt końcowy	+	-	-	-	Wanner 2016
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	+	-	-	+	Wanner 2016
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	+	+	+	+	Cooper 2019, Wanner 2016, CTR
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45	+†	-	-	-	Wanner 2016

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA vs STD+PBO populacja mITT	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na leczenie towarzyszące	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na HbA1c	EMPA-10 vs STD+PBO	Źródła
ml/min/1,73 m ² , rozpoczęcie terapii nerkozastępczej lub zgon z powodu choroby nerek					
Progresja do makroalbuminurii	+	-	-	-	Wanner 2016
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m ²	+	-	-	-	Wanner 2016
Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej	+	-	-	-	Wanner 2016
Wystąpienie albuminurii	+	-	-	-	Wanner 2016
Zgon z powodu choroby nerek	+	-	-	-	Wanner 2016
Rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii	+	-	-	-	Wanner 2016
Krwotok do ciała szklanego	+	-	-	-	Wanner 2016
Ślepotą związaną z cukrzycą	+	-	-	-	Wanner 2016
Kontrola glikemii					
Dodanie leku hipoglikemizującego (w pełnym okresie obserwacji)	+	-	-	-	Zinman 2015
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej (w fazie leczenia)	+	-	-	+	Schernthaler 2016 [§] , Schernthaler 2016a [§] , Vaduganathan 2021
Zmiana zawartości HbA1C	+**	-	-	+	Jurišić-Eržen 2016 [§] , Jurišić-Eržen 2016a [§] , Zinman 2015, Schernthaler 2016 [§] , Schernthaler 2016a [§]
Zmiana stężenia FPG	-	-	-	+	Schernthaler 2016 [§] , Schernthaler 2016a [§]
Kontrola masy ciała					
Zmiana masy ciała	-	-	-	+	Zinman 2015, Jurišić-Eržen 2016 [§] , Jurišić-Eržen 2016a [§] , Schernthaler

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA vs STD+PBO <u>populacja mITT</u>	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na leczenie towarzyszące	EMPA vs STD+PBO Podgrupy ze względu na HbA1c	EMPA-10 vs STD+PBO	Źródła
					2016 [§] , Schernthaner 2016a [§] , Neeland 2016 ^b
Inne mierniki otyłości i otłuszczenia ciała	-	-	-	+	Zinman 2015, Neeland 2016 [§]
Kontrola ciśnienia tętniczego krwi					
Dodanie leku hipotensyjnego	+	-	-	-	Zinman 2015
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi	-	-	-	+*	Zinman 2015, CTR
Zmiana częstości rytmu serca	-	-	-	+*	Zinman 2015, CTR
Kontrola stężenia lipidów					
Dodanie leku hipolipemizującego	+	-	-	-	Zinman 2015
Zmiana stężenia cholesterolu we krwi	-	-	-	+*	Zinman 2015, CTR
Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej					
Dodanie leku przeciwzakrzepowego	+	-	-	-	Zinman 2015
Utrzymanie czynności nerek					
Zmiana wartości eGFR	-	-	-	+	Wanner 2016
Zmiana stężenia kwasu moczowego, dna moczynowa	-	-	-	+*	Ferreira 2022

* wyniki przedstawione wyłącznie w postaci graficznej (wykres), brak dokładnych danych liczbowych ;

** brak testu istotności statystycznej różnicy międzygrupowej (i brak możliwości jej przeprowadzenia z powodu braku miar rozrzutu);

† analiza dodatkowa, nie zdefiniowana w protokole badania (*post-hoc*);

§ doniesienie konferencyjne.

Czas leczenia i obserwacji

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

W momencie analizy wyników (*Zinman 2015*) mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 roku (w tym mediana czasu leczenia: 2,6 lat); okres leczenia i obserwacji był zbliżony w grupach EMPA i STD+PBO. Badanie *EMPA-REG OUTCOME* zostało, zgodnie z protokołem, ukończone po wystąpieniu liczby zdarzeń wystarczającej do przeprowadzenia analizy statystycznej z wysoką mocą, co oznacza, że okres obserwacji był wystarczający do przeprowadzenia ostatecznej oceny efektywności klinicznej terapii.

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

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

Prezentacja wyników w analizie własnej

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

- EMPA vs STD+PBO
 - wyniki w populacji mITT

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

- analizy w wyodrębnionych podgrupach na podstawie charakterystyk wyjściowych (poza wspomnianymi wcześniej subpopulacjami wyodrębnionymi ze względu na wartość HbA1c oraz leczenie towarzyszące), przeprowadzonej przez autorów badania,
- analizy wrażliwości przeprowadzonej przez autorów badania, uwzględniającej różnie zdefiniowaną populację docelową (w odróżnieniu od mITT, dla której wykonywano główną analizę).

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.4.1 Zgon (śmiertelność całkowita)

W opublikowanej analizie śmiertelności w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* uwzględniano wszystkie zgony, jakie wystąpiły w całym okresie leczenia i obserwacji, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita). Wyniki zostały wyrażone w wartości hazardu względnego (HR) i bezwzględnej różnicy częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (*Rate difference*) w analizie EMPA vs STD+PBO oraz jako HR w analizach z rozbiem na dawki empagliflozyny (EMPA-10 vs STD+PBO). Ponadto wyniki analizy śmiertelności przeprowadzone z wyodrębnieniem subpopulacji pacjentów stosujących wcześniej insulinę, metforminę i pochodne sulfonylomocznika zidentyfikowano w publikacji pełnotekstowej *Inzucchi 2020*, doniesieniach konferencyjnych (abstrakt konferencyjny *Jurišić-Eržen 2016*) [REDACTED]

5.4.1.1 EMPA vs STD+PBO

5.4.1.1.1 Wyniki w populacji mITT

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

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

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

pt-y – liczba osobolat (ang. *patient-year*);

[†] wartość obliczona przez autorów badania, przy założeniu rozkładu wykładniczego;

[‡] różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (n/1000 osobolat), ang. *incidence rate difference*.

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.4.1.1.2 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

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

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

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	2252	155 (6,9)	1135	106 (9,3)	0,72 (0,56; 0,93)
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	2435	114 (4,7)	1198	88 (7,3)	0,64 (0,48; 0,84)
Subpopulacja: pacjenci leczeni metforminą					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	3459	176 (5,1)	1734	115 (6,6)	0,78 (0,61; 0,98)
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni metforminą					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	1288	93 (7,6)	599	79 (13,2)	0,54 (0,40; 0,72)
Subpopulacja: pacjenci leczeni pochodnymi sulfonilomocznika					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	2014	102 (5,1)	992	76 (7,7)	0,66 (0,49; 0,88)
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni pochodnymi sulfonilomocznika					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	2673	167 (6,2)	1341	118 (8,8)	0,70 (0,55; 0,89)

^

Wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów leczonych insuliną były spójne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej (mITT) i potwierdziły, że stosowanie empagliflozyny u chorych na cukrzycę typu 2 i współistniejącą ChUSN pozwala na skuteczne, istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu także w rozpatrywanej subpopulacji; HR = 0,72 (95% CI: 0,56; 0,93). Wielkość korzyści klinicznej ze stosowania empagliflozyny w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu w grupie chorych leczonych wcześniej insuliną jest mniejsza niż w populacji mITT (28% vs 32%), a także niż u chorych uprzednio leczonych insuliną (28% vs 36%). Interakcja pomiędzy stosowanym leczeniem a stosowaniem insuliny nie była istotna statystycznie ($p = 0,5032$).

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wyniki oceny śmiertelności całkowitej przeprowadzone w subpopulacji pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej metforminą były zbliżone i wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego zdarzenia podczas leczenia empagliflozyną w porównaniu z leczeniem standardowym, odpowiednio: HR = 0,78 (95% CI: 0,61; 0,98) i HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,72). Zmniejszenie ryzyka wystąpienia analizowanego zdarzenia w subpopulacji chorych uprzednio nieleczonych metforminą było niższe niż w populacji mITT i subpopulacji chorych nieleczonych tą substancją (46% vs 32% vs 22%). Interakcja pomiędzy stosowanym leczeniem a stosowaniem metforminy nie była istotna statystycznie ($p = 0,06$).

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

5.4.1.2 EMPA-10 vs STD+PBO

5.4.1.2.1 Wyniki w populacji mITT

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

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

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

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

Wyniki analizy śmiertelności całkowitej przeprowadzonej z wyodrębnieniem grupy chorych leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg były spójne z wynikiem głównego porównania, przeprowadzonego dla łącznej grupy leczonyj empagliflozyną. Leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg dziennie związane było

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

z niższą śmiertelnością całkowitą w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie terapii standardowej (5,8% vs 8,3%). W grupie pacjentów przyjmujących empagliflozynę 10 mg uzyskano istotne statystycznie ($p = 0,001$) zmniejszenie ryzyka zgonu o 30% względem terapii standardowej; HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87). Wartość NNT wskazuje, że zastosowanie empagliflozyny zamiast placebo u 41 chorych w okresie około 3 lat pozwala na uniknięcie jednego dodatkowego przypadku zgonu.

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

5.4.1.2.2 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

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

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

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI) [€]
	N	n (%) [€]	N	n (%) [€]	
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	1132	81 (7,2)	1135	106 (9,3)	0,76 (0,57; 1,01) p = 0,0574
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	1213	████████	1198	████████	0,63 (0,45; 0,88) ████████

€ ██████████

Wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej insuliną wskazują na 24% zmniejszenie ryzyka zgonu względem terapii standardowej, jednak odnotowane różnice nie są istotne statystycznie; HR = 0,76 (95% CI: 0,57; 1,01). Wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów nieleczonych insuliną były spójne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej (mITT) i potwierdziły, że stosowanie empagliflozyny 10 mg u chorych na cukrzycę typu 2 i współistniejącą ChUSN pozwala na skuteczne, istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu także w rozpatrywanej subpopulacji; HR = 0,63 (95% CI: 0,45; 0,88).

Wielkość korzyści klinicznej ze stosowania empagliflozyny 10 mg w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu w grupie chorych leczonych wcześniej insuliną jest liczbowo mniejsza niż w populacji mITT (24% vs 30%),

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

a także niż u chorych uprzednio nieleczonych insuliną (24% vs 37%). Interakcja pomiędzy stosowanym leczeniem a stosowaniem insuliny nie była jednak istotna statystycznie ($p = 0,7262$).

5.4.2 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Ocena wpływu empagliflozyny na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych była głównym celem badania *EMPA-REG OUTCOME* i została przeprowadzona dla porównania wyników uzyskanych w łącznej grupie pacjentów leczonych empagliflozyną względem grupy kontrolnej (analiza główna) w populacji mITT, w predefiniowanych subpopulacjach – z uwzględnieniem chorych leczonych insuliną.

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.4.2.1 EMPA vs STD+PBO

5.4.2.1.1 Wyniki w populacji mITT

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

pt-y – liczba osobolat (ang. *patient-year*);

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

‡ różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolata ($n/1000$ osobolat), ang. *incidence rate difference*;

^ wynik testu jednostronnego dla hipotez *non-inferiority* i obustronnego dla hipotez *superiority*;

§ hipotezy testowane hierarchicznie, w kolejności: non-inferiority w I-rzędowym punkcie końcowym (3P-MACE) -> non-inferiority w podstawowym II-rzędowym punkcie końcowym (4P-MACE) -> superiority w I-rzędowym punkcie końcowym (3P-MACE) -> superiority w podstawowym II-rzędowym punkcie końcowym (4P-MACE); każda kolejna hipoteza mogła zostać poddana testowi pod warunkiem uzyskania przyjętego poziomu istotności w teście hipotezy poprzedzającej;

• 95,02% CI;

† częstość występowania niemego zawału serca zbadano w subpopulacji 2378 pacjentów w grupie EPA i 1211 pacjentów w grupie STD+PBO (oceny tego punktu końcowego nie wykonywano u pacjentów, u których niemy zawał serca stwierdzono w wyjściowym elektrokardiogramie, z określonymi zaburzeniami układu bodźcowo-przewodzącego, u których nie dokonano pomiaru EKG poza pomiarem wyjściowym, oraz u których pomiaru dokonano jedynie po wystąpieniu świeżego zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, angioplastyki naczyń wieńcowych lub zakrzepicy stentu);

^{3P} składowa złożonego punktu końcowego 3P-MACE;

^{4P} składowa złożonego punktu końcowego 4P-MACE.

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

Stosowanie empagliflozyny związane było z istotnym statystycznie ($p = 0,04$) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu) o 14% względem terapii standardowej; HR = 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99). Z analizy różnic w zakresie wyników składowych można wnioskować, że do końcowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego 3P-MACE przyczyniła się głównie redukcja ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego (istotna statystycznie, znaczna różnica na korzyść empagliflozyny) oraz, w mniejszym stopniu, zmniejszenie ryzyka zawału niezakończonego zgonem (nieistotna statystycznie różnica na korzyść empagliflozyny), natomiast składowa częstości udarów niezakończonych zgonem wpływała na osłabienie końcowego efektu (nieistotna statystycznie różnica na niekorzyść empagliflozyny). Należy jednak zaznaczyć, że w wyniku dodatkowej analizy danych z badania, wykazano, że na różnicę w częstości występowania udarów mózgu wpłynęły głównie zdarzenia występujące po przyjęciu

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

ostatniej dawki terapii w badaniu: w całej populacji odnotowano 164/4687 vs 69/2333 (EMPA vs PBO) zdarzeń udaru (zarówno zakończonych, jak i nie zakończonych zgonem), HR = 1,18 (95% CI: 0,89; 1,56), natomiast po wykluczeniu zdarzeń odnotowanych > 30 dni od ostatniej dawki leku, oraz wykluczeniu chorych z < 30 dniami ekspozycji na lek (kumulatywnie), częstość zdarzeń udaru odnotowano u 141/4607 vs 66/2308 osób, HR = 1,04 (0,78; 1,40), EMPA vs PBO (dane z prezentacji *Inzucchi 2015*, dostępnej na stronach organizacji EASD). Z uwagi na to, należy uznać, że najprawdopodobniej empagliflozyna nie była przyczyną wzrostu częstości występowania udarów w porównaniu do grupy stosującej leczenia standardowe.

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Zgon sercowo-naczyniowy: kategorie	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)
Nagły zgon sercowy	53 (1,1)	38 (1,6)
Pogorszenie niewydolności serca	11 (0,2)	19 (0,8)
Świeży zawał serca	15 (0,3)	11 (0,5)
Udar mózgu	16 (0,3)	11 (0,5)
Wstrząs kardiogeny	3 (0,1)	3 (0,1)
Inny zgon sercowo-naczyniowy	74 (1,6)	55 (2,4)

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

W kolejnej tabeli przedstawiono zaczerpnięte z publikacji *Fitchett 2018* informacje dotyczące ryzyka występowania zgonów sercowo-naczyniowych w grupie empagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej, przyjmując różne daty odcięcia.

Tabela 26. Zgony sercowo-naczyniowe w zależności od przyjętej daty odcięcia; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	HR (95% CI) ¹
Zgon sercowo-naczyniowy (analiza główna)	0,62 (0,49; 0,77), p <0,001
Zgon sercowo-naczyniowy: 360. dzień	0,55 (0,35; 0,86)
Zgon sercowo-naczyniowy: 540. dzień	0,57 (0,40; 0,80)
Zgon sercowo-naczyniowy: 720. dzień	0,54 (0,40; 0,72)
Zgon sercowo-naczyniowy: 900. dzień	0,62 (0,48; 0,80)
Zgon sercowo-naczyniowy: 1080. dzień	0,64 (0,50; 0,82)
Zgon sercowo-naczyniowy: 1260. dzień	0,64 (0,51; 0,80)

1 analiza regresji Coxa, ocena w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

W przeprowadzonych analizach, istotnie niższe ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego w grupie leczonej empagliflozyną względem grupy kontrolnej było widoczne na wczesnym etapie badania i utrzymywało się przez cały okres obserwacji; w 360. dniu wartość HR była równa 0,55 (95% CI: 0,35; 0,86), a w 1260.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

dniu – 0,64 (95% CI: 0,51; 0,80) Wraz ze wzrostem zaobserwowanej liczby zgonów sercowo-naczyniowych, odnotowano stabilizację wartości hazardu względnego na względnie stałym poziomie, około 0,64.

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

5.4.2.1.2 Wyniki w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej

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

Tabela 27. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA_{1c} 7-8%					
Zgon sercowo-naczyniowy	2042	75 (3,7)	1029	63 (6,1)	0,59 (0,42; 0,83)
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA_{1c} <7%					
Zgon sercowo-naczyniowy	297	7 (2,4)	127	10 (7,9)	0,30 (0,12; 0,80)
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA_{1c} <8,5%					
I-rzędowy punkt końcowy:					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	■	■	■	■	■
Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	■	■	■	■	■
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA_{1c} 8-9%					
Zgon sercowo-naczyniowy	1534	56 (3,7)	795	43 (5,4)	0,67 (0,45; 0,99)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA_{1c} ≥8,5%					
I-rzędowy punkt końcowy: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	█	█	█	█	█
Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dła- wicy piersiowej (4P-MACE)	█	█	█	█	█
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA_{1c} ≥9%					
Zgon sercowo-naczyniowy	812	34 (4,2)	382	21 (5,5)	0,76 (0,44; 1,31)

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

€ █

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

Istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego odnotowano również wśród pacjentów z subpopulacji z wyjściowym HbA_{1c} <7% i 8-9%, odpowiednio HR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,80) i HR = 0,67 (95% CI: 0,45; 0,99). Dla subpopulacji z wyjściowym HbA_{1c} ≥9% również odnotowano zmniejszenie odsetka pacjentów, u których odnotowano zgon sercowo-naczyniowy w trakcie leczenia EMPA vs STD-PBO, 4,2% vs 5,5%, jednak różnice te nie były znamienne; HR = 0,76 (95% CI: 0,44; 1,31). Interakcja pomiędzy stosowanym leczeniem a wyjściowymi wartościami HbA_{1c} nie była istotna statystycznie (p = 0,410).

█
█
█
█
█
█
█
█
█

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.4.2.1.3 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

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

Tabela 28. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	2252	265 (11,8*)	1135	142 (12,5*)	0,93 (0,75; 1,13)
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	2252		1135		
Zgon sercowo-naczyniowy	2252	93 (4,1*)	1135	74 (6,5*)	0,63 (0,46; 0,85)
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	2252		1135		
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	2252		1135		
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	2435	225 (9,2*)	1198	140 (11,7*)	0,79 (0,64; 0,97)
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
	2435		1198		

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)					
Zgon sercowo-naczyniowy	2435	79 (3,2*)	1198	63 (5,3*)	0,61 (0,44; 0,85)
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	2435		1198		
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	2435		1198		
Subpopulacja: pacjenci leczeni metforminą					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	3459	344 (9,9)	1734	189 (10,9)	0,92 (0,77; 1,10)
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)					p = 0,4187
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni metforminą					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	1228	146 (11,9)	599	93 (15,5)	0,72 (0,56; 0,94)
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)					
Subpopulacja: pacjenci leczeni pochodnymi sulfonilomocznika					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	2014	195 (9,7)	992	109 (11,0)	0,87 (0,69; 1,11) p = 0,2610 ^f
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	2014	229 (11,4)	992	131 (13,2)	0,85 (0,69; 1,06) p = 0,1431
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni pochodnymi sulfonilomocznika					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
	2673	295 (11,0)	1341	173 (12,9)	0,85 (0,70; 1,02)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)					
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u> poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	2673	370 (13,8)	1341	202 (15,1)	0,91 (0,77; 1,08) p = 0,2883

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

€

Wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów leczonych insuliną wskazują, że zastosowanie empagliflozyny w rozpatrywanej subpopulacji związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego; HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,85). Zmniejszenie ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego w subpopulacji chorych leczonych insuliną, populacji MITT i subpopulacji chorych nieleczonych insuliną kształtuje się na zbliżonym poziomie (37% vs 38% vs 39%), a interakcja pomiędzy stosowanym leczeniem a stosowaniem insuliny nie była istotna statystycznie (p = 0,9201).

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

Dostępne są również wyniki oceny prowadzonej wśród chorych leczonych wcześniej metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika. Wskazują one, że zdarzenia zdefiniowane jako 3P-MACE i 4P-MACE występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie empagliflozyny niż kontrolnej w subpopulacji pacjentów nieleczonych metforminą, odpowiednio 11,9% vs 15,5%, HR = 0,72 (95% CI: 0,56; 0,94) i [redacted]. Dla pozostałych subpopulacji (leczonych uprzednio metforminą oraz leczonych i nieleczonych pochodnymi sulfonilomocznika) również odnotowano niższą częstość występowania tych zdarzeń w grupach EMPA vs STD-PBO. Interakcja dla stosowania metforminy i pochodnych sulfonilomocznika nie była istotna statystycznie, odpowiednio p = 0,14 i p = 0,83.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.4.2.2 EMPA-10 vs STD+PBO

5.4.2.2.1 Wyniki w populacji mITT

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

Tabela 29. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA-10	STD+PBO	HR (95% CI)
	N = 2345	N = 2333	
	n (%)	n (%)	
Pierwszorzędowy i podstawowy drugorzędowy punkt końcowy badania			
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>			
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	243 (10,4)	282 (12,1)	0,85 (0,72; 1,01), p = 0,07
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>			
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	300 (12,8)	333 (14,3)	0,89 (0,76; 1,04), p = 0,15
Inne punkty końcowe ocenione w kategorii wyników sercowo-naczyniowych			
Zgon sercowo-naczyniowy ^{3P,4P}	90 (3,8)	137 (5,9)	0,65 (0,50; 0,85), p = 0,002
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	101 (4,3)	126 (5,4)	0,79 (0,61; 1,03), p = 0,09
Zawał serca niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawałów niemych ^{3P,4P}	96 (4,1)	121 (5,2)	0,79 (0,60; 1,03), p = 0,08
Niemy zawał serca [†]	19 (1,6)	15 (1,2)	1,32 (0,67; 2,60), p = 0,42
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej ^{4P}	69 (2,9)	66 (2,8)	1,03 (0,74; 1,45), p = 0,85
Angioplastyka naczyń wieńcowych	154 (6,6)	186 (8,0)	0,81 (0,65; 1,00), p = 0,05
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	85 (3,6)	69 (3,0)	1,22 (0,89; 1,68), p = 0,21
Udar mózgu niezakończony zgonem ^{3P,4P}	77 (3,3)	60 (2,6)	1,27 (0,91; 1,79), p = 0,16
Przemijający napad niedokrwienny	19 (0,8)	23 (1,0)	0,83 (0,45; 1,53), p = 0,56

[†] częstość występowania niemego zawału serca zbadano w subpopulacji 1211 pacjentów w grupie STD+PBO i 1174 pacjentów w grupie EMPA-10;

^{3P} składowa złożonego punktu końcowego 3P-MACE;

^{4P} składowa złożonego punktu końcowego 4P-MACE.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

Tabela 30. Zgony sercowo-naczyniowe w rozbiciu na kategorie; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Zgon sercowo-naczyniowy: kategorie	EMPA-10 N = 2345 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)
Nagły zgon sercowy	30 (1,3)	38 (1,6)
Pogorszenie niewydolności serca	7 (0,3)	19 (0,8)
Świeży zawał serca	6 (0,3)	11 (0,5)
Udar mózgu	9 (0,4)	11 (0,5)
Wstrząs kardiogeny	1 (< 0,1)	3 (0,1)
Inny zgon sercowo-naczyniowy	37 (1,6)	55 (2,4)

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.4.2.2.2 Wyniki w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej

Dostępne są również dane dotyczące częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg oraz w grupie kontrolnej w podziale na wyjściowe wartości HbA_{1c}, które przedstawiono w CTR. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA_{1c} <8,5%					
I-rzędowy punkt końcowy:					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	█	█	█	█	█
Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	█	█	█	█	█
Subpopulacja: pacjenci wyjściowym HbA_{1c} ≥8,5%					
I-rzędowy punkt końcowy:					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	█	█	█	█	█
Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	█	█	█	█	█
* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;					
€ dane niepublikowane (CTR).					
█					
█					
█					
█					
█					
█					
█					
█					
█					

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.4.2.2.3 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

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

Tabela 32. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI) [§]
	N	n (%) [§]	N	n (%) [§]	
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	1132	██████	1135	██████	██████
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	1132	██████	1135	██████	██████
Zgon sercowo-naczyniowy	1132	██████	1135	██████	██████
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	1132	██████	1135	██████	██████
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	1132	██████	1135	██████	██████
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	1213	██████	1198	██████	██████
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	1213	██████	1198	██████	██████
Zgon sercowo-naczyniowy	1213	██████	1198	██████	██████
Zawał serca (śmiertelny lub nie), z wyłączeniem zawałów niemych	1213	██████	1198	██████	██████

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

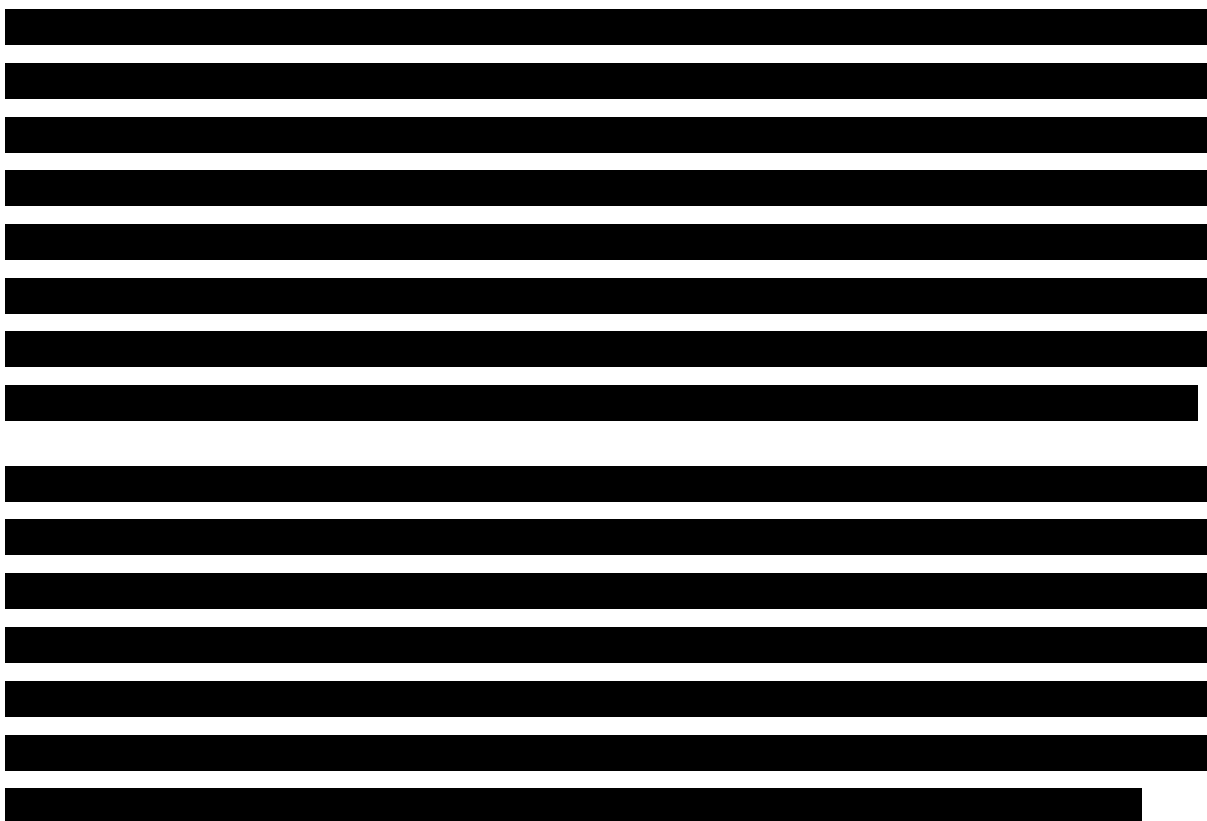
Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI) [€]
	N	n (%) [€]	N	n (%) [€]	
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	1213	██████	1198	██████	██████
Subpopulacja: pacjenci leczeni metforminą					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	1729	██████	1734	189 (10,9)	██████
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	1729	██████	1734	230 (13,3)	██████
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni metforminą					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	616	██████	599	██████	██████
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	616	██████	599	██████	██████
Subpopulacja: pacjenci leczeni pochodnymi sulfonilomocznika					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	985	██████	992	██████	██████
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	985	██████	992	██████	██████
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni pochodnymi sulfonilomocznika					
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	1360	██████	1341	██████	██████
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	1360	██████	1341	██████	██████

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

€ ████████

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



5.4.2.3 Wyniki analizy w wyodrębnionych podgrupach chorych

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 33. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – pełna analiza subpopulacji dla punktu końcowego 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
Wszyscy pacjenci (mITT)	4687	490 (10,5)	2333	282 (12,1)	0,86 (0,74; 0,99)
Wiek (p = 0,01)					
< 65 lat	2596	251 (9,7)	1297	121 (9,3)	1,04 (0,84; 1,29)
≥65 lat	2091	239 (11,4)	1036	161 (15,5)	0,71 (0,59; 0,87)
Płeć (p = 0,81)					
Mężczyźni	3336	367 (11)	1680	212 (12,6)	0,87 (0,73; 1,02)
Kobiety	1351	123 (9,1)	653	70 (10,7)	0,83 (0,62; 1,11)
Rasa (p = 0,09)					
Biała	3403	366 (10,8)	1678	205 (12,2)	0,88 (0,74; 1,04)
Azjatycka	1006	79 (7,9)	511	58 (11,4)	0,68 (0,48; 0,95)
Czarna/Afroamerykanie	237	39 (16,5)	120	14 (11,7)	1,48 (0,80; 2,72)
Grupa etniczna (p = 0,07)					
Pochodzenie hiszpańskie/Latynoamerykanie	847	70 (8,3)	418	52 (12,4)	0,63 (0,44; 0,90)
Inne	3835	420 (11)	1912	230 (12)	0,91 (0,77; 1,07)
Region (p = 0,13)					
Europa	1926	226 (11,7)	959	112 (11,7)	1,02 (0,81; 1,28)
Ameryka Północna	932	114 (12,2)	462	63 (13,6)	0,89 (0,65; 1,21)
Ameryka Łacińska	721	53 (7,4)	360	43 (11,9)	0,58 (0,39; 0,86)
Afryka	211	26 (12,3)	102	14 (13,7)	0,86 (0,45; 1,65)
Azja	897	71 (7,9)	450	50 (11,1)	0,70 (0,49; 1,01)
Zawartość hemoglobiny glikowanej (p = 0,01)					
< 8,5%	3212	322 (10)	1607	209 (13)	0,76 (0,64; 0,90)
≥8,5%	1475	168 (11,4)	726	73 (10,1)	1,14 (0,86; 1,50)
BMI (p = 0,06)					

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
< 30 kg/m ²	2279	225 (9,9)	1120	148 (13,2)	0,74 (0,60; 0,91)
≥30 kg/m ²	2408	265 (11)	1213	134 (11)	0,98 (0,80; 1,21)
Kontrola ciśnienia tętniczego krwi (p = 0,65)					
SBP ≥140 mmHg i/lub DBP ≥90 mmHg	1780	214 (12)	934	131 (14)	0,83 (0,66; 1,03)
SBP < 140 mmHg i DBP < 90 mmHg	2907	276 (9,5)	1399	151 (10,8)	0,89 (0,73; 1,08)
Wartość eGFR (p = 0,20)					
≥90 ml/min/1,73 m ²	1050	102 (9,7)	488	44 (9)	1,10 (0,77; 1,57)
60 to < 90 ml/min/1,73 m ²	2425	212 (8,7)	1238	139 (11,2)	0,76 (0,61; 0,94)
< 60 ml/min/1,73 m ²	1212	176 (14,5)	607	99 (16,3)	0,88 (0,69; 1,13)
Wskaźnik albumina/kreatynina (p = 0,40)					
< 30 mg/g	2789	241 (8,6)	1382	134 (9,7)	0,89 (0,72; 1,10)
30 do 300 mg/g	1338	158 (11,8)	675	90 (13,3)	0,89 (0,69; 1,16)
>300 mg/g	509	86 (16,9)	260	58 (22,3)	0,69 (0,49; 0,96)
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (p = 0,53)					
Wyłącznie choroba naczyniowa mózgu	635	65 (10,2)	325	29 (8,9)	1,15 (0,74; 1,78)
Wyłącznie choroba naczyń wieńcowych	2732	261 (9,6)	1340	152 (11,3)	0,83 (0,68; 1,02)
Wyłącznie choroba naczyń obwodowych	412	25 (6,1)	191	12 (6,3)	0,94 (0,47; 1,88)
Obecność czynników z 2 lub 3 kategorii wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	878	137 (15,6)	451	87 (19,3)	0,79 (0,61; 1,04)
Stosowane leki hipoglikemizujące: metformina (p = 0,14)					
Nie	1228	146 (11,9)	599	93 (15,5)	0,72 (0,56; 0,94)
Tak	3459	344 (9,9)	1734	189 (10,9)	0,92 (0,77; 1,10)
Stosowane leki hipoglikemizujące: pochodna sulfonilomocznika (p = 0,83)					
Nie	2673	295 (11)	1341	173 (12,9)	0,85 (0,70; 1,02)
Tak	2014	195 (9,7)	992	109 (11)	0,87 (0,69; 1,11)
Stosowane leki hipoglikemizujące: insulina (p = 0,28)					

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
Nie	2435	225 (9,2)	1198	140 (11,7)	0,79 (0,64; 0,97)
Tak	2252	265 (11,8)	1135	142 (12,5)	0,93 (0,75; 1,13)
Stosowane leki hipoglikemizujące: antagonisty PPAR-γ (p = 0,44)					
Nie	4489	467 (10,4)	2232	271 (12,1)	0,85 (0,73; 0,98)
Tak	198	23 (11,6)	101	11 (10,9)	1,13 (0,55; 2,31)
Stosowane leki hipoglikemizujące: inhibitor DPP-4 (p = 0,06)					
Nie	4158	423 (10,2)	2066	254 (12,3)	0,81 (0,70; 0,95)
Tak	529	67 (12,7)	267	28 (10,5)	1,27 (0,82; 1,98)
Stosowane leki hipolipemizujące: statyny/ezetymib (p = 0,22)					
Nie	1029	106 (10,3)	551	71 (12,9)	0,79 (0,59; 1,07)
Tak	3658	384 (10,5)	1782	211 (11,8)	0,88 (0,74; 1,04)
Stosowanie leków hipotensyjnych (p = 0,80)					
Nie	241	21 (8,7)	112	11 (9,8)	0,94 (0,45; 1,95)
Tak	4446	469 (10,5)	2221	271 (12,2)	0,85 (0,73; 0,99)
Stosowane leki hipotensyjne: ACEi/ARBs (p = 0,49)					
Nie	889	91 (10,2)	465	61 (13,1)	0,77 (0,56; 1,07)
Tak	3798	399 (10,5)	1868	221 (11,8)	0,88 (0,75; 1,04)
Stosowane leki hipotensyjne: antagonisty wapnia (p = 0,71)					
Nie	3158	321 (10,2)	1545	179 (11,6)	0,87 (0,73; 1,05)
Tak	1529	169 (11,1)	788	103 (13,1)	0,83 (0,65; 1,06)
Stosowane leki hipotensyjne: lek beta-adrenolityczny (p = 0,61)					
Nie	1631	159 (9,7)	835	90 (10,8)	0,90 (0,70; 1,17)
Tak	3056	331 (10,8)	1498	192 (12,8)	0,83 (0,70; 1,00)
Stosowane leki hipotensyjne: lek moczopędny (p = 0,72)					
Nie	2640	228 (8,6)	1345	138 (10,3)	0,83 (0,67; 1,02)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Populacja (wartość p w teście interakcji)	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%*)	N	n (%*)	
Tak	2047	262 (12,8)	988	144 (14,6)	0,88 (0,71; 1,07)
Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (p = 0,66)					
Nie	811	88 (10,9)	406	53 (13,1)	0,80 (0,57; 1,12)
Tak	3876	402 (10,4)	1927	229 (11,9)	0,87 (0,74; 1,02)

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji.

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

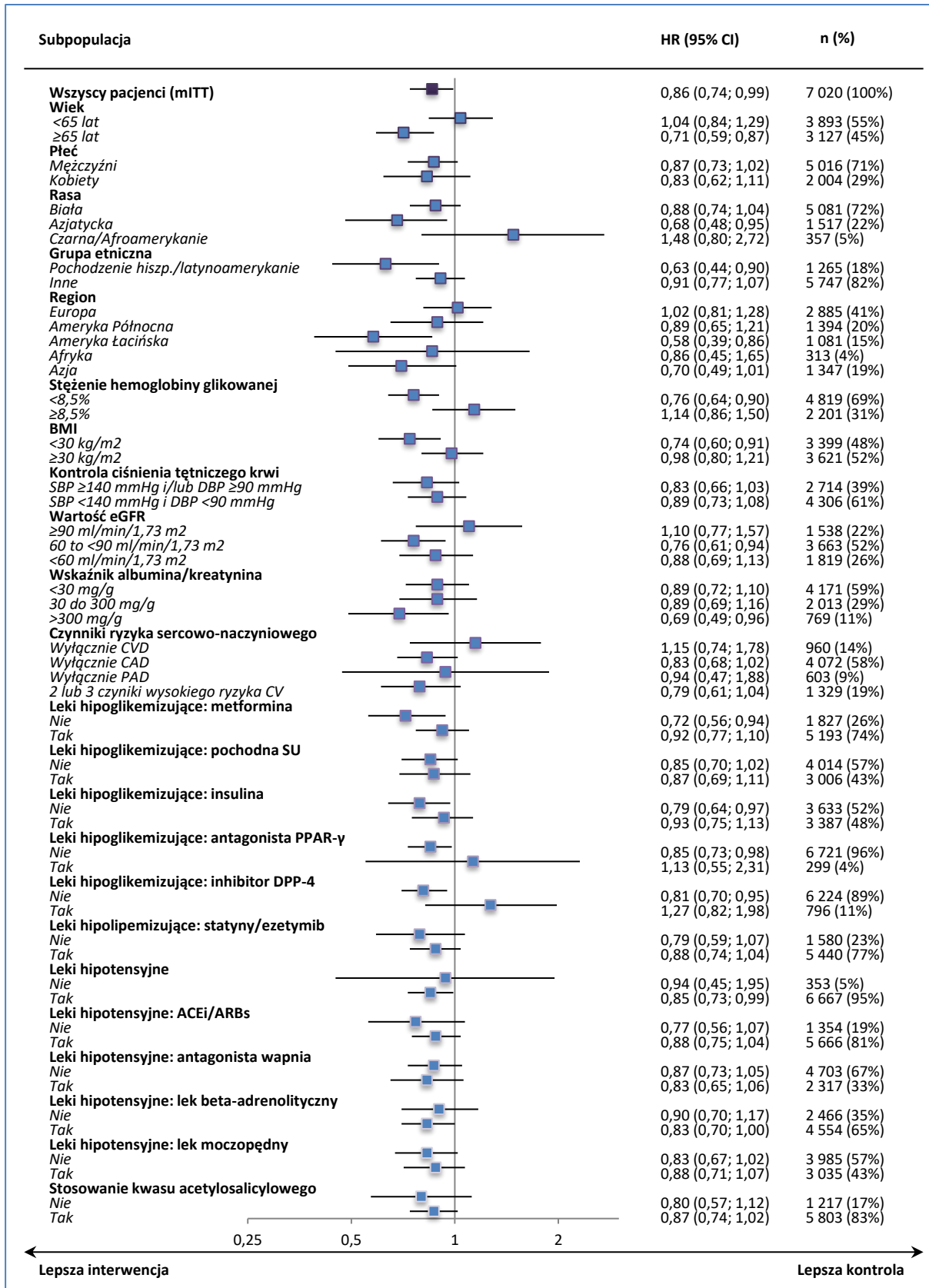
Odwrócenie kierunku efektu empagliflozyny (zwiększenie ryzyka 3P-MACE u leczonych empagliflozyną), obserwowano z następującymi wyjściowymi charakterystykami pacjentów: wiek < 65 r.ż., rasa czarna, region Europa, zawartość HbA_{1c} ≥ 8,5%, wartość eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m², obciążenie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wyłącznie ze względu na chorobę naczyń mózgowych, stosowanie leku z grupy antagonistów PPAR-γ oraz stosowanie inhibitora DPP-4. W przypadku żadnej z rozpatrywanych subpopulacji zwiększenie ryzyka 3P-MACE nie było istotne statystycznie. Istotność statystyczną interakcji czynników testowanego leczenia i charakterystyki wyjściowej stwierdzono wyłącznie w odniesieniu do wieku (< / ≥ 65 r.ż.; p = 0,01) i zawartości HbA_{1c} (< / ≥ 8,5%; p = 0,01).

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥ 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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



Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Tabela 34. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – pełna analiza subpopulacji dla punktu końcowego zgon sercowo-naczyniowy; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

† zgodnie z protokołem badania hazardu zgonu nie analizowano, jeżeli liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie w co najmniej jednej podgrupie była < 14.

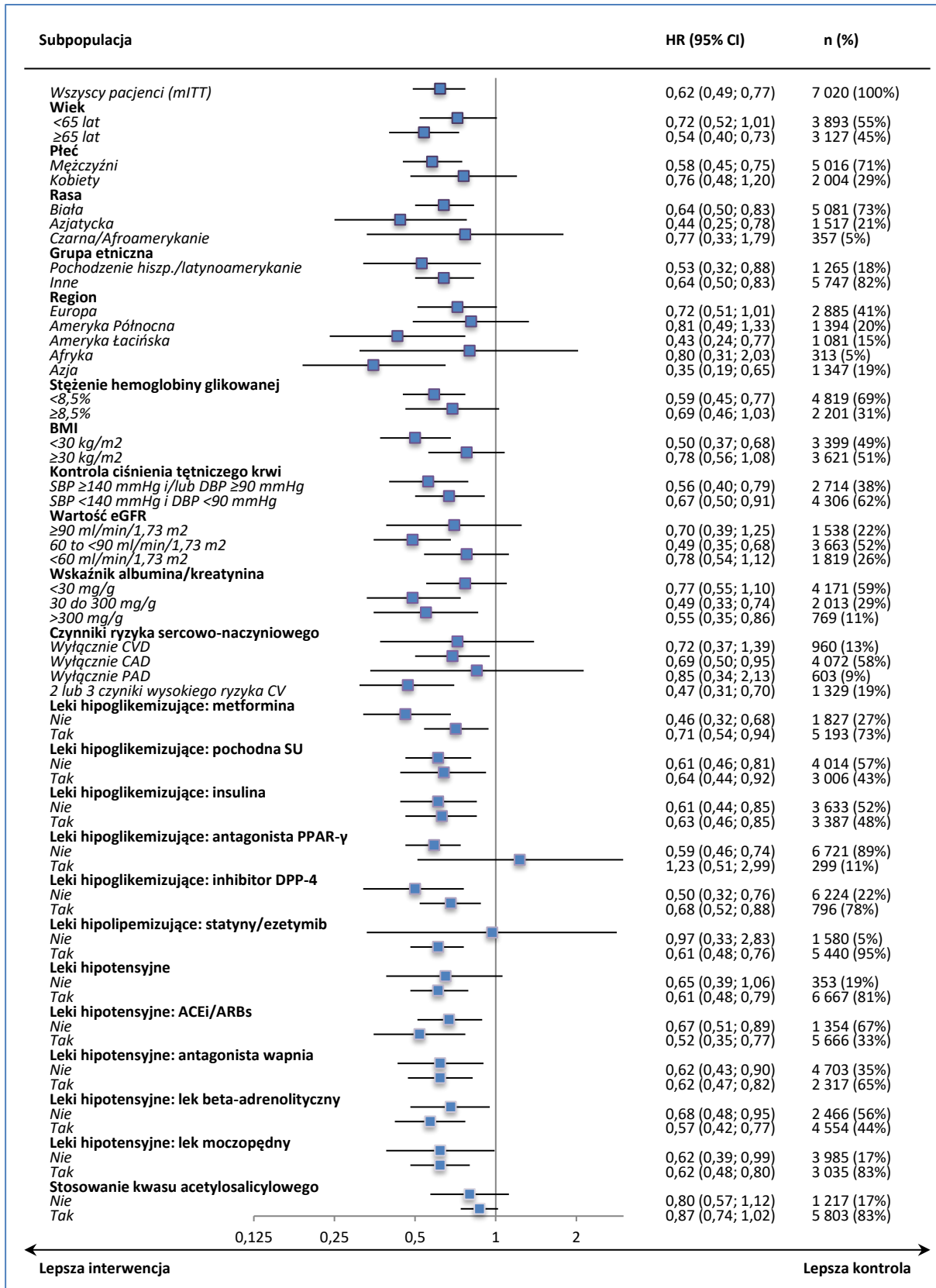
Przeprowadzona *post-hoc* analiza podgrup w odniesieniu do zgonu sercowo-naczyniowego wykazała wyraźną homogeniczność kierunku efektu empagliflozyny w rozpatrywanych subpopulacjach z wynikiem uzyskanym w populacji mITT (tj. zmniejszenie ryzyka 3P-MACE u leczonych empagliflozyną). Odwrócenie kierunku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

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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



Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Dodatkowo, w przedstawionych w publikacji *Fitchett 2018* analizach przeprowadzonych w podgrupach wyróżnionych w zależności od rodzaju obecnej u pacjenta choroby układu sercowo-naczyniowego (w tym: wielo- lub jednonaczyniowa choroba wieńcowa, niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w historii) również odnotowano redukcję ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego w grupie empagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej, w większości przypadków obserwowane różnice osiągnęły istotność statystyczną (wyniki dostępne w publikacji *Fitchett 2018* przedstawiono poglądowo na wykresie *forest plot*, nie podano wartości liczbowych oszacowanego efektu).

5.4.2.4 Wyniki analizy wrażliwości

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

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

Tabela 35. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – analiza wrażliwości dla punktu końcowego 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Zestaw danych uwzględniony w analizie wrażliwości	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI) p =
	N	n (%)	N	n (%)	
Pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku, zdarzenia odnotowane ≤ 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku	4687	412 (8,8)	2333	229 (9,8)	0,87 (0,74; 1,02) p = 0,09
Pacjenci, leczeni ≥ 30 dni (łącznie), zdarzenia odnotowane ≤ 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (<i>on treatment set</i>)	4607	407 (8,8)	2308	227 (9,8)	0,87 (0,74; 1,02) p = 0,08

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Zestaw danych uwzględniony w analizie wrażliwości	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku, w przypadku których nie stwierdzono istotnych odstępstw od protokołu badania (<i>per-protocol set</i>)	4654	487 (10,5)	2316	278 (12,0)	0,86 (0,75; 1,00) p = 0,05

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

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

Tabela 36. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – analiza wrażliwości dla pozostałych zdarzeń sercowo-naczyniowych; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Zawał serca (śmiertelny lub nie)	4607	200 (4,3)	2308	107 (4,6)	0,90 (0,71; 1,14) p = 0,39
Zawał serca niezakończony zgonem	4607	192 (4,2)	2308	102 (4,4)	0,91 (0,71; 1,15) p = 0,43
Udar mózgu (śmiertelny lub nie)	4607	141 (3,1)	2308	66 (2,9)	1,04 (0,78; 1,40) p = 0,78
Udar mózgu niezakończony zgonem	4607	131 (2,8)	2308	58 (2,5)	1,10 (0,81; 1,50) p = 0,54

† analizy *post-hoc*;

†† *on treatment set*.

Zarówno analiza wrażliwości predefiniowana w protokole (w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku, z uwzględnieniem zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku), jak i dodatkowy wariant analizy wrażliwości wykonany *post-hoc* (w populacji pacjentów leczonych łącznie przez co najmniej 30 dni, z uwzględnieniem zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku) nie wykazały wrażliwości wyników analizy głównej na założenia dotyczące definicji zestawu wyników. W odniesieniu do udarów mózgu autorzy badania zauważają, że zawężenie zakresu analizowanych zdarzeń do udarów, które wystąpiły nie później niż 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku w badaniu (analiza planowa) skutkuje zbliżeniem częstości występowania tego powikłania w grupie empagliflozyny i kontrolnej (zbliżenie wartości HR do jedności w porównaniu z analizą ITT).

Dodatkowo, w ramach oceny zgonów sercowo-naczyniowych wykonano kolejną analizę wrażliwości, uwzględniającą odmienną definicję opisywanego punktu końcowego niż ta przyjęta w analizie głównej, wyniki przedstawiono w publikacji *Fitchett 2018*. W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* zgony kategoryzowano jako „sercowo-naczyniowe” lub „nie sercowo-naczyniowe” zgodnie z predefiniowanymi kryteriami, ocena była prowadzona przez odpowiednie komitety oceniające występowanie zdarzeń klinicznych (*clinical event committee*). Zgony klasyfikowane jako „sercowo-naczyniowe” obejmowały zgony w wyniku udaru mózgu, niewydolności serca (pogorszenie niewydolności serca lub wstrząs kardiogeny) i świeżego zawału mięśnia sercowego, nagłe zgony sercowe oraz zgony w wyniku innych przyczyn sercowo-naczyniowych. Przy braku wystarczających danych pozwalających odpowiednio zaklasyfikować przyczynę zgonu pacjenta, takie zdarzenie traktowano jako „domniemany zgon sercowo-naczyniowy” (*presumed cardiovascular death*) – jest to zgodne z postępowaniem przyjętym w innych badaniach, oceniających długoterminowe efekty leczenia u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (tj. w populacjach zbliżonych do populacji badania *EMPA-REG OUTCOME*, obejmującej pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową).

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Analizę wrażliwości zgonu sercowo-naczyniowego, przeprowadzoną po wykluczeniu przypadków domniemanych zgonów sercowo-naczyniowych (definiowanych zgodnie z powyższym opisem) przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 37. Zgony sercowo-naczyniowe – analiza wrażliwości dla zgonów sercowo-naczyniowych; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME (Fitchett 2018)*.

Punkt końcowy	HR (95% CI) ¹
Zgon sercowo-naczyniowy (analiza główna)	0,62 (0,49; 0,77), p <0,001
Zgon sercowo-naczyniowy, z wykluczeniem domniemanego zgonu sercowo-naczyniowego	0,59 (0,44; 0,79), p <0,001
Domniemany zgon sercowo-naczyniowy (<i>presumed cardiovascular death</i>)	0,66 (0,46; 0,94), p =0,0218

1 w porównaniu pomiędzy połączoną grupą chorych otrzymujących empagliflozynę (10 mg oraz 25 mg) vs placebo wykorzystano model proporcjonalnych hazardów Coxa, z uwzględnieniem następujących czynników: stosowane leczenie, wiek, płeć, wyjściowa wartość wskaźnika BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowe eGFR, region geograficzny.

W analizie wrażliwości przeprowadzonej po wykluczeniu przypadków domniemanego zgonu sercowo-naczyniowego odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, na korzyść empagliflozyny (HR = 0,59 [95% CI: 0,44; 0,79], p <0,001), a wielkość efektu była zbliżona do wyniku analizy głównej, co wskazywało na brak wpływu przyjętych założeń odnośnie przyjętej definicji punktu końcowego na oszacowanie efektu empagliflozyny. Dodatkowo, oceniano ryzyko domniemanego zgonu sercowo-naczyniowego, które również było istotnie niższe w grupie empagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,66 (95% CI: 0,46; 0,94), p = 0,0218.

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

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

Wykazano, że empagliflozyna w porównaniu do grupy kontrolnej istotnie redukuje ryzyko wystąpienia pierwszego, jak i wszystkich przypadków poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru, odpowiednio stosunek częstość wyniósł 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), p = 0,038 i 0,78 (95% CI: 0,67; 0,91), p = 0,0020. Nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie pierwszych występujących przypadków poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

sercowo-naczyniowego, zawału serca, udaru lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, jak i tylko zawału serca. Istotne różnice w zakresie tych punktów końcowych na korzyść EMPA w odniesieniu do STD+PBO odnotowano natomiast dla oceny wszystkich takich zdarzeń, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95), $p = 0,0081$ i 0,79 (95% CI: 0,62; 0,998), $p = 0,049$. Znamienne różnice, wskazujące na korzystny wpływ zastosowania terapii empagliflozyną zarówno dla pierwszych, jak i wszystkich przypadków odnotowano też w analizie: hospitalizacji z powodu niewydolności serca (odpowiednio stosunek częstości: 0,65 [95% CI: 0,50; 0,85], $p = 0,0018$ i 0,58 [95% CI: 0,42; 0,81], $p = 0,0012$), hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy, z wyjątkiem śmiertelnego udaru mózgu (odpowiednio stosunek częstości: 0,66 [95% CI: 0,55; 0,79], $p < 0,0001$ i 0,56 [95% CI: 0,45; 0,69], $p < 0,0001$) oraz hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu (odpowiednio stosunek częstości: 0,88 [95% CI: 0,81; 0,96], $p = 0,0021$ i 0,83 [95% CI: 0,76; 0,91], $p < 0,0001$). Dodatkowo dla oceny łącznej liczby przypadków głównego i poszerzonego wyniku wieńcowego stwierdzono istotne różnice faworyzujące EMPA, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,80 (95% CI: 0,67; 0,95), $p = 0,012$ i 0,83 (95% CI: 0,70; 0,99), $p = 0,033$. Istotne różnice między empagliflozyną a grupą kontrolną, zaobserwowano także, podobnie jak w analizie z użyciem HR, dla zgonu z jakiegokolwiek powodu, jak i zgonu sercowo-naczyniowego (odpowiednio stosunek częstości: 0,69 [95% CI: 0,57; 0,83], $p < 0,0001$ i 0,62 [95% CI: 0,50; 0,78], $p < 0,0001$).

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

Odnalezione dane podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 38. Ocena punktów końcowych wyrażona jako stosunek częstości (pierwsze zdarzenia vs łączna liczba zdarzeń); EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		Stosunek częstości (95% CI), p	Szacunkowa liczba unikniętych zdarzeń (95% CI)
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y		
Pierwsze zdarzenie						
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	490 (10,5%)	36,3	282 (12,1%)	42,4	0,86 (0,74; 0,99), p = 0,038	6,46 (0,37; 12,59)
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu	599 (12,8%)	46,0	333 (14,3%)	51,8	0,89 (0,78; 1,01), p = 0,080	6,08 (-0,68; 12,83)

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		Stosunek częstości (95% CI), p	Szacunkowa liczba unikniętych zdarzeń (95% CI)
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y		
niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)						
Zawał serca	223 (4,8%)	16,6	126 (5,4%)	19,0	0,87 (0,70; 1,09), p = 0,23	2,55 (-1,48; 6,57)
Udar mózgu	164 (3,5%)	10,6	69 (3,0%)	9,0	1,18 (0,89; 1,56), p = 0,26	-1,77 (-4,88; 1,33)
Przejściowy napad niedokrwieny	39 (0,8%)	2,1	23 (1,0%)	2,5	0,85 (0,51; 1,42), p = 0,54	0,58 (-1,10; 2,26)
Udar lub przejściowy napad niedokrwieny	194 (4,1%)	13,0	91 (3,9%)	12,3	1,-5 (0,82; 1,35), p = 0,68	-0,65 (-4,17; 2,86)
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	133 (2,8%)	10,4	66 (2,8%)	10,5	1,00 (0,74; 1,34), p = 0,97	0,08 (-2,88; 3,03)
Rewaskularyzacja wieńcowa	329 (7,0%)	23,1	186 (8,0%)	26,7	0,87 (0,72; 1,04), p = 0,11	4,00 (-1,00; 8,99)
Główny wynik wieńcowy – rewaskularyzacja wieńcowa lub zawał serca	424 (9,0%)	31,5	242 (10,4%)	36,8	0,86 (0,73; 1,00), p = 0,055	5,60 (-0,14; 11,34)
Rozszerzony wynik wieńcowy – rewaskularyzacja wieńcowa lub zawał serca lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	477 (10,2%)	35,9	266 (11,4%)	40,9	0,88 (0,76; 1,02), p = 0,088	5,29 (-0,80; 11,38)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	126 (2,7%)	9,1	95 (4,1%)	13,9	0,65 (0,50; 0,85), p = 0,0018	5,10 (1,77; 8,44)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyjątkiem śmiertelnego udaru mózgu)	265 (5,7%)	19,1	198 (8,5%)	29,0	0,66 (0,55; 0,79), p < 0,0001	10,46 (5,63; 15,28)
Hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu	1725 (36,8%)	168,1	925 (39,6%)	190,6	0,88 (0,81; 0,96), p = 0,0021	21,45 (7,37; 35,52)
Zgon z jakiegokolwiek powodu	269 (5,7%)	19,6	194 (8,3%)	28,5	0,69 (0,57; 0,83), p < 0,0001	9,11 (4,47; 13,75)
Zgon sercowo-naczyniowy	172 (3,7%)	11,9	137 (5,9%)	19,1	0,62 (0,50; 0,78), p < 0,0001	7,73 (3,88; 11,58)
Łączna liczba zdarzeń						
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	585	44,9	351	57,6	0,78 (0,67; 0,91), p = 0,0020	12,88 (3,74; 22,02)
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu	741	58,5	425	71,0	0,82 (0,71; 0,95), p = 0,0081	12,34 (2,44; 22,24)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		Stosunek częstości (95% CI), p	Szacunkowa liczba unikniętych zdarzeń (95% CI)
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y		
niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)						
Zawał serca	265	19,6	156	24,9	0,79 (0,62; 0,998), p = 0,049	4,97 (-0,68; 10,61)
Udar mózgu	179	11,5	80	10,4	1,10 (0,82; 1,49), p = 0,52	-1,24 (-4,94; 2,46)
Przejściowy napad niedokrwienności	44	2,4	26	2,9	0,84 (0,49; 1,44), p = 0,52	0,65 (-1,41; 2,72)
Udar lub przejściowy napad niedokrwienności	223	14,7	106	14,1	1,04 (0,80; 1,36), p = 0,77	-0,60 (-5,00; 3,81)
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	156	12,5	74	12,1	1,03 (0,76; 1,41), p = 0,83	-0,38 (-3,87; 3,12)
Rewaskularyzacja wieńcowa	372	25,8	213	30,3	0,85 (0,71; 1,03), p = 0,093	4,82 (-0,82; 10,46)
Główny wynik wieńcowy – rewaskularyzacja wieńcowa lub zawał serca	637	46,3	369	58,2	0,80 (0,67; 0,95), p = 0,012	11,65 (1,25; 22,05)
Rozszerzony wynik wieńcowy – rewaskularyzacja wieńcowa lub zawał serca lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	793	59,7	443	71,8	0,83 (0,70; 0,99), p = 0,033	11,89 (-0,43; 24,21)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	177	11,9	144	20,5	0,58 (0,42; 0,81), p = 0,0012	9,67 (3,07; 16,28)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyjątkiem śmiertelnego udaru mózgu)	333	26,2	270	47,1	0,56 (0,45; 0,69), p < 0,0001	22,68 (12,15; 33,21)
Hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu	3168	242,0	1863	291,6	0,83 (0,76; 0,91), p < 0,0001	50,41 (26,20; 74,63)

pt-y – liczba osobolat (ang. *patient-year*).

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 39. Ocena punktów końcowych wyrażona jako stosunek częstości (pierwsze zdarzenia vs łączna liczba zdarzeń); EMPA-10 vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

pt-y – liczba osobolet (ang. *patient-year*).

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

Tabela 40. Hospitalizacja bez względu na przyczynę w zależności od liczby takich zdarzeń na pacjenta; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	HR (95% CI), p
≥ 1 zdarzenie	1725 (36,8%)	925 (39,6%)	0,89 (95% CI: 0,82; 0,96), p = 0,0035
≥ 2 zdarzenia	738 (15,7%)	404 (17,3%)	0,89 (0,79; 1,00), p = 0,056

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	HR (95% CI), p
≥ 3 zdarzenia	343 (7,3%)	210 (9,0%)	0,79 (0,67; 0,94), p = 0,0085
≥ 4 zdarzenia	167 (3,6%)	125 (5,4%)	0,66 (0,52; 0,83), p = 0,0004
≥ 5 zdarzeń	83 (1,8%)	72 (3,1%)	0,57 (95% CI: 0,42; 0,78), p = 0,0005
≥ 6 zdarzeń	45 (1,0%)	48 (2,1%)	0,47 (0,31; 0,70), p = 0,0003

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

Tabela 41. Ocena punktów końcowych wyrażona jako stosunek częstości (pierwsze zdarzenia vs łączna liczba zdarzeń); EMPA vs STD+PBO (mITT); podgrupy wyróżnione względem wyjściowej wartości HbA1c, badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Podgrupa	Stosunek częstości (95% CI), p
HbA1c <8,5%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar: 0,67 (0,56; 0,81), p = 0,0084 ▪ hospitalizacje z jakiegokolwiek powodu: 0,78 (0,70; 0,88), p = 0,0458
HbA1c ≥8,5%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar: 1,09 (0,81; 1,47) ▪ hospitalizacje z jakiegokolwiek powodu: 0,95 (0,81; 1,11)

W dodatkowej publikacji *Fitchett 2024* przedstawiono również bardziej szczegółowe wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń zawału mięśnia sercowego – w podziale na typy tego zdarzenia, zdefiniowane następująco:

- typ 1: zdarzenie związane z płytkami miażdżycowymi i zatorami
- typ 2: zdarzenie związane z niezrównoważeniem zapotrzebowania na tlen i jego dostarczaniem
- typ 3: zdarzenie zakończone zgonem
- typ 4: zdarzenie związane z przezskórną interwencją wieńcową
- typ 5: zdarzenia związane z pomostowaniem aortalno-wieńcowym

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

W analizie raportowano liczbę pacjentów ze zdarzeniem oraz całkowitą liczbę zdarzeń oraz dopasowaną (względem wybranych czynników wyjściowych, takich jak wiek, płeć, kategoria BMI, kategoria HbA1c, kategoria eGFR, region) częstość zdarzeń przypadającą na 1000 pacjento-lat, a także dopasowany stosunek częstości w grupie empagliflozyny w stosunku do grupy placebo. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Zawał mięśnia sercowego w podziale na typy zdarzeń; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie EMPA-REG OUTCOME (Fitchett 2024).

Zdarzenie	EMPA (N = 4687)	PBO (N = 2333)	Dopasowany stosunek częstości zdarzeń (95% CI)
Zawał mięśnia sercowego ogółem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem: 223 (4,8%) ▪ Całkowita liczba zdarzeń: 265 ▪ Dopasowana częstość zdarzeń/1000 pacjento-lat: 19,6 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem: 126 (5,4%) ▪ Całkowita liczba zdarzeń: 156 ▪ Dopasowana częstość zdarzeń/1000 pacjento-lat: 24,9 	0,79 (0,620; 0,998), p = 0,049
Typ 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem: 165 (3,5%) ▪ Całkowita liczba zdarzeń: 188 ▪ Dopasowana częstość zdarzeń/1000 pacjento-lat: 14,1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem: 95 (4,1%) ▪ Całkowita liczba zdarzeń: 111 ▪ Dopasowana częstość zdarzeń/1000 pacjento-lat: 17,7 	0,79 (0,61; 1,04), p = 0,089
Typ 2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem: 43 (0,9%) ▪ Całkowita liczba zdarzeń: 51 ▪ Dopasowana częstość zdarzeń/1000 pacjento-lat: 2,6 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem: 32 (1,4%) ▪ Całkowita liczba zdarzeń: 35 ▪ Dopasowana częstość zdarzeń/1000 pacjento-lat: 3,8 	0,67 (0,41; 1,10), p = 0,115
Typ 3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem: 15 (0,3%) ▪ Całkowita liczba zdarzeń: 15 ▪ Dopasowana częstość zdarzeń/1000 pacjento-lat: 0,6 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem: 11 (0,5%) ▪ Całkowita liczba zdarzeń: 11 ▪ Dopasowana częstość zdarzeń/1000 pacjento-lat: 0,9 	0,68 (0,31; 1,47), p = 0,325
Typ 4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem: 15 (0,3%) ▪ Całkowita liczba zdarzeń: 15 ▪ Dopasowana częstość zdarzeń/1000 pacjento-lat: 0,7 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem: 11 (0,5%) ▪ Całkowita liczba zdarzeń: 4 ▪ Dopasowana częstość zdarzeń/1000 pacjento-lat: 0,4 	1,84 (0,61; 5,53), p = 0,278
Typ 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem: 1 (<0,1%) ▪ Całkowita liczba zdarzeń: 1 ▪ Dopasowana częstość zdarzeń/1000 pacjento-lat: niemożliwa do oceny 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem: 0 ▪ Całkowita liczba zdarzeń: 0 ▪ Dopasowana częstość zdarzeń/1000 pacjento-lat: niemożliwa do oceny 	-

Ogółem, odnotowano istotne (choć wynik zbliżał się do granicy istotności) zmniejszenie częstości występowania zdarzeń zawału mięśnia sercowego po zastosowaniu empagliflozyny (stosunek częstości 0,79 [95% CI: 0,620; 0,998], p = 0,049), ale różnice pomiędzy grupami nie były istotne przy rozpatrywaniu poszczególnych typów zawału serca.

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Autorzy publikacji *Fitchett 2024* przedstawili również dodatkową analizę wrażliwości, w której oceniali czas do zdarzenia z uwzględnieniem informacji odnośnie śmiertelności wynikającej z innej przyczyny niż zawał serca zakończony zgonem (wykorzystano model statystyczny *joint frailty model*). Wyniki tej dodatkowej analizy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 43. Zawał mięśnia sercowego w podziale na typy zdarzeń; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME (Fitchett 2024)*.

Zdarzenie	EMPA (N = 4687)	PBO (N = 2333)	HR (95% CI)
Zawał mięśnia sercowego ogółem	<ul style="list-style-type: none"> Całkowita liczba zdarzeń: 265 Zdarzenie zakończone zgonem: 254 (5,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> Całkowita liczba zdarzeń: 156 Zdarzenie zakończone zgonem: 183 (7,8%) 	0,80 (0,64; 0,99) p = 0,038
Zawał mięśnia sercowego lub rewaskularyzacja wieńcowa	<ul style="list-style-type: none"> Całkowita liczba zdarzeń: 637 Zdarzenie zakończone zgonem: 254 (5,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> Całkowita liczba zdarzeń: 369 Zdarzenie zakończone zgonem: 183 (7,8%) 	0,80 (0,68; 0,94) p = 0,007
Zawał mięśnia sercowego, rewaskularyzacja wieńcowa lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	<ul style="list-style-type: none"> Całkowita liczba zdarzeń: 793 Zdarzenie zakończone zgonem: 254 (5,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> Całkowita liczba zdarzeń: 443 Zdarzenie zakończone zgonem: 183 (7,8%) 	0,84 (0,71; 0,98) p = 0,023
Rewaskularyzacja wieńcowa	<ul style="list-style-type: none"> Całkowita liczba zdarzeń: 372 Zdarzenie zakończone zgonem: 269 (5,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> Całkowita liczba zdarzeń: 213 Zdarzenie zakończone zgonem: 194 (8,3%) 	0,85 (0,71; 1,01) p = 0,072
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	<ul style="list-style-type: none"> Całkowita liczba zdarzeń: 156 Zdarzenie zakończone zgonem: 269 (5,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> Całkowita liczba zdarzeń: 74 Zdarzenie zakończone zgonem: 194 (8,3%) 	1,05 (0,78; 1,40) p = 0,763

Odnotowano zmniejszenie ryzyka zarówno zawału serca, jak i ogólnego zdarzenia wystąpienia zawału serca lub rewaskularyzacji wieńcowej, a także tych dwóch zdarzeń lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. W każdym przypadku obserwowane zmniejszenie ryzyka (o koło 20%) było statystycznie istotne, wskazując na korzystny efekt empagliflozyny.

5.4.4 Wyniki związane z niewydolnością serca

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

5.4.4.1 EMPA vs STD+PBO

5.4.4.1.1 Wyniki w populacji mITT

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

Tabela 44. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

pt-y – liczba osobołat (ang. *patient-year*);

• obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

** z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu;

‡ różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobołata (n/1000 osobołat), ang. *incidence rate difference*;

†† dane dostępne dla N=3962 w grupie EMPA i N=1969 w grupie STD+PBO;

^ dane dostępne dla N=4027 w grupie EMPA i N=2013 w grupie STD+PBO;

^^ dane dostępne dla N=4066 w grupie EMPA i N=2044 w grupie STD+PBO.

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

Tabela 45. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy – rozkład częstości zdarzeń wielokrotnych; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

5.4.4.1.2 Wyniki w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 46. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (mITT); (w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

5.4.4.1.3 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

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

Tabela 47. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	2252	160 (7,1)	1135	118 (10,4)	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	2252	84 (3,7)	1135	61 (5,4)	0,68 (0,49; 0,94)
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	2435	105 (4,3)	1198	80 (6,7)	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	2435	42 (1,7)	1198	34 (2,8)	

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

€

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia analizowanego zdarzenia w subpopulacji chorych leczonych insuliną, populacji mITT i subpopulacji chorych nieleczonych insuliną kształtuje się na zbliżonym poziomie (). Interakcja pomiędzy stosowanym leczeniem a stosowaniem insuliny nie była istotna statystycznie ($p = 0,8721$). Także w odniesieniu do hospitalizacji z powodu niewydolności serca, wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów leczonych insuliną były spójne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej (mITT) i potwierdziły, że stosowanie empagliflozyny u chorych na cukrzycę typu 2 i współistniejącą ChUSN pozwala na skuteczne, istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego; HR = 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94). Wielkość korzyści klinicznej ze stosowania empagliflozyny w postaci zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie chorych leczonych wcześniej insuliną jest

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

mniejsza liczbowo niż w populacji mITT oraz w populacji chorych leczonych wcześniej insuliną (32% vs 35% vs 39%). Wynik testu interakcji czynników leczenia i dotychczasowego stosowania insuliny nie był istotny statystycznie ($p = 0,7243$).

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

5.4.4.2 EMPA-10 vs STD+PBO

5.4.4.2.1 Wyniki w populacji mITT

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

Tabela 48. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUT-COME*.

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

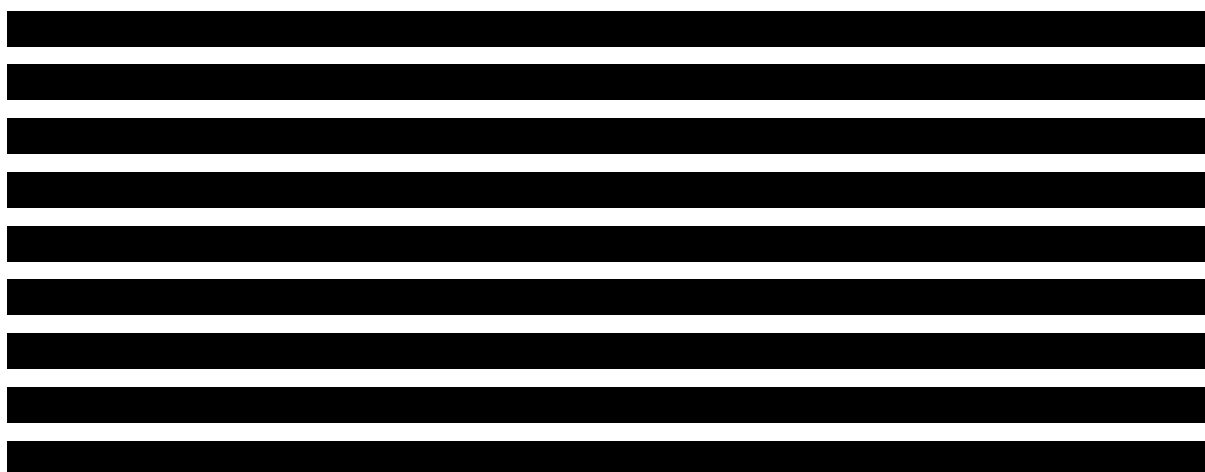
5.4.4.2.2 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

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

Tabela 49. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA-10		STD+PBO		HR (95% CI) [€]
	N	n (%) [€]	N	n (%) [€]	
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	1132	██████	1135	██████	██████
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	1132	██████	1135	██████	██████
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	1213	██████	1198	██████	██████
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	1213	██████	1198	██████	██████

€ ██████████



Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.4.5 Zdarzenia mikronaczyniowe

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

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

- „nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii”;
- „podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy $eGFR \leq 45$ ml/min/1,73 m², rozpoczęcie terapii nerkozastępczej lub zgon z powodu choroby nerek”;
- „progresja do makroalbuminurii”;
- „podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy $eGFR \leq 45$ ml/min/1,73 m²”;
- „rozpoczęcie terapii nerkozastępczej”;
- „wystąpienie albuminurii”;
- zgon z powodu choroby nerek.

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

5.4.5.1 EMPA vs STD+PBO

5.4.5.1.1 Wyniki w populacji mITT

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

Tabela 50. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

* różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolatę (n/1000 osobolat), ang. *incidence rate difference*;

[‡] rozpoczęcie laserowej terapii retinopatii, krwotok do ciała szklistego, ślepotą związaną z cukrzycą, nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii;

^{SS} zgodnie z protokołem ocenę nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii (analizowanej odrębnie lub jako składowa złożonego punktu końcowego) przeprowadzono w populacji chorych leczonych, u których wyjściowo nie stwierdzono makroalbuminurii i w przypadku których dostępne były wyniki pomiarów stężenia kreatyniny w osoczu (wyjściowe i późniejsze) oraz wyniki oceny wskaźnika albumina/kreatynina;

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

** u pacjentów z wyjściowo prawidłowym stężeniem albumin;

[†] wartość RR (obliczenia własne), brak możliwości oszacowania HR - autorzy badania nie przeprowadzili analizy statystycznej dla tego punktu końcowego ze względu na zbyt niską liczbę pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie (zasada predefiniowana w protokole badania);

^{MV} składowa złożonego mikronaczyniowego punktu końcowego (MV).

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

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

5.4.5.1.2 Wyniki w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej

W opracowaniu *Cooper 2019*, prezentującym dodatkowe wyniki dla badania *EMPA-REG OUTCOME*, odnaleziono informacje odnośnie ryzyka pojawienia się nowych przypadków lub pogorszenia istniejącej nefropatii w podziale na wyjściowe wartości HbA1c. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 51. Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii; EMPA vs STD+PBO (w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Subpopulacja	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Wyjściowe HbA1c <7%	264	37 (14,0%)	111	27 (24,3%)	0,55 (0,34; 0,91)

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Subpopulacja	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Wyjściowe HbA1c od 7% do 8%	1814	214 (11,8%)	933	170 (18,2%)	0,60 (0,49; 0,73)
Wyjściowe HbA1c od 8% do 9%	1348	161 (11,9%)	704	126 (17,9%)	0,58 (0,46; 0,73)
Wyjściowe HbA1c \geq 9%	697	113 (16,2%)	313	65 (20,8%)	0,72 (0,53; 0,98)

Empagliflozyna wpływała na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowego przypadku lub pogorszenia istniejącego przypadku nefropatii (podobnie jak w całej analizowanej populacji) i efekt był niezależny od wyjściowej wartości HbA1c – efekt był istotny zarówno wśród chorych z HbA1c <7% (0,55 [95% CI: 0,34; 0,91]), chorych z HbA1c od 7% do 8% (0,60 [95% CI: 0,49; 0,73]), chorych z HbA1c od 8% do 9% (0,58 [95% CI: 0,46; 0,73]) oraz chorych z wyjściowym HbA1c \geq 9% (0,72 [95% CI: 0,53; 0,98]).

5.4.5.1.3 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

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

Tabela 52. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA vs STD+PBO (wyniki w podziale na wcześniej stosowane leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	1921	267 (13,9)	963	216 (22,4)	0,54 (0,45; 0,65)
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	2203	258 (11,7)	1098	172 (15,7)	0,69 (0,57; 0,84)
Subpopulacja: pacjenci leczeni metforminą					
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	3080	382 (12,4)	1552	263 (16,9)	0,68 (0,58; 0,79)
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni metforminą					
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	1044	143 (13,7)	509	125 (24,6)	0,47 (0,37; 0,59)
Subpopulacja: pacjenci leczeni pochodnymi sulfonilomocznika					

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA		STD+PBO		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	1799	220 (12,2)	895	159 (17,8)	0,62 (0,51; 0,77)
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni pochodnymi sulfonilomocznika					
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii	2325	305 (13,1)	1166	229 (19,6)	0,60 (0,51; 0,71)

Wyniki analizy przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów leczonych insuliną były spójne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej (mITT) i potwierdziły, że stosowanie empagliflozyny u chorych na cukrzycę typu 2 i współistniejącą ChUSN pozwala na skuteczne, istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nowego wystąpienia lub pogorszenia istniejącej nefropatii, także w rozpatrywanej podgrupie pacjentów; HR = 0,54 (95% CI: 0,45; 0,65), [redacted]. Wielkość korzyści klinicznej ze stosowania empagliflozyny w postaci zmniejszenia ryzyka nowego wystąpienia lub pogorszenia istniejącej nefropatii w grupie chorych leczonych wcześniej insuliną była najwyższa w porównaniu do populacji mITT i subpopulacji nieleczonej insuliną (46% vs 39% vs 31%). Interakcja pomiędzy stosowanym leczeniem a stosowaniem insuliny nie była istotna statystycznie (p = 0,0742).

Wyniki analiz przeprowadzonych w subpopulacji chorych leczonych i nieleczonych wcześniej metforminą potwierdziły wnioskowanie z głównej analizy w populacji mITT. Stosowanie empagliflozyny pozwala na skuteczne, istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nowego wystąpienia lub pogorszenia istniejącej nefropatii, odpowiednio HR = 0,68 (95% CI: 0,58; 0,79) i HR = 0,47 (95% CI: 0,37; 0,59). Wielkość korzyści klinicznej ze stosowania empagliflozyny w postaci zmniejszenia ryzyka nowego wystąpienia lub pogorszenia istniejącej nefropatii w grupie chorych nieleczonych wcześniej metforminą była wyższa niż populacji mITT i w subpopulacji leczonej tą substancją (53% vs 39% vs 32%). Interakcja pomiędzy stosowanym leczeniem a stosowaniem metforminy była istotna statystycznie (p = 0,01).

Wyniki oceny punktu końcowego „nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii” przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów leczonych i nieleczonych pochodnymi sulfonilomocznika były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji mITT – zastosowanie empagliflozyny w rozpatrywanej subpopulacji związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego; wartości HR wyniosły odpowiednio HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,77) i HR = 0,60 (95% CI: 0,51; 0,71). Efekt zmniejszenia ryzyka wystąpienia rozpatrywanego zdarzenia związany z zastosowaniem empagliflozyny był liczbowo największy w subpopulacji chorych nieleczonych pochodnymi sulfonilomocznika w porównaniu do subpopulacji chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i populacji mITT (40%

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

vs 38% vs 39%). Interakcja pomiędzy stosowanym leczeniem a stosowaniem pochodnych sulfonilomocznika nie była istotna statystycznie ($p = 0,78$).

5.4.5.2 EMPA-10 vs STD+PBO

5.4.5.2.1 Wyniki w subpopulacji mITT

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

Tabela 53. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

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

5.4.5.2.2 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

Tabela 56. Ocena czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia udaru w wybranych, najważniejszych podgrupach chorych, populacja mITT badania *EMPA-REG OUTCOME*, publikacja *Zinman 2017*.

Oceniany punkt końcowy	EMPA	STD+PBO	HR (95% CI)
HbA1c < 8,5%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ n (%): 54 (3,4%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 12,0 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ n (%): 100 (3,1%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 10,9 	0,91 (0,66; 1,27)
HbA1c ≥ 8,5%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ n (%): 15 (2,1%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 7,2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ n (%): 64 (4,3%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 15,2 	2,13 (1,21; 3,74)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Oceniany punkt końcowy	EMPA	STD+PBO	HR (95% CI)
Wcześniejsze leczenie insuliną: tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ n (%): 28 (2,5%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 8,9 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ n (%): 89 (4,0%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 14,1 	1,57 (1,03; 2,41)
Wcześniejsze leczenie insuliną: nie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ n (%): 41 (3,4%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 11,9 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ n (%): 75 (3,1%) ▪ zdarzenia/1000 pacjento-lat: 10,6 	0,91 (0,62; 1,33)

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

5.4.7 Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową

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

Tabela 57. Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową (mITT); EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

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

W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* w grupie chorych leczonych empagliflozyną odnotowano niższy odsetek zgonów z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową niż w grupie pacjentów leczonych

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

standardowo (2,1 vs 2,4%), ale obserwowana różnica nie była istotna statystycznie; HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,16), p = 0,285.

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

Tabela 58. Zgony z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową w rozbiu na kategorie; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

[^] podane liczby zgonów z określonej przyczyny nie sumują się do całkowitej liczby zgonów niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową, co może sugerować zakwalifikowanie jednego pacjenta do kilku kategorii przyczyn zgonu;

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

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

5.4.8 Hospitalizacja

W analizie ryzyka występowania hospitalizacji bez względu na przyczynę (*all-cause hospitalization*) w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* uwzględniano pierwszą hospitalizację związaną z wystąpieniem dowolnego zdarzenia niepożądanego. Wyniki zostały wyrażone w wartości hazardu względnego (HR).

5.4.8.1 EMPA vs STD+PBO

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 59. Hospitalizacja; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

pt-y – liczba osobolat (ang. *patient-year*);

* różnica częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobolatą (n/1000 osobolat), ang. *incidence rate difference*.

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

5.4.8.2 EMPA-10 vs STD+PBO

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

Tabela 60. Hospitalizacja; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.4.9 Ocena częstości występowania hospitalizacji

W publikacji *Inzucchi 2024* odnaleziono dodatkowe dane, uzupełniające przedstawione powyżej informacje odnośnie ryzyka hospitalizacji dla połączonej grupy chorych otrzymujących empagliflozynę (10 mg oraz 25 mg) oraz placebo. Zamiast analizy czasu do pierwszego zdarzenia danego typu, w wymienionej publikacji wyniki przedstawiano jako stosunek częstości zdarzeń (*rate ratio*).

W ramach wykonanych analiz oceniano występowanie pierwszego zdarzenia oraz całkowitej liczby zdarzeń dla następujących punktów końcowych: hospitalizacja bez względu na przyczynę (tj. związana z wystąpieniem dowolnego zdarzenia niepożądanego) oraz zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji spowodowanej przez dowolne zdarzenia niepożądane, raportowane zgodnie z terminologią MedDRA v18.0, przy czym nie wprowadzono standardowej definicji zdarzenia i wykorzystywano informacje uchwycone w ramach prowadzonej przez badaczy oceny ciężkości zdarzeń niepożądanych. Przeprowadzono również analizy dla złożonych punktów końcowych obejmujących jedno z wymienionych powyżej zdarzeń oraz zgon z dowolnej przyczyny. Dostępne dane odnośnie wymienionych punktów końcowych zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 61. Hospitalizacja lub zgon (śmiertelność całkowita); ocena wyrażona jako stosunek częstości (pierwsze zdarzenia oraz łączna liczba zdarzeń); EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME (Inzucchi 2024)*.

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		Stosunek częstości ¹ (95% CI), p	Szacunkowa liczba uniknię- tych zdarzeń na 1000 pt-y ² (95% CI)	NNT ³ (95% CI)
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y			
Pierwsze zdarzenie							
Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji, lub zgon (śmiertelność całkowita)	1836 (39,2%)	178,4	1008 (43,2%)	207,1	0,86 (0,80; 0,93), p = 0,0001	27,7 (13,0; 42,4)	21,1 (13,9; 43,6)
Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji	1735 (37,0%)	170,0	931 (39,9%)	192,9	0,88 (0,81; 0,95), p = 0,0018	21,9 (7,8; 36,0)	25,7 (15,8; 68,8)
Hospitalizacja bez względu na przyczynę lub zgon (śmiertelność całkowita);	1828 (39,0%)	176,7	1003 (43,0%)	204,9	0,86 (0,80; 0,93), p = 0,0002	27,2 (12,6; 41,8)	21,3 (14,0; 44,8)
Hospitalizacja bez względu na przyczynę	1725 (36,8%)	168,1	925 (39,6%)	190,6	0,88 (0,81; 0,96), p = 0,0021	21,5 (7,4; 35,5)	26,1 (15,9; 71,8)
Zgon (śmiertelność całkowita) ⁴	269 (5,7%)	19,6	194 (8,3%)	28,5	0,69 (0,57; 0,83), p < 0,0001	9,1 (4,5; 13,8)	39,3 (26,1; 80,2)

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA N = 4687		STD+PBO N = 2333		Stosunek częstości ¹ (95% CI), p	Szacunkowa liczba uniknię- tych zdarzeń na 1000 pt-y ² (95% CI)	NNT ³ (95% CI)
	n (%)	n/1000 pt-y	n (%)	n/1000 pt-y			
Łączna liczba zdarzeń							
Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji, lub zgon (śmiertelność całkowita)	3513	387,6	2104	508,2	0,76 (0,69; 0,85), p <0,0001⁵	67,7 (39,5; 95,9)	4,9 (3,5; 8,4)
Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji	3302	350,0	1954	448,7	0,78 (0,70; 0,87), p <0,0001⁶	55,9 (30,0; 81,8)	6,0 (4,1; 11,1)
Hospitalizacja bez względu na przyczynę lub zgon (śmiertelność całkowita);	3382	265,1	2017	327,3	0,81 (0,74; 0,89), p <0,0001	62,4 (35,9; 88,9)	5,4 (3,8; 9,3)
Hospitalizacja bez względu na przyczynę	3168	242,0	1863	291,6	0,83 (0,76; 0,91), p <0,0001	50,4 (26,2; 74,6)	6,6 (4,5; 12,7)

1 wyniki analizy z dopasowaniem pod względem następujących czynników: stosowane leczenie, wiek, płeć, wyjściowy wskaźnik BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowe eGFR, i region geograficzny; w analizach dla pierwszych zdarzeń wykorzystano model Poissona; a w analizach dla łącznej liczby zdarzeń – model ujemny dwumianowy; w którym jako zmienną offsetową uwzględnioną zlogarytmowany okres obserwacji (w dniach);

2 liczbę unikniętych zdarzeń na 1000 osobolat szacowano w oparciu o model Poissona dla pierwszych zdarzeń oraz ujemny model dwumianowy dla łącznej liczby zdarzeń z uwzględnieniem następującego czynnika: stosowane leczenie; w ujemnym modelu dwumianowym jako zmienną offsetową uwzględniono zlogarytmowany okres obserwacji (w dniach);

3 liczba leczonych pacjentów pozwalająca na zapobiegnięcie jednemu zdarzeniu w grupie empagliflozyny w porównaniu do placebo, w okresie 3 lat;

4 dane z publikacji *McGuire 2020*; przedstawione dla kontekstu;

5 RRR = 24%;

6 RRR = 22%.

pt-y – liczba osobolat (ang. *patient-year*).

W analizach uwzględniających wyłącznie pierwsze zdarzenia danego typu zaobserwowano, że terapia empagliflozyną w porównaniu do kontroli istotnie redukuje ryzyko zdarzeń prowadzących do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji oraz ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji oraz zgon, stosunek częstości wyniósł odpowiednio 0,88 (95% CI: 0,81; 0,95), p = 0,0018 oraz 0,86 (95% CI: 0,80; 0,93), p = 0,0001. W ramach oceny ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę oraz ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako hospitalizacja bez względu na przyczynę lub zgon, również odnotowano istotnie mniejsze ryzyko pierwszego zdarzenia danego typu w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej, stosunek częstości był równy odpowiednio 0,88 (95% CI: 0,81; 0,96), p = 0,0021 oraz 0,86 (95% CI: 0,80; 0,93), p = 0,0002.

Przy uwzględnieniu w analizie łącznej liczby zdarzeń również zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zdarzeń prowadzących do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

podczas leczenia empagliflozyną w porównaniu do terapii standardowej, stosunek częstości: 0,78 (95% CI: 0,70; 0,87), $p < 0,0001$. Liczbę zdarzeń unikniętych przez zastosowanie empagliflozyny oszacowano na 55,9 na 1000 osobolat, a wartość NNT była równa 6,0, wskazując, że leczenie empagliflozyną 6 chorych pozwala na uniknięcie jednego dodatkowego zdarzenia w okresie około 3 lat. W pozostałych analizach uwzględniających łączną liczbę zdarzeń danego typu odnotowano zbliżone wyniki: dla złożonego punktu końcowego obejmującego zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji oraz zgon: stosunek częstości: 0,76 (95% CI: 0,69; 0,85), $p < 0,0001$, szacunkowa liczba unikniętych zdarzeń: 67,7 na 1000 osobolat, NNT = 4,9; dla hospitalizacji bez względu na przyczynę: stosunek częstości: 0,83 (95% CI: 0,76; 0,91), $p < 0,0001$, szacunkowa liczba unikniętych zdarzeń: 50,4 na 1000 osobolat, NNT = 6,6; dla złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako hospitalizacja bez względu na przyczynę lub zgon: stosunek częstości: 0,81 (95% CI: 0,74; 0,89), $p < 0,0001$, szacunkowa liczba unikniętych zdarzeń: 62,4 na 1000 osobolat, NNT = 5,4.

Wyniki rozpatrywanych analiz wskazują, że w populacji chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą ChUSN terapia empagliflozyną dodaną do leczenia standardowego zamiast placebo jest związana z istotnie niższym ryzykiem hospitalizacji i/lub zgonu, co odnotowano w analizach uwzględniających wyłącznie pierwsze zdarzenie oraz łączną liczbę zdarzeń, przy czym w ocenach dla całkowitej liczby zdarzeń danego typu obserwowane korzyści ze stosowania empagliflozyny był wyraźniejsze.

W tabeli poniżej przedstawiono dostępne dane odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stanowiących najczęstsze przyczyny przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji dla połączonej grupy chorych otrzymujących empagliflozynę (10 mg oraz 25 mg) oraz placebo.

Tabela 62. Zdarzenia niepożądane stanowiące najczęstsze przyczyny przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji ¹	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)* p	RD (95% CI)* NNH p
ogółem	1735 (37,0%)	931 (39,9%)	0,93 (0,87; 0,99) p = 0,0180	-0,03 (-0,05; 0,00) NNH = 35 (19; 214) p = 0,0194
Zaburzenia serca	633* (13,5%)	359* (15,4%)	0,88 (0,78; 0,99) p = 0,0325	-0,02 (-0,04; 0,00) NNH = 54 (28; 824) p = 0,0362
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	412* (8,8%)	245* (10,5%)	0,84 (0,72; 0,97) p = 0,0202	-0,02 (-0,03; 0,00) NNH = 59 (32; 442) p = 0,0239

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji ¹	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia układu nerwowego	291* (6,2%)	152* (6,5%)	0,95 (0,79; 1,15) p = 0,6186	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6214
Zaburzenia naczyniowe	202* (4,3%)	117* (5,0%)	0,86 (0,69; 1,07) p = 0,1814	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1920
Zaburzenia żołądka i jelit	192* (4,1%)	98* (4,2%)	0,98 (0,77; 1,24) p = 0,8363	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8370
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	145* (3,1%)	82* (3,5%)	0,88 (0,67; 1,15) p = 0,3474	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3573
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	141* (3,0%)	84* (3,6%)	0,84 (0,64; 1,09) p = 0,1847	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1974
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	136* (2,9%)	84* (3,6%)	0,81 (0,62; 1,05) p = 0,1137	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1262

1 zdarzenia występujące u $\geq 3\%$ uczestników badania; raportowane zgodnie z terminologią MedDRA v18.0; wymienione poniżej kategorie zdarzeń nie wykluczają się wzajemnie.

Zarówno w grupie pacjentów stosujących empagliflozynę, jak i w grupie kontrolnej jako najczęstsze przyczyny przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji wymieniono zaburzenia serca (13,5% vs 15,4%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (8,8% vs 10,5%) oraz zaburzenia układu nerwowego (6,2% vs 6,5%). Dla wszystkich rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych, odnotowanych u $\geq 3\%$ uczestników badania, obserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia punktu końcowego w grupie chorych leczonych empagliflozyną względem grupy kontrolnej, różnice pomiędzy analizowanymi grupami osiągnęły istotność statystyczną dla zdarzeń prowadzących do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji ogółem (RR = 0,93 [95% CI: 0,87; 0,99], p = 0,0180), dla zaburzeń serca (RR = 0,88 [95% CI: 0,78; 0,99], p = 0,0325) oraz dla zakażeń i zarażeń pasożytniczych (RR = 0,84 [95% CI: 0,72; 0,97], p = 0,0202).

W publikacji *Inzucchi 2024* zaprezentowano również informacje na temat częstości występowania zdarzeń prowadzących do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji, w zależności od liczby takich zdarzeń przypadających na pacjenta – dane te prezentuje kolejna tabela.

Tabela 63. Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji w zależności od liczby takich zdarzeń na pacjenta; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	HR ¹ (95% CI), p
≥ 1 zdarzenie	1735 (37,0%)	931 (39,9%)	0,89 (0,82; 0,96), p = 0,0030
≥ 2 zdarzenia	770 (16,4%)	428 (18,3%)	0,87 (0,78; 0,98), p = 0,0267

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	HR ¹ (95% CI), p
≥3 zdarzenia	370 (7,9%)	230 (9,9%)	0,78 (0,66; 0,92), p = 0,0032
≥4 zdarzenia	186 (4,0%)	137 (5,9%)	0,67 (0,53; 0,83), p = 0,0003
≥5 zdarzeń	102 (2,2%)	82 (3,5%)	0,62 (0,46; 0,82), p = 0,0011
≥6 zdarzeń	56 (1,2%)	51 (2,2%)	0,55 (0,37; 0,80), p = 0,0019

1 analiza dopasowana, z wykorzystaniem modelu Wei-Lin-Weissfeld, z uwzględnieniem czynników: stosowane leczenie, wiek, płeć, wyjściowa wartość wskaźnika BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowe eGFR, region geograficzny; w modelu uwzględniano maksymalnie 10 zdarzeń na pacjenta; większą liczbę zdarzeń odnotowano u <14 chorych.

Bez względu na liczbę zdarzeń prowadzących do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji odnotowanych u analizowanych pacjentów obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zdarzenia podczas leczenia empagliflozyną dodaną do leczenia standardowego zamiast placebo. Wraz ze wzrostem liczby zdarzeń przypadających na pacjenta obserwowano zwiększanie się wielkości korzystnego efektu empagliflozyny; dla oceny ≥ 1 zdarzenia HR był równy 0,89 (95% CI: 0,82; 0,96), p = 0,0030, a dla oceny ≥ 6 zdarzeń: 0,55 (95% CI: 0,37; 0,80), p = 0,0019.

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji, lub zgon, w zależności od liczby takich zdarzeń przypadających na pacjenta.

Tabela 64. Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji, lub zgon (śmiertelność całkowita) w zależności od liczby takich zdarzeń na pacjenta; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji	EMPA N = 4687 n (%)	STD+PBO N = 2333 n (%)	HR ¹ (95% CI), p
≥1 zdarzenie	1836 (39,2%)	1008 (43,2%)	0,87 (0,80; 0,93), p = 0,0002
≥2 zdarzenia	816 (17,4%)	460 (19,7%)	0,86 (0,77; 0,97), p = 0,0113
≥3 zdarzenia	405 (8,6%)	246 (10,5%)	0,80 (0,68; 0,94), p = 0,0054
≥4 zdarzenia	196 (4,2%)	144 (6,2%)	0,67 (0,54; 0,83), p = 0,0002
≥5 zdarzeń	113 (2,4%)	84 (3,6%)	0,67 (0,50; 0,88), p = 0,0049
≥6 zdarzeń	60 (1,3%)	56 (2,4%)	0,53 (0,37; 0,77), p = 0,0008

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- 1 analiza dopasowana, z wykorzystaniem modelu Wei-Lin-Weissfeld, z uwzględnieniem czynników: stosowane leczenie, wiek, płeć, wyjściowa wartość wskaźnika BMI, wyjściowy poziom HbA_{1c}, wyjściowe eGFR, region geograficzny; w modelu uwzględniano maksymalnie 10 zdarzeń na pacjenta; większą liczbę zdarzeń odnotowano u <14 chorych.

W każdej z wykonanych analiz zaobserwowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji, lub zgon w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej. Wraz ze wzrostem liczby zdarzeń przypadających na pacjenta obserwowano zwiększanie się wielkości korzystnego efektu empagliflozyny; dla oceny ≥ 1 zdarzenia HR był równy 0,87 (95% CI: 0,80; 0,93), $p = 0,0002$, a dla oceny ≥ 6 zdarzeń: 0,53 (95% CI: 0,37; 0,77), $p = 0,0008$.

5.4.10 Kontrola glikemii

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

5.4.10.1 Zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c})

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.4.10.1.1 EMPA vs STD+PBO

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

Tabela 65. Średnie zawartości HbA_{1c}; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

^ średnie zawartości HbA_{1c} w każdym tygodniu obserwacji w każdej grupie przedstawiono wyłącznie na wykresie, w publikacji *Zinman 2015 (Figure 3)*.

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

5.4.10.1.2 EMPA-10 vs STD+PBO

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 66. Średnia zmiana zawartości HbA_{1c}; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Okres obserwacji	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)* [%]
	N	średnia (SE) [%]	N	średnia (SE) [%]	
12 tygodni†	2272	-0,65 (0,02)	2272	-0,11 (0,02)	-0,54 (-0,58;-0,49) p < 0,001
94 tygodnie	bd.	bd.^	bd.	bd.^	-0,42 (-0,48;-0,36), bd.
164 tygodnie	1006	-0,29 (0,03)	962	0,03 (0,03)	-0,31 (-0,40;-0,23) p < 0,001
206 tygodni	bd.	bd.^	bd.	bd.^	-0,24 (-0,40;-0,08), bd.

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających;

† okres utrzymywania stabilnego leczenia podstawowego;

^ średnie zawartości HbA_{1c} w każdym tygodniu obserwacji w każdej grupie przedstawiono wyłącznie na wykresie, w publikacji *Zinman 2015 (Figure 3)*.

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

5.4.10.1.2.1 Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 67. Średnia zmiana zawartości HbA_{1c}; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Okres obserwacji	EMPA-10		STD+PBO		MD (95% CI)* [%]
	N	średnia (SE) [%]	N	średnia (SE) [%]	
Subpopulacja: pacjenci leczeni insuliną					
164 tygodnie	449	-0,16 (0,05)	422	0,08 (0,05)	-0,24 (-0,37;-0,11); p =0,0004
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni insuliną					
164 tygodnie	557	-0,41 (0,04)	540	-0,03 (0,04)	-0,38 (-0,50;-0,26); p < 0,0001
Subpopulacja: pacjenci leczeni sulfonilomocznikiem					
164 tygodnie	452	-0,27 (0,05)	444	0,10 (0,05)	-0,36 (-0,49;-0,23), p < 0,0001
Subpopulacja: pacjenci nieleczeni sulfonilomocznikiem					
164 tygodnie	554	-0,31 (0,04)	518	-0,03 (0,04)	-0,28 (-0,40;-0,16), p < 0,0001

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

5.4.10.2 Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej

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

W publikacjach z badania *EMPA-REG OUTCOME* podano dane pozwalające ocenić wpływ stosowania empagliflozyny na intensywność stosowania innych leków hipoglikemizujących (z uwzględnieniem insuliny). W publikacji z badania (*Zinman 2015*) podano liczby i odsetki pacjentów, u których rozpoczęto

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

stosowanie nowego leku podczas trwania badania (w pełnym okresie obserwacji), w grupie EMPA i STD+PBO (populacja mITT). Dodatkowo w materiałach konferencyjnych (abstrakt *Schernthaler 2016* i poster *Schernthaler 2016a*) podano odsetki pacjentów, u których w czasie badania dokonano intensyfikacji terapii hipoglikemizującej stosowanej wyjściowo u pacjenta, dodano lek hipoglikemizujący, bądź wdrożono obie z wymienionych modyfikacji przebiegu leczenia. Opisane informacje podano dla populacji mITT, z podziałem na grupy przyjmujące empagliflozynę w dawkach 10 i 25 mg (dawkowanie nieuwzględnione w niniejszej analizie).

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

5.4.10.2.1 EMPA vs STD+PBO

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 68. Ordynacja dodatkowych leków hipoglikemizujących lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipoglikemizującej; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Charakterystyka wyjściowa	EMPA	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 4687	N = 2333		
	n (%)	n (%)		
Dodanie leku hipoglikemizującego w trakcie trwania badania				
Dowolny lek hipoglikemizujący	914 (19,5)	736 (31,5)	0,62 (0,57; 0,67) NNT = 9 (8; 11) p < 0,0001	-0,12 (-0,14;-0,10) p < 0,0001
Metformina	172 (3,7)	112 (4,8)	0,76 (0,61; 0,96) NNT = 89 (47; 909) p = 0,0237	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0299
Pochodna sulfonilomocznika	176 (3,8)	164 (7,0)	0,53 (0,43; 0,66) NNT = 31 (23; 48) p < 0,0001	-0,03 (-0,04;-0,02) p < 0,0001
Inhibitor DPP-4	263 (5,6)	193 (8,3)	0,68 (0,57; 0,81) NNT = 38 (26; 74) p < 0,0001	-0,03 (-0,04;-0,01) p < 0,0001
Agonista PPAR-γ	56 (1,2)	68 (2,9)	0,41 (0,29; 0,58) NNT = 59 (41; 104) p < 0,0001	-0,02 (-0,02;-0,01) p < 0,0001
Agonista GLP-1	65 (1,4)	57 (2,4)	0,57 (0,40; 0,81) NNT = 95 (57; 289) p = 0,0016	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0036
Insulina	273 (5,8)	268 (11,5)	0,51 (0,43; 0,60) NNT = 18 (15; 24) p < 0,0001	-0,06 (-0,07;-0,04) p < 0,0001
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja terapii hipoglikemizującej w fazie leczenia				
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia	1523* (32,5)	1264* (54,2)	0,60 (0,57; 0,63) NNT = 5 (5; 6) p < 0,0001	-0,22 (-0,24;-0,19) p < 0,0001
Intensyfikacja dotychczasowego leczenia	1092* (23,3*)	931* (39,9)	0,58 (0,54; 0,63) NNT = 7 (6; 8) p < 0,0001	-0,17 (-0,19;-0,14) p < 0,0001
Dodanie leku hipoglikemizującego	691* (14,7*)	630* (27,0)	0,55 (0,50; 0,60) NNT = 9 (7; 10) p < 0,0001	-0,12 (-0,14;-0,10) p < 0,0001

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

na każdych 9 (95% CI: 8; 11) leczonych pacjentów jeden chory uniknie w tym okresie konieczności dalszej intensyfikacji leczenia hipoglikemizującego w postaci ordynacji kolejnego leku przeciwcukrzycowego.

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

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

Dodatkowe informacje odnośnie dodania lub intensyfikacji stosowanego leczenia hipoglikemizującego, w kontekście zastosowania insuliny, odnaleziono w dodatkowej analizie raportowanej w publikacji *Vaduganathan 2021*. Autorzy rozpatrywali utrzymane (przez przynajmniej 2 kolejne wizyty w odstępie co najmniej 13 tygodni) wprowadzenie insuliny u pacjentów nie otrzymujących tego leczenia wyjściowo, utrzymane zwiększenie dawki (o >20%) w przypadku chorych leczonych wyjściowo insuliną, oraz utrzymane zmniejszenie dawki (również o >20%) insuliny u chorych otrzymujących ją wyjściowo. Opisane punkty końcowe analizowano jako punkty typu czas do zdarzenia. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 69. Dodanie insuliny lub intensyfikacja jej dawkowania; EMPAvs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA, N	STD+PBO, N	HR (95% CI)
Utrzymane wprowadzenie insuliny u pacjentów nie otrzymujących wyjściowo tego leku	2435	1198	0,40 (0,32; 0,49), p < 0,0001
Utrzymane zwiększenie (o >20%) dawki insuliny u pacjentów otrzymujących takie leczenie wyjściowo	2252	1135	0,42 (0,36; 0,49), p < 0,0001
Utrzymane zmniejszenie (o >20%) dawki insuliny u pacjentów otrzymujących takie leczenie wyjściowo	2252	1135	1,87 (1,39; 2,51), p < 0,0001

Ogółem, leczenie empagliflozyną istotnie zmniejszało ryzyko konieczności wprowadzenia insuliny lub zintensyfikowania jej dawkowania w porównaniu z leczeniem standardowym, odpowiednio HR = 0,40 (95% CI: 0,32; 0,49), p < 0,0001 oraz 0,42 (95% CI: 0,36; 0,49), p < 0,0001. Jednocześnie, lek istotnie zwiększał prawdopodobieństwo utrzymanego zmniejszenia dawki stosowanej wyjściowo insuliny: HR = 1,87 (95% CI: 1,39; 2,51), p < 0,00001.

5.4.10.2.2 EMPA-10 vs STD+PBO

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

Tabela 70. Ordynacja dodatkowych leków hipoglikemizujących lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipoglikemizującej; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

5.4.10.3 Zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (FPG)

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

5.4.10.3.1 EMPA-10 vs STD+PBO

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

Tabela 71. Średnia zmiana stężenia FPG; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających;

† okres utrzymywania stabilnego leczenia podstawowego.

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

5.4.11 Kontrola masy ciała

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

5.4.11.1 Zmiana masy ciała

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

5.4.11.1.1 EMPA-10 vs STD+PBO

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 72. Średnia zmiana masy ciała; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających;

† okres utrzymywania stabilnego leczenia podstawowego.

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

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

Tabela 73. Średnia zmiana masy ciała w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania insuliny; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

5.4.11.2 Inne mierniki otyłości i otłuszczenia ciała

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

5.4.11.2.1 EMPA-10 vs STD+PBO

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

Tabela 74. Średnie zmiany wartości mierników otyłości i otłuszczenia ciała; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

* analiza z dopasowaniem poziomu zmiennych zakłócających.

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

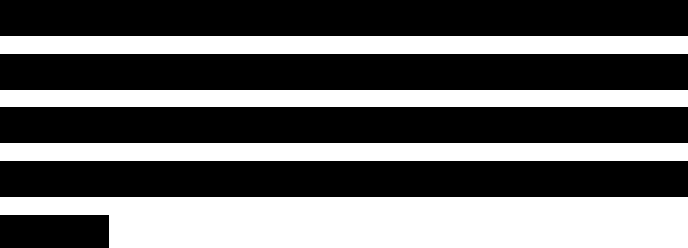
Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

5.4.12 Kontrola ciśnienia tętniczego krwi

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

5.4.12.1 Zmiana ciśnienia tętniczego krwi

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

5.4.12.2 Dodanie leku hipotensyjnego

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

Tabela 75. Ordynacja dodatkowych leków hipotensyjnych; EMPA vs STD+PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

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

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

5.4.12.3 Zmiana częstości rytmu serca

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

5.4.13 Kontrola stężenia lipidów

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.4.13.1 Dodanie leku hipolipemizującego

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

Tabela 76. Ordynacja dodatkowych leków hipolipemizujących; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach.

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

5.4.13.2 Zmiana stężenia cholesterolu we krwi

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

5.4.14 Wpływ na przebieg profilaktyki przeciwzakrzepowej

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

5.4.14.1 Dodanie leku przeciwzakrzepowego

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

Tabela 77. Ordynacja dodatkowych leków przeciwzakrzepowych; EMPA vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacjach

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

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

5.4.15 Utrzymanie czynności nerek

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

5.4.15.1 Zmiana wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR)

Wyniki w publikacji *Wanner 2016* przedstawiono:

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

5.4.15.1.1 EMPA-10 vs STD+PBO

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości średnich zmian eGFR [ml/min/1,73 m²] w grupie chorych leczonych empagliflozyną 10 mg oraz grupie kontrolnej, ocenionych w okresach wyodrębnionych przez autorów badania.

Tabela 78. Średnia zmiana eGFR (CKD-EPI); EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

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

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacjach;

[†] liczby analizowanych pacjentów na podst. danych podanych na wykresie - tydzień 4. (Wanner 2016, Figure 3 A);

[‡] liczby analizowanych pacjentów na podst. danych podanych na wykresie (Wanner 2016, Figure 3 B).

W pierwszym 4-tygodniowym okresie leczenia w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* obserwowano krótkotrwałe pogorszenie czynności nerek (spadek eGFR) w grupie pacjentów leczonych empagliflozyną 10 mg, przy niewielkim wzroście eGFR w grupie STD+PBO. Różnica średnich tygodniowych zmian eGFR wyniosła 0,63 (95% CI: 0,52; 0,74) ml/min/1,73 m² na niekorzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie (p < 0,001).

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

STD+PBO. Różnica średnich rocznych zmian eGFR wyniosła 1,48 (95% CI: 1,15; 1,81) ml/min/1,73 m² na korzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

W końcowej fazie badania, obejmującej ok. miesięczny okres obserwacji po zaprzestaniu przyjmowania testowanego leku (faza bez badanego leczenia), u chorych leczonych empagliflozyną 10 mg nastąpił wzrost eGFR, a w grupie kontrolnej – niewielki spadek. Różnica średnich tygodniowych zmian eGFR wyniosła 0,52 (95% CI: 0,41; 0,63) ml/min/1,73 m² na korzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

Ogółem, w pełnym okresie obserwacji w badaniu, różnica średnich zmian eGFR wyniosła 4,7 (95% CI: 4,0; 5,5) ml/min/1,73 m² na korzyść empagliflozyny i była istotna statystycznie ($p < 0,001$), co wskazuje na spowolnienie procesu utraty czynności nerek u chorych leczonych empagliflozyną, w porównaniu z pacjentami poddawanymi terapii standardowej.

5.4.15.2 Zmiana stężenia kwasu moczowego i ryzyko wystąpienia dny moczanowej

Jak podają autorzy badania, w okresie obserwacji stosowanie empagliflozyny związane było z niewielkim zmniejszeniem – w porównaniu z grupą kontrolną – stężenia kwasu moczowego. Szczegółowe wyniki odnośnie tego punktu końcowego zamieszczono w publikacji *Ferreira 2022*. Po 52 tygodniach terapii, dopasowana różnica średniej zmiany stężenia kwasu moczowego w grupie empagliflozyny (obie dawki połączone) względem kontroli wynosiła -0,37 (95% CI: -0,42; -0,31) mg/dl. Autorzy przedstawili również wyniki analizy czasu do pojawienia się dny moczanowej, lub wprowadzenie leczenia przeciwko temu schorzeniu (u chorych wyjściowo nie otrzymujących takiego leczenia) – analizowane parametry podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 79. Ryzyko wystąpienia dny moczanowej, lub konieczności wprowadzenia leczenia przeciwko temu schorzeniu, badanie EMPA-REG OUTCOME (*Ferreira 2022*).

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
Nowy przypadek dny moczanowej lub wprowadzenia leczenia przeciwko dnie moczanowej, n/N (%) [częstość/1000 pacjento-lat]	157/4418 (3,6%) [14,1]	74/2204 (3,4%) [13,4]	114/2189 (5,2%) [21,6]	HR = 0,67 (95% CI: 0,53; 0,85), p = 0,0011	HR = 0,63 (95% CI: 0,47; 0,85), p = 0,0023
Nowy przypadek dny moczanowej, n/N (%) [częstość/1000 pacjento-lat]	77/4687 (1,6%) [6,4]	45/2345 (1,9%) [7,6]	47/2333 (2,0%) [8,2]	HR = 0,81 (95% CI: 0,56; 1,16), p = 0,2530	HR = 0,96 (95% CI: 0,64; 1,45), p = 0,8585

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
Nowy przypadek wprowadzenia leczenia przeciwko dnie moczanowej, n/N (%) [częstość/1000 pacjento-lat]	135/4418 (3,1%) [12,1]	62/2204 (2,8%) [11,2]	104/2189 (4,8%) [19,7]	HR = 0,63 (95% CI: 0,49; 0,82), p = 0,0004	HR = 0,58 (95% CI: 0,42; 0,80), p = 0,0007

Ryzyko wystąpienia nowego przypadku dny moczanowej, lub konieczności wprowadzenia leczenia tej choroby było istotnie zmniejszone u chorych otrzymujących empagliflozynę, zarówno ogółem, HR = 0,67 (95% CI: 0,53; 0,85), p = 0,0011, jak i w dawce 10 mg: HR = 0,63 (95% CI: 0,47; 0,85), p = 0,0023.

5.5 Bezpieczeństwo

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

W publikacjach z badania *EMPA-REG OUTCOME* przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem – z wyodrębnieniem zdarzeń poważnych (*severe*) i ciężkich (*serious*) oraz zdefiniowanych protokołem zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI, ang. *Adverse Events of Special Interest*). W analizie własnej podstawowym źródłem danych o liczbie i odsetkach pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane była publikacja *Zinman 2015*, w której wyniki podano dla populacji mITT.

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

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

5.5.1 Zdarzenia niepożądane

5.5.1.1 EMPA vs STD+PBO

Liczby i odsetki pacjentów w grupie leczonej empagliflozyną oraz kontrolnej, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, przedstawiono w tabeli poniżej. Wartości względnych i bezwzględnych parametrów korzyści lub ryzyka klinicznego (w zależności od kierunku różnicy) związanego ze stosowaniem

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

empagliflozyny zamiast wyłącznie standardowego leczenia hipoglikemizującego obliczono w ramach analizy własnej.

Tabela 80. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
	N = 4687 n (%)	N = 2333 n (%)			
Zdarzenia niepożądane ogółem, według nasilenia i ciężkości					
Zdarzenie niepożądane (dowolne)#	4230 (90,2)	2139 (91,7)	0,98 (0,97; 1,00) NNT = 70 (36; 3449) p = 0,0450	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0455	
Poważne zdarzenie niepożądane (severe adverse event)	1100 (23,5)	592 (25,4)	0,92 (0,85; 1,01) p = 0,0775	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0812	
Ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)	1789 (38,2)	988 (42,3)	0,90 (0,85; 0,96) NNT = 24 (16; 58) p = 0,0007	-0,04 (-0,07; -0,02) p = 0,0008	
Ciężkie zdarzenie niepożądane – zgon	176 (3,8)	119 (5,1)	0,74 (0,59; 0,92) NNT = 75 (42; 334) p = 0,0083	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0117	
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	813 (17,3)	453 (19,4)	0,89 (0,81; 0,99) NNT = 49 (25; 745) p = 0,0329	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0361	
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)					
Epizody hipoglikemii					
Potwierdzony epizod hipoglikemii**	1303 (27,8)	650 (27,9)	1,00 (0,92; 1,08) p = 0,9573	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9573	
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	63 (1,3)	36 (1,5)	0,87 (0,58; 1,31) p = 0,5057	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5151	
Zakażenia dróg moczowo-płciowych					
Zakażenie dróg moczowych	842 (18,0)	423 (18,1)	0,99 (0,89; 1,10) p = 0,8641	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8643	
u mężczyzn†	350 (10,5)	158 (9,4)	1,12 (0,93; 1,33) p = 0,2297	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2210	
u kobiet‡	492 (36,4)	265 (40,6)	0,90 (0,80; 1,01) p = 0,0686	-0,04 (-0,09; 0,00) p = 0,0733^	
Powikłane zakażenie dróg moczowych§	82 (1,7)	41 (1,8)	1,00 (0,69; 1,44) p = 0,9811	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9811	
Powikłane zakażenia dróg	Zakażenie dróg moczowych	29 (0,6)	16 (0,7)	0,90 (0,49; 1,66) p = 0,7402	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7443
	Urosepsa (posocznica moczowa)	17 (0,4)	3 (0,1)	2,82 (0,83; 9,62) p = 0,0975	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0417

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 4687	N = 2333		
	n (%)	n (%)		
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	13 (0,3)	4 (0,2)	1,62 (0,53; 4,96) p = 0,3997	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3573
Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	10 (0,2)	10 (0,4)	0,50 (0,21; 1,19) p = 0,1182	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1543
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	8 (0,2)	6 (0,3)	0,66 (0,23; 1,91) p = 0,4473	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4746
Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	2 (0,1)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,1364	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2165
Zakażenie nerek	4 (0,1)	2 (0,1)	1,00 (0,18; 5,43) p = 0,9959	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9959
Grzybicze zakażenie dróg moczowych	3 (0,1)	0 (0,0)	3,49 (0,18; 67,44) p = 0,4089	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2013
Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4323
Zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez pałeczkę okrężnicy	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4323
Zakażenie dróg moczowych wywołane przez pałeczkę ropy błękitnej	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5938
Gruczołowe zapalenie pęcherza moczowego	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5938
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4323
Zapalenie nerek	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5938
Zakażenie narządów płciowych	301 (6,4)	42 (1,8)	3,57 (2,59; 4,91) NNH = 22 (19; 27) p < 0,0001	0,05 (0,04; 0,06) p < 0,0001
u mężczyzn†	166 (5,0)	25 (1,5)	3,34 (2,21; 5,07) NNH = 29 (23; 40) p < 0,0001	0,03 (0,03; 0,04) p < 0,0001
u kobiet††	135 (10,0)	17 (2,6)	3,84 (2,34; 6,30) NNH = 14 (11; 19) p < 0,0001	0,07 (0,05; 0,09) p < 0,0001
Inne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu				
Zmniejszenie objętości płynów	239 (5,1)	115 (4,9)	1,03 (0,83; 1,28) p = 0,7593	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7580
Ostra niewydolność nerek	246 (5,2)	155 (6,6)	0,79 (0,65; 0,96) NNT = 72 (39; 501) p = 0,0177	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0222

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 4687	N = 2333		
	n (%)	n (%)		
Ostre uszkodzenie nerek	45 (1,0)	37 (1,6)	0,61 (0,39; 0,93) NNT = 160 (84; 2123) p = 0,0228	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,0340
Obrzęk	212 (4,5)	216 (9,3)	0,49 (0,41; 0,59) NNT = 22 (17; 30) p < 0,0001	-0,05 (-0,06; -0,03) p < 0,0001
Cukrzycowa kwasica ketonowa	4 (0,1)	1 (0,0)	1,99 (0,22; 17,80) p = 0,5378	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4823
Incydent zakrzepowo-zatorowy	30 (0,6)	20 (0,9)	0,75 (0,42; 1,31) p = 0,3096	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3314
Złamanie kości	179 (3,8)	91 (3,9)	0,98 (0,76; 1,25) p = 0,8672	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8676
Inne analizowane zdarzenia niepożądane				
Hiperkaliemia [‡]	93* (2,0*)	78* (3,3*)	0,59 (0,44; 0,80) NNT = 74 (46; 190) p = 0,0006	-0,01 (-0,02; -0,01) p = 0,0014

szczegółowy wykaz ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* został udostępniony w domenie publicznej, w rejestrze badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov 2016*);

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** stężenie glukozy we krwi < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) lub hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej;

§ odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica moczowa lub ciężkie zdarzenie spójne z definicją zakażenia dróg moczowych;

‡ liczba pacjentów ocenionych w grupie EMPA = 4685;

† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji mężczyzn (N=3336 w grupie EMPA i 1680 w grupie STD+PBO);

†† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji kobiet (N=1351 w grupie EMPA i 653 w grupie STD+PBO).

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

wartość NNH - dodatkowy przypadek urosepsy może wystąpić dodatkowo u jednego na 428 leczonych pacjentów.

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

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

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

5.5.1.2 EMPA-10 vs STD+PBO

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

Tabela 81. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA-10	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 2345	N = 2333		
	n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem, według nasilenia i ciężkości				
Zdarzenie niepożądane (dowolne)	2112 (90,1)	2139 (91,7)	0,98 (0,96; 1,00) p = 0,0544	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0542

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA-10	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
	N = 2345	N = 2333			
	n (%)	n (%)			
Poważne zdarzenie niepożądane	536 (22,9)	592 (25,4)	0,90 (0,81; 1,00) NNT = 40 (21; 1491) p = 0,0443	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0440	
Ciężkie zdarzenie niepożądane (dowolne)	876 (37,4)	988 (42,3)	0,88 (0,82; 0,95) NNT = 21 (13; 46) p = 0,0005	-0,05 (-0,08; -0,02) p = 0,0005	
Ciężkie zdarzenie niepożądane- zgon	97 (4,1)	119 (5,1)	0,81 (0,62; 1,05) p = 0,1169	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1161	
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	416 (17,7)	453 (19,4)	0,91 (0,81; 1,03) p = 0,1405	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1402	
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI)					
Epizody hipoglikemii					
Potwierdzony epizod hipoglikemii**	656 (28,0)	650 (27,9)	1,00 (0,92; 1,10) p = 0,9312	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,9312	
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	33 (1,4)	36 (1,5)	0,91 (0,57; 1,46) p = 0,7001	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7000	
Zakażenia dróg moczowo-płciowych					
Zakażenie dróg moczowych	426 (18,2)	423 (18,1)	1,00 (0,89; 1,13) p = 0,9751	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9751	
u mężczyzn†	180 (10,9)	158 (9,4)	1,16 (0,95; 1,42) p = 0,1562	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,1558	
u kobiet‡	246 (35,5)	265 (40,6)	0,88 (0,76; 1,00) p = 0,0576	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0572	
Powikłane zakażenie dróg moczowych§	34 (1,4)	41 (1,8)	0,83 (0,53; 1,30) p = 0,4032	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4025	
Powikłane zakażenia dróg moczowych – w rozbiću na hasła MedDRA	Zakażenie dróg moczowych	13 (0,6)	16 (0,7)	0,81 (0,39; 1,68) p = 0,5676	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5670
	Urosepsa (posocznica moczowa)	6 (0,3)	3 (0,1)	1,99 (0,50; 7,95) p = 0,3301	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3201
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	3 (0,1)	4 (0,2)	0,75 (0,17; 3,33) p = 0,7012	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7003
	Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	4 (0,2)	10 (0,4)	0,40 (0,12; 1,27) p = 0,1189	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1065
	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	7 (0,3)	6 (0,3)	1,16 (0,39; 3,45) p = 0,7885	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7883
	Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	2 (0,1)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2474
	Zakażenie nerek	1 (0,0)	2 (0,1)	0,50 (0,05; 5,48) p = 0,5685	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5609

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA-10	STD+PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 2345	N = 2333		
	n (%)	n (%)		
Grzybicze zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	0 (0,0)	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000
Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4786
Zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez pałeczkę okrężnicy	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4786
Zakażenie dróg moczowych wywołane przez pałeczkę ropy błękitnej	0 (0,0)	0 (0,0)	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000
Gruczołowe zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	1 (0,0)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4786
Zapalenie nerek	1 (0,0)	0 (0,0)	2,98 (0,12; 73,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4798
Zakażenie narządów płciowych	153 (6,5)	42 (1,8)	3,62 (2,59; 5,07) NNH = 22 (18; 28) p < 0,0001	0,05 (0,04; 0,06) p < 0,0001
u mężczyzn†	89 (5,4)	25 (1,5)	3,62 (2,33; 5,61) NNH = 26 (20; 38) p < 0,0001	0,04 (0,03; 0,05) p < 0,0001
u kobiet††	64 (9,2)	17 (2,6)	3,55 (2,10; 6,00) NNH = 16 (11; 25) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,09) p < 0,0001
Inne zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu				
Zmniejszenie objętości płynów	115 (4,9)	115 (4,9)	0,99 (0,77; 1,28) p = 0,9682	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9682
Ostra niewydolność nerek	121 (5,2)	155 (6,6)	0,78 (0,62; 0,98) NNT = 68 (36; 748) p = 0,0318	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0312
Ostre uszkodzenie nerek	26 (1,1)	37 (1,6)	0,70 (0,42; 1,15) p = 0,1591	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1569
Cukrzycowa kwasica ketonowa	3 (0,1)	1 (0,0)	2,98 (0,31; 28,67) p = 0,3435	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,3189
Incydent zakrzepowo-zatorowy	9 (0,4)	20 (0,9)	0,45 (0,20; 0,98) NNT = 212 (109; 4276) p = 0,0447	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0392
Złamanie kości	92 (3,9)	91 (3,9)	1,01 (0,76; 1,34) p = 0,9681	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9681

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** stężenie glukozy we krwi < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) lub hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej;

§ odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica moczowa lub ciężkie zdarzenie spójne z definicją zakażenia dróg moczowych;

† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji mężczyzn (N=1653 w grupie EMPA-10 i 1680 w grupie STD+PBO);

†† odsetki i parametry EBM obliczono dla subpopulacji kobiet (N=692 w grupie EMPA-10 i 653 w grupie STD+PBO).

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Co najmniej jedno poważne (*severe*) zdarzenie niepożądane wystąpiło u 22,9% pacjentów leczonych empagliflozyną 10 mg i u 25,4% pacjentów w grupie kontrolnej. Różnica na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie; RR = 0,90 (95% CI: 0,81; 1,00), p = 0,0443. Uzyskanie jednego dodatkowego przypadku uniknięcia poważnego zdarzenia niepożądanego wymaga zastosowania empagliflozyny u 40 chorych.

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

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

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

5.5.2 Parametry laboratoryjne o istotnym znaczeniu klinicznym

5.5.2.1 EMPA-10 vs STD+PBO

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 82. Średnie zmian parametrów laboratoryjnych względem poziomu wyjściowego; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy†	EMPA-10	STD+PBO	MD (95% CI)*
	N = 2345	N = 2333	
	Średnia zmiana (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Parametry czynności szpiku kostnego, nerek i wątroby			
Hematokryt [%]	4,8 (5,5)	0,9 (4,7)	3,90 (3,61; 4,19) p < 0,0001
Hemoglobina [g/dl]	0,8 (1,3)	-0,1 (1,2)	0,90 (0,83; 0,97) p < 0,0001
Kreatynina w osoczu [mg/dl]	0,04 (0,18)	0,03 (0,22)	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0888
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	-2,3 (12,1)	-2,0 (11,5)	-0,30 (-0,98; 0,38) p = 0,3848
AST [j/l]	0 (15)	0 (24)	0,00 (-1,15; 1,15) p = 1,0000
ALT [j/l]	-1 (17)	0 (32)	-1,00 (-2,47; 0,47) p = 0,1817
ALP [j/l]	3 (33)	5 (33)	-2,00 (-3,89; -0,11) p = 0,0382
Elektrolyty			
Sód [mEq/l]	0 (2)	0 (2)	0,00 (-0,11; 0,11) p = 1,0000
Potas [mEq/l]	0,0 (0,4)	0,0 (0,4)	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Wapń [mEq/l]	0,0 (0,5)	0,0 (0,5)	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Magnez [mEq/l]	0,1 (0,2)	0,0 (0,2)	0,10 (0,09; 0,11) p < 0,0001
Chlor [mEq/l]	-1 (2)	-1 (2)	0,00 (-0,11; 0,11) p = 1,0000
Fosforany [mEq/l]	0,1 (0,3)	0,0 (0,3)	0,10 (0,08; 0,12) p < 0,0001

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Jardiance (ChPL *Jardiance 2023*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Cukrzyca typu 2

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

Niewydolność serca

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny był zasadniczo spójny w badanych wskaźnikach.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Tabela 83. Działania niepożądane u pacjentów obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli (ChPL Jardiance 2023).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania działań dowolnego stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie narządów płciowych (kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych)	Często
	Zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznica moczopochodna)	Często
	Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną 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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania działań dowolnego stopnia
	Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zmniejszenie objętości płynów	Bardzo często
	Zwiększone oddawanie moczu	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Dyzuria	Niezbyt często
	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek	Bardzo rzadko
	Zwiększenie stężenia lipidów w surowicy	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej zwiększenie hematokrytu	Niezbyt często

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

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

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

Ciężka hipoglikemia (zdarzenia wymagające interwencji)

Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkiej hipoglikemii przy stosowaniu empagliflozyny w porównaniu do placebo, w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą, w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą lub bez niej, w leczeniu skojarzonym z linagliptyną i metforminą, jako leczenie dodane do terapii standardowej oraz w razie stosowania skojarzenia empagliflozyny z metforminą u nieleczonych uprzednio pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi osobnymi lekami empagliflozyną i metforminą. Zwiększoną częstość zaobserwowano w przypadku stosowania jako leczenie skojarzone z insuliną podstawową w skojarzeniu z metforminą lub bez niej oraz w skojarzeniu z pochodną

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

sulfonilomocznika lub bez niego (10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosowywać dawki insuliny; 10 mg empagliflozyny: 0%; 25 mg empagliflozyny: 1,3%; placebo: 0% w ciągu 78 tygodni badania) i jako leczenie skojarzone z insuliną MDI w skojarzeniu z metforminą lub bez niej (empagliflozyna 10 mg: 0,5%, empagliflozyna 25 mg: 0,5%, placebo: 0,5% podczas pierwszych 18 tygodni leczenia, gdy nie można było dostosować dawki insuliny; empagliflozyna 10 mg: 1,6%, empagliflozyna 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% w ciągu 52 tygodni badania).

W badaniach dotyczących niewydolności serca *EMPEROR* ciężką hipoglikemię obserwowano z podobną częstością występowania u pacjentów z cukrzycą podczas leczenia empagliflozyną i placebo w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem 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%).

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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.

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji np. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

SGLT-2, a u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej należy zachować ostrożność. W odnalezionym dokumencie podkreślono jednak, że korzyści ze stosowania tego typu leków w cukrzycy typu 2 nadal przeważają nad ryzykiem. Przypomniano także, że cukrzyca typu 1 nie jest zarejestrowanym wskazaniem do stosowania tej klasy leków. Do zagadnienia kwasicy ketonowej wydano także trzy komunikaty polskie, w których przedstawiono zmiany zaleceń odnośnie postępowania w przypadku tego zdarzenia niepożądanego (*URPL 2015, URPL 2016a i URPL 2016b*) – w ostatnich z nich do przedstawionych powyżej zaleceń dodano, że nie jest zalecane włączanie terapii inhibitorami SGLT-2 u chorych, u których wystąpiła już kwasica ketonowa oraz że u pacjentów hospitalizowanych można ponownie wznowić terapię tymi lekami po ustabilizowaniu jego stanu. Odnaleziono również komunikat datowany na 21 stycznia 2019 roku (*URPL 2019*), skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia, w którym informowano o odnotowanych przypadkach zgorzeli Fourniera (martwicze zapalenie powięzi krocza – rzadka, potencjalnie zagrażająca życiu infekcja) po prowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2. W przypadku podejrzenia zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie inhibitora SGLT2 oraz niezwłocznie rozpocząć leczenie.

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Jardiance jest hipoglikemia (niski poziom cukru we krwi), gdy lek jest przyjmowany z sulfonilomocznikiem lub insuliną, oraz zmniejszona ilość płynów w organizmie, gdy lek jest stosowany w leczeniu niewydolności serca (*EMA 2024*).

W dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2018-2024, dostępnych na stronie EMA odnaleziono następujące komunikaty dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna):

- ze względu na przypadki zgorzeli Fourniera obserwowane u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT-2, zalecono odpowiednie zaktualizowanie Charakterystyk Produktów Leczniczych dla poszczególnych leków z tej grupy, z uwzględnieniem tej informacji (*PRAC 2018*),
- ze względu na sygnały dotyczące przypadków cukrzycowej kwasicy ketonowej u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT-2, których poddano operacji (zidentyfikowane w bazie EudraVigilance i w literaturze), zalecono przeprowadzenie oceny pod tym kątem dla całej klasy leków (*PRAC 2019, PRAC 2019a*),

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- w wyniku przeprowadzonej okresowej oceny bezpieczeństwa dla produktu Jardiance, oceniono, że balans korzyści i ryzyka empagliflozyny w zarejestrowanych wskazaniach pozostaje bez zmian; zalecono aktualizację Charakterystyki Produktu Leczniczego o następujące informacje: występowanie zdarzenia niepożądanego: cewkowo-śródmiąższowe zapalenia nerek z częstotścią „bardzo rzadka”, ryzyko interakcji lekowych pomiędzy empagliflozyną z litem; dodatkowo wskazano konieczność przeprowadzenia oceny pod kątem wyżej wymienionych zdarzeń dla pozostałych inhibitorów SGLT-2 (PRAC 2021),
- aktualizacja Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz planu zarządzania ryzykiem (RMP, z ang. *Risk Management Plan*) dla Jardiance w następujący sposób: usunięcie ostrzeżenia o ryzyku amputacji kończyn dolnych w oparciu o końcowe wyniki badania 1245.171. (PRAC 2022, PRAC 2022b),
- aktualizacja planu zarządzania ryzykiem (RMP, z ang. *Risk Management Plan*) dla Jardiance w następujący sposób: usunięcie ostrzeżenia o złamaniach kości opisanych jako istotne potencjalne ryzyko oraz usunięcie określenia o „brakujących informacjach” dla kobiet w ciąży i karmiących piersią jako (PRAC 2022a),
- aktualizacja Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz planu zarządzania ryzykiem (RMP, z ang. *Risk Management Plan*) dla Jardiance w następujący sposób: usunięcie istniejącego ostrzeżenia o ryzyku uszkodzenia wątroby w oparciu o końcowe wyniki badania 1245.96. (PRAC 2023),
- ze względu na odnalezienie informacji o przypadkach policytemii obserwowanych u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT-2 (w publikacji prezentującej serię przypadków pacjentów leczonych różnymi inhibitorami SGLT-2 oraz w bazie danych EudraVigilance) wskazano konieczność dalszej oceny pod tym kątem dla produktów zawierających inhibitor SGLT-2 – dapagliflozynę; jednak w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających empagliflozynę uznano, że zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacje odnośnie wzrostu hematokrytu są wystarczające i nie ma konieczności prowadzenia dalszych działań (PRAC 2024).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u $\geq 5\%$ pacjentów) działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Jardiance to: zakażenia dróg moczowych i grzybicze zakażenia żeńskich narządów płciowych (FDA 2023).

Na stronie internetowej FDA, w artykule informującym o zarejestrowaniu empagliflozyny w leczeniu chorych na cukrzycę z współtowarzyszącymi chorobami sercowo-naczyniowymi (2 grudnia 2016)

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

odnaleziono informacje o ogólnym profilu bezpieczeństwa empagliflozyny (FDA 2016). W komunikacie z 2018 roku informowano o rzadkich przypadkach poważnych zakażeń okolicy narządów płciowych obserwowanych u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT-2 (w tym: zgorzel Fourniera). Wskazano, że pacjenci doświadczający objawów takich jak bolesność, zaczerwienienie lub obrzęk okolicy narządów płciowych, oraz gorączka lub złe samopoczucie powinni natychmiast zgłosić się do lekarza. Ze względu na możliwość szybkiego pogorszenia stanu pacjenta, wskazane jest szybkie wdrożenie leczenia (należy rozważyć chirurgiczne opracowanie zmiany chorobowej i/lub antybiotykoterapię szerokospektralną), odstawienie inhibitora SGLT-2 i zastosowanie alternatywnego leczenia hipoglikemizującego. Podano, że informacje odnośnie bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 powinny zostać odpowiednio zaktualizowane, uwzględniając powyższe informacje (FDA 2018). Odnaleziono także komunikat z 2020 r. informujący o wprowadzeniu zmian w informacji odnośnie bezpieczeństwa produktu Jardiance – dodano ostrzeżenie o możliwości wystąpienia kwasicy ketonowej i poważnych zakażeń dróg moczowych oraz przedstawiono rekomendacje postępowania oraz monitorowania pacjentów. Dokument stanowi odniesienie do komunikatu z 2015 roku, w którym po raz pierwszy informowano o sygnałach dotyczących występowania kwasicy ketonowej u pacjentów stosujących inhibitory SGLT-2. W związku z tym przeprowadzona została analiza informacji z bazy FAERS, na tej podstawie zidentyfikowano przypadki kwasicy ketonowej u leczonych inhibitorami SGLT-2 pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2, którzy z tego powodu wymagali hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym. Podano, że ze względu na stosunkowo niskie stężenie glukozy we krwi (w odniesieniu do innych przypadków kwasicy ketonowej), w wielu przypadkach rozpoznanie było opóźnione. W bazie danych FAERS zidentyfikowano także przypadki urosepsy lub odmiedniczkowego zapalenia nerek, rozwijających się w wyniku zakażenia dróg moczowych. Pacjenci byli hospitalizowani, niektórzy wymagali przyjęcia na oddział intensywnej terapii lub dializ. W komunikacie podano, że do objawów kwasicy ketonowej należą nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie i trudności z oddychaniem, a zakażenia dróg moczowych mogą objawiać się jako uczucie pieczenia podczas oddawania moczu, częstomocz, parcia naglące, dolegliwości bólowe w dolnej części brzucha lub miednicy, gorączka i krwinkomocz/krwimocz. U pacjentów doświadczających objawów wskazujących na możliwość kwasicy ketonowej lub infekcji dróg moczowych wskazane jest przerwanie leczenia inhibitorami SGLT-2 i skontaktowanie się z ośrodkiem medycznym. Pracownicy ochrony zdrowia powinni przeprowadzić diagnostykę pod kątem wymienionych zdarzeń, a po odstawieniu inhibitora SGLT-2 należy wdrożyć odpowiednie leczenie (FDA 2022).

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Na stronie internetowej FDA odnaleziono także komunikaty podsumowujące zidentyfikowane w bazie FAERS sygnały odnośnie potencjalnych nowych sygnałów bezpieczeństwa dla empagliflozyny i innych inhibitorów SGLT-2:

- od kwietnia do czerwca 2015: przypadki udaru mózgu i incydentów zakrzepowo-zatorowych – na podstawie dostępnych danych FDA zdecydowała, że nie jest konieczne podjęcie działań regulacyjnych (informacje aktualne na dzień: 06.11.2023 r.) (*FDA 2015*),
- od lipca do września 2015: przypadki urosepsy – zaktualizowano informacje o produkcie leczniczym Jardiance i innych inhibitorach SGLT-2 (rozdziały dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności, reakcji niepożądanych oraz porad dla pacjentów) (informacje aktualne na dzień: 06.11.2023 r.) (*FDA 2015a*),
- od października do grudnia 2015: przypadki ostrej niewydolności nerek – zaktualizowano informacje o produkcie leczniczym Jardiance i innych inhibitorach SGLT-2 (rozdziały dotyczące dawkowania, przeciwwskazań, ostrzeżeń i środków ostrożności oraz reakcji niepożądanych) (informacje aktualne na dzień: 17.04.2020 r.) (*FDA 2015b*),
- od kwietnia do czerwca 2016: przypadki ostrego zapalenia trzustki – na podstawie dostępnych danych FDA zdecydowała, że nie jest konieczne podjęcie działań regulacyjnych (informacje aktualne na dzień: 06.11.2023 r.) (*FDA 2016a*),
- od stycznia do marca 2017: kamica nerkowa – na podstawie dostępnych danych FDA zdecydowała, że nie jest konieczne podjęcie działań regulacyjnych (informacje aktualne na dzień: 06.01.2023 r.) (*FDA 2017*),
- od października do grudnia 2017: zgorzel Fourniera – zaktualizowano informacje o produkcie leczniczym Jardiance i innych inhibitorach SGLT-2 (informacje aktualne na dzień: 09.01.2023 r.) (*FDA 2017a*),
- od października do grudnia 2020: przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej u pacjentów z cukrzycą typu 1 – ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia działań regulacyjnych (informacje aktualne na dzień: 11.08.2021 r.) (*FDA 2020*),
- od lipca do września 2021: cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek – ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia działań regulacyjnych (informacje aktualne na dzień: 11.01.2022 r.) (*FDA 2021*),

- od stycznia do marca 2022: interakcje lekowe inhibitorów SGLT-2 i litu – ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia działań regulacyjnych (informacje aktualne na dzień: 07.07.2022 r.) (*FDA 2022a*),
- od lipca do września 2023: cukrzycowa kwasica ketonowa – zaktualizowano informacje o produkcie leczniczym Jardiance i innych inhibitorach SGLT-2 (w rozdziale dotyczącym ostrzeżeń i środków ostrożności zawarto informacje o ryzyku przedłużonej kwasicy ketonowej i glukozurii (informacje aktualne na dzień: 21.06.2024 r.) (*FDA 2023a*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku z produktem Jardiance (empagliflozyna). Odnotowano łącznie 20607 przypadków zdarzeń niepożądanych (data odcięcia danych: 04.08.2024 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 5900; 28,6%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 5375; 26,1%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 2986; 14,5%), badania diagnostyczne (n = 2753; 13,4%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 2499; 12,1%) (*EudraVigilance 2024*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach. W bazie zgromadzono zgłoszenia o 64333 działaniach niepożądanych u 39472 chorych stosujących empagliflozynę (stan na 4 sierpnia 2024 r.). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n = 9153; 14% wszystkich zdarzeń), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (n = 7567; 12%), badań diagnostycznych (n = 6919; 11%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 6080; 10%) oraz zaburzeń żołądka i jelit (n = 4949; 8%) (*VigiAccess 2024*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* (stan na 30.06.2024 r.) odnotowano łącznie 28963 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 15618 (53,9%) przypadki ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1156 (4,0%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Jardiance (empagliflozyna), należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 7678; 26,5%), badania diagnostyczne (n = 6114; 21,1%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 6029; 20,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 5231; 18,1%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 3789; 13,1%) (*FDA 2024*).

Opracowano 6 sierpnia 2024 roku.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna) w dawce 10 mg w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą ($HbA1c \geq 7\%$) oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. Dopuszczano badania, do których włączano szerszą populację chorych z cukrzycą typu 2, pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników dla populacji docelowej. Zgodnie z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszym raporcie, poszukiwano badań ukierunkowanych na ocenę punktów końcowych o największej istotności klinicznej (pierwszorzędowy punkt powinien uwzględniać ≥ 1 z następujących zdarzeń: zgon niezależnie od przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem, jakość życia). W pole wyszukiwania na stronie *clinicaltrials.gov* wpisano kwerendę „(Jardiance OR empagliflozin) AND (Diabetes)” i zastosowano następujące filtry: Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation | Without Results | Adult, Older Adult), natomiast w bazie *clinicaltrialsregister.eu* wykorzystano taką samą kwerendę. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy, a także próby zakończone z dostępnymi wynikami. Wyszukiwanie przeprowadzono 06.08.2024 r. i otrzymano 82 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 80 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *Has results*).

Ostatecznie uwzględniono 11 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 84. Badania w toku oceniające empagliflozynę 10 mg w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05465317	Comparative Cardiovascular and Renal Effectiveness and Safety of Empagliflozin and Other SGLT2i in Patients With	Metodyka: retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe)	Rozpoczęcie: 8 sierpnia 2022 Zakończenie: 2 maja 2023 Liczba uczestników: 20400

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z $HbA1c \geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Type 2 Diabetes (T2D) With and Without Baseline Kidney Disease in the United States	Cel: ocena wpływu empagliflozyny na punkty końcowe sercowo-naczyniowe i nerkowe oraz jej bezpieczeństwa w porównaniu do inhibitorów DPP-4 u pacjentów z cukrzycą typu 2 z lub bez choroby nerek w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA	Sponsor: <i>Boehringer Ingelheim</i> Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT05770687	Real World Observation of SGLT2 Inhibitors on Clinical Outcomes and Left Ventricular Remodeling in Type 2 Diabetic Patients With Acute Myocardial Infarction, a Prospective, Multi-center Registry Study	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) Cel: ocena inhibitorów SGLT-2 stosowanych u pacjentów z cukrzycą typu 2, z ostrym zawałem mięśnia sercowego leczonych PCI, porównywano wpływ poszczególnych inhibitorów SGLT-2 na klinicznie istotne punkty końcowe oraz remodeling lewej komory serca	Rozpoczęcie: 1 sierpnia 2020 Zakończenie: 31 grudnia 2026 Liczba uczestników: 1000 Sponsor: <i>Kiyuk Chang</i> Badanie w toku, aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów
NCT03249506	Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	Metodyka: retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) Cel: ocena wpływu inhibitorów SGLT-2 na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą układu sercowo-naczyniowego	Rozpoczęcie: 12 maja 2016 Zakończenie: 1 listopada 2017 Liczba uczestników: 25358 Sponsor: <i>Janssen Research & Development, LLC</i> Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT05029115	The Effect of SGLT-2 Inhibitor in Patient With Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne Cel: porównanie wpływu inhibitorów SGLT-2 i innych doustnych leków hipoglikemizujących na kontrolę rytmu przedsionków u pacjentów z cukrzycą i migotaniem przedsionków	Rozpoczęcie: 5 października 2021 Zakończenie: grudzień 2026 Liczba uczestników: 716 Sponsor: <i>Ewha Womans University Mokdong Hospital</i> Badanie w toku, trwa włączanie pacjentów przez zaproszenia
NCT02857764	Sodium-glucose Co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitor Risk of Below-Knee Lower Extremity Amputation: A Retrospective Cohort Study Using a Large Claims Database in the United States	Metodyka: retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) Cel: ocena występowania amputacji kończyny dolnej (poniżej kolana) u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT-2 vs innymi lekami przeciwhiperglykemicznymi, ocenianą populację stanowili pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu 2, w jej	Rozpoczęcie: 15 lutego 2016 Zakończenie: 30 czerwca 2017 Liczba uczestników: 127690 Sponsor: <i>Janssen Research & Development, LLC</i> Badanie zakończone, nie opublikowano wyników

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		obrębie wyróżniono podgrupę chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	
NCT05073692	Comparison of Type 2 Diabetes Pharmacotherapy Regimens Using Targeted Learning	Metodyka: retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) Cel: porównanie skuteczności wybranych leków przeciwcukrzycowych (inhibitory SGLT-2, agonisty GLP-1, inhibitory DPP-4, pochodne sulfonilomocznika), pierwszorzędnym punktem końcowym było ryzyko występowania 3P-MACE	Rozpoczęcie: 1 lipca 2021 Zakończenie: 30 sierpnia 2025 Liczba uczestników: 270000 Sponsor: Kaiser Permanente Badanie w toku, aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów
NCT04215536	Replication of the EMPA-REG OUTCOME Diabetes Trial in Healthcare Claims	Metodyka: retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) Cel: porównanie wpływu empagliflozyny i inhibitorów DPP-4 na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, naczyniowo-mózgowych i zgonu u pacjentów z cukrzycą typu 2 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	Rozpoczęcie: 8 lipca 2019 Zakończenie: 18 lutego 2021 Liczba uczestników: 103752 Sponsor: Brigham and Women's Hospital Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT05333159	Clinical Efficacy of SGLT-2 Inhibitor After Stent Implantation in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes Mellitus : a Prospective Cohort Study	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) Cel: porównanie efektów leczenia inhibitorami SGLT-2 i innymi doustnymi lekami przeciwhiperglykemicznymi u pacjentów z cukrzycą i chorobą wieńcową, którzy przebyli PCI, pierwszorzędnym punktem końcowym było występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych	Rozpoczęcie: 1 września 2021 Zakończenie: 30 grudnia 2024 Liczba uczestników: 1424 Sponsor: Beijing Anzhen Hospital Badanie w toku, aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów
NCT05390892	PRECIDENTD: PREvention of Cardiovascular and Diabetic kidney Disease in Type 2 Diabetes	Metodyka: pragmatyczne randomizowane badanie <i>open-label</i> IV fazy, w układzie równoległym Cel: porównanie wpływu inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz zgonów w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z	Rozpoczęcie: 26 września 2022 Zakończenie: 1 marca 2029 Liczba uczestników: 6000 Sponsor: Brigham and Women's Hospital Badanie w toku, aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	
NCT06187493	Efficacy of ACEi Versus SGLT2i in the Treatment of Patients With Diabetic Kidney Disease : Head to Head RCT	Metodyka: randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem w układzie równoległym Cel: porównanie skuteczności inhibitorów SGLT-2 i inhibitorów konwertazy angiotensyny w zapobieganiu progresji cukrzycowej choroby nerek	Rozpoczęcie: 1 stycznia 2024 Zakończenie: 31 grudnia 2025 Liczba uczestników: 70 Sponsor: Assiut University Badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów
NCT03939624	Sodium-glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Events Among Patients With Type 2 Diabetes: a Multicenter Cohort Study	Metodyka: wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) Cel: porównanie wpływu inhibitorów SGLT-2 i inhibitorów DPP-4 na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2	Rozpoczęcie: 1 października 2018 Zakończenie: 1 października 2019 Liczba uczestników: 419734 Sponsor: Canadian Network for Observational Drug Effect Studies, CNODES Badanie zakończone, nie opublikowano wyników

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

9 Wyniki

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 reprezentatywne przeglądy systematyczne, prezentujące wyniki metaanaliz sieciowych oceniających wpływ inhibitorów SGLT-2 lub bezpośrednio empagliflozyny na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wyniki uwzględnianych przeglądów systematycznych potwierdzają efektywność inhibitorów SGLT-2, w tym również empagliflozyny, w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz zgonom u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu ze standardowym leczeniem oraz poprawność przeprowadzonego wyszukiwania.

Empagliflozyna vs standardowe leczenie hipoglikemizujące - badania z randomizacją

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

Głównym celem badania była ocena wpływu stosowania empagliflozyny na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, a dodatkowo ocenie poddano także inne istotne klinicznie punkty końcowe: wyniki dotyczące niewydolności serca, występowanie powikłań mikronaczyniowych (nefropatii i retinopatii cukrzycowej), śmiertelność całkowitą, hospitalizacje i zdarzenia niepożądane. W badaniu oceniano także wpływ empagliflozyny na istotne w leczeniu cukrzycy wyniki surogatowe, pozwalające ocenić stopień kontroli metabolicznej (glikemia, masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, stężenie lipidów) oraz modyfikacje w zakresie ordynacji leków stosowanych w kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W momencie analizy wyników mediana okresu obserwacji wyniosła 3,1 roku, a mediana okresu leczenia – 2,6 lat.

Badanie *EMPA-REG OUTCOME* przeprowadzono w próbie pacjentów o wysokiej liczebności ($N_{\text{MITT}} = 7020$). Zgodnie z kryteriami włączenia do badania próbę stanowili się chorzy z rozpoznaniem

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

cukrzycy typu 2, charakteryzujący się wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – ze względu na współistnienie choroby układu sercowo-naczyniowego (ChUSN), w większości (60%) chorujący na cukrzycę długotrwale (>10 lat). Najczęstszą manifestacją ChUSN w badanej próbie była choroba niedokrwienna serca (w większości przypadków – wielonaczyniowa) lub przebyty zawał serca. Pod względem dotychczas stosowanego leczenia próba badania *EMPA-REG OUTCOME* składała się prawie wyłącznie (ok. 98%) z chorych leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym. Większość pacjentów poddawana była ponadto farmakologicznemu leczeniu nadciśnienia (95%), dyslipidemii (>80%) oraz profilaktyce przeciwzakrzepowej (ok. 90%). W momencie włączenia do badania monoterapię lekiem hipoglikemizującym otrzymywało ok. 30% pacjentów. Insulinę w monoterapii stosowało około 13% chorych, monoterapię metforminą ok. 11% pacjentów a monoterapię pochodną sulfonylomocznika ok 4,7% pacjentów. Pacjenci z wartościami HbA1c w zakresie 7,0%-8,0% stanowili odpowiednio 43,6% i 44,1% włączonych do grup EMPA i STD-PBO włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME*.

W przeglądzie wykorzystano w pierwszym rzędzie wyniki opublikowane (*Zinman 2014, Zinman 2015, Zinman 2017, Cooper 2019, Fitchett 2016, Fitchett 2018, Ferreira 2022, Inzucchi 2024, Inzucchi 2020, Inzucchi 2018, McGuire 2020, Vaduganathan 2021* oraz *Wanner 2016*), uzupełnione danymi z doniesień konferencyjnych i posterów (*George 2017, Jurišić-Eržen 2016, Jurišić-Eržen 2016a, Fitchett 2016a, Neeland 2016, Neeland 2016b, Scherthner 2016, Scherthner 2016a, Wanner 2016a* [redacted]).

W analizie klinicznej przedstawiono:

- wyniki analizy głównej (EMPA vs STD+PBO w populacji mITT – pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku) - stanowiącej zgodnie z protokołem podstawę wnioskowania z badania;
- wyniki analizy eksploracyjnej z wyodrębnieniem dziennych dawek empagliflozyny (wyróżniono porównanie EMPA-10 vs STD+PBO, jako dawkowania wybranego obecnie w procesie refundacyjnym),
- w miarę dostępności, wyniki dla subpopulacji wyróżnionych ze względu na towarzyszące leczenie oraz wyjściowe HbA1c, co przybliży populację, o którą powiększy się zakres refundacyjny ocenianego leku (chorzy stosujący wyjściowo tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą z HbA1c $\geq 7\%$ do $< 7,5\%$),
- wyniki pełnej analizy subpopulacji dla sercowo-naczyniowych punktów końcowych,
- wyniki analizy wrażliwości dla sercowo-naczyniowych punktów końcowych.

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Skuteczność kliniczna

Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita):

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

Subpopulacje wyróżnione ze względu na towarzyszące leczenie hipoglikemizujące. W subpopulacji chorych leczonych insuliną uzyskano wynik spójny z wynikiem w populacji mITT – śmiertelność całkowita była istotnie niższa wśród chorych leczonych empagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 6,9% vs 9,3%; HR = 0,72 (95% CI: 0,56; 0,93), [REDACTED]. W porównaniu empagliflozyny w dawce 10 mg z leczeniem standardowym obserwowano efekt o podobnej wielkości, ale nie był on istotny statystycznie: HR = 0,76 (95% CI: 0,57; 1,01), $p = 0,0574$. Podobne zależności obserwowano w podgrupach chorych otrzymujących jako leczenie towarzyszące sulfonylomocznik lub metforminę.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe:

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

Subpopulacje wyróżnione ze względu na towarzyszące leczenie hipoglikemizujące. W subpopulacji chorych leczonych insuliną uzyskano wyniki spójne z wynikami w populacji mITT, wskazujące, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową:

- związane jest z liczbowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru) – pierwszorzędnego punktu końcowego badania; 11,8% vs 12,5%; HR = 0,93 (95% CI: 0,75; 1,13), [REDACTED]; w ocenie skuteczności z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg uzyskano wyniki zbliżone do wyników analizy mITT: [REDACTED];

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego; 4,1% vs 6,5%, HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,85), [REDACTED]; [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podobne wyniki co w populacji chorych otrzymujących terapię insuliną obserwowano dla I-rzędowego oraz II-rzędowego punktu końcowego również w podgrupie chorych otrzymujących metforminę oraz sulfonilomocznik. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

empagliflozyną a chorymi poddawany wyłącznie terapii standardowej w ryzyku wystąpienia następujących, odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału serca (ogółem) i udaru mózgu (ogółem). Analogiczne wyniki uzyskano dla wymienionych punktów końcowych w analizie z wyodrębnieniem grup leczonych w dawce dziennej 10 mg empagliflozyny.

W subpopulacji chorych z wyjściowym HbA_{1c} [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową również istotnie zmniejszało ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego: 3,7% vs 6,1%, HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,83) u chorych z HbA_{1c} w zakresie 7-8%, a także wśród chorych z HbA_{1c} <7%: 2,4% vs 7,9%, HR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,80). Wyniki te były spójne w przypadku pozostałych wyróżnionych kategorii HbA_{1c}, a utratę istotności odnotowano jedynie dla wyniku w podgrupie z wyjściowym HbA_{1c} ≥ 9%.

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

- spójność kierunku wpływu empagliflozyny na ryzyko poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE w rozpatrywanych subpopulacjach z wynikiem uzyskanym w populacji mITT w zakresie większości badanych charakterystyk wyjściowych, w tym płci, BMI, kontroli ciśnienia tętniczego krwi, wskaźnika albumina/kreatynina, leczenie insuliną, stosowanie statyn lub ezetymibu, stosowania leczenia hipotensyjnego, terapia lekiem z grup ACEi lub ARBs oraz stosowanie leku beta-adrenolitycznego; odwrócenie kierunku efektu empagliflozyny wystąpiło w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek < 65 r.ż., rasa czarna, zawartość HbA_{1c} ≥ 8,5%, wartość eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m², obciążenie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wyłącznie ze względu na chorobę naczyń mózgowych, stosowanie leku z grupy antagonistów PPAR-γ oraz stosowanie inhibitora DPP-4, ale zwiększenie ryzyka 3P-MACE w żadnej subpopulacji nie było statystycznie istotne;
- wysoką spójność wpływu empagliflozyny w rozpatrywanych subpopulacjach z wynikiem uzyskanym w populacji mITT na ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego; odwrócenie kierunku efektu empagliflozyny odnotowano w przypadku tylko jednej subpopulacji, wyodrębnionej na

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

podstawie wyjściowego stosowania leku z grupy inhibitorów DPP-4, ale zwiększenie ryzyka ocenianego zdarzenia w tej subpopulacji nie było istotne statystycznie.

Analizy wrażliwości, przeprowadzone dla wybranych sercowo-naczyniowych punktów końcowych, w ocenie połączonej obu rozpatrywanych dawek empagliflozyny, z uwzględnieniem alternatywnych zestawów wyników, zróżnicowanych pod względem zakresu analizowanej populacji, czasu wystąpienia ocenianych zdarzeń i przyjętej definicji punktu końcowego, wykazały:

- brak wrażliwości oszacowania względnego hazardu poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 3P-MACE na następujące zmiany definicji zestawu danych do analizy względem definicji przyjętej w analizie głównej (mITT): uwzględnienie wyłącznie zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w badaniu, uwzględnienie wyłącznie zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w populacji pacjentów, którzy byli leczeni w badaniu przez co najmniej 30 dni (*on treatment set*) oraz uwzględnienie wyłącznie pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i w przypadku których nie stwierdzono istotnych odstępstw od protokołu badania (*per-protocol set*); kierunki różnic i wartości HR były bardzo zbliżone do uzyskanych w populacji mITT, jakkolwiek wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej;
- brak wrażliwości oszacowań względnego hazardu zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca ogółem, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu ogółem oraz udaru mózgu niezakończonego zgonem na następujące zmiany definicji zestawu danych do analizy względem definicji przyjętej w analizie głównej (mITT): uwzględnienie wyłącznie zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w badaniu oraz uwzględnienie wyłącznie zdarzeń odnotowanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w populacji pacjentów, którzy byli leczeni w badaniu przez co najmniej 30 dni (*on treatment set*),
- brak wrażliwości oszacowań względnego hazardu zgonu sercowo-naczyniowego na następujące zmiany definicji ocenianego punktu końcowego względem definicji przyjętej w analizie głównej (mITT): wykluczenie zdarzeń zaliczanych do kategorii: „domniemany zgon sercowo-naczyniowy” i uwzględnienie wyłącznie przypadków zgonów w wyniku udaru mózgu, niewydolności serca (pogorszenie niewydolności serca lub wstrząs kardiogeny) i świeżego zawału mięśnia sercowego, nagłych zgonów sercowych oraz zgonów w wyniku innych przyczyn sercowo-naczyniowych.

Ocena częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych analizowanych w badaniu EMPA-REG OUTCOME (na podstawie publikacji McGuire 2020). Wykazano, że empagliflozyna w porównaniu do grupy kontrolnej istotnie redukuje ryzyko wystąpienia pierwszego, jak i wszystkich przypadków poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru, odpowiednio stosunek częstość wyniósł 0,86 (95% CI: 0,74; 0,99), $p = 0,038$ i 0,78 (95% CI: 0,67; 0,91), $p = 0,0020$. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w ocenie pierwszych występujących przypadków poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, udaru lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, jak i tylko zawału serca. Istotne różnice w zakresie tych punktów końcowych na korzyść EMPA w odniesieniu do STD+PBO odnotowano natomiast dla oceny wszystkich takich zdarzeń, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95), $p = 0,0081$ i 0,79 (95% CI: 0,62; 0,998), $p = 0,049$. Znamienne różnice, wskazujące na korzystny wpływ zastosowania terapii empagliflozyną zarówno dla pierwszych, jak i wszystkich przypadków odnotowano też w analizie: hospitalizacji z powodu niewydolności serca (odpowiednio stosunek częstości: 0,65 [95% CI: 0,50; 0,85], $p = 0,0018$ i 0,58 [95% CI: 0,42; 0,81], $p = 0,0012$), hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowy, z wyjątkiem śmiertelnego udaru mózgu (odpowiednio stosunek częstości: 0,66 [95% CI: 0,55; 0,79], $p < 0,0001$ i 0,56 [95% CI: 0,45; 0,69], $p < 0,0001$) oraz hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu (odpowiednio stosunek częstości: 0,88 [95% CI: 0,81; 0,96], $p = 0,0021$ i 0,83 [95% CI: 0,76; 0,91], $p < 0,0001$). Dodatkowo dla oceny łącznej liczby przypadków głównego i poszerzonego wyniku wieńcowego stwierdzono istotne różnice faworyzujące EMPA, odpowiednio stosunek częstości wyniósł 0,80 (95% CI: 0,67; 0,95), $p = 0,012$ i 0,83 (95% CI: 0,70; 0,99), $p = 0,033$. Istotne różnice między empagliflozyną a grupą kontrolną, zaobserwowano także, podobnie jak w analizie z użyciem HR, dla zgonu z jakiegokolwiek powodu, jak i zgonu sercowo-naczyniowego (odpowiednio stosunek częstości: 0,69 [95% CI: 0,57; 0,83], $p < 0,0001$ i 0,62 [95% CI: 0,50; 0,78], $p < 0,0001$). Dla wszystkich pozostałych analizowanych punktów końcowych (zarówno dla ich pierwszego wystąpienia, jak i ocenie łącznej liczby przypadków) różnice między wyróżnionymi grupami były nieistotne.

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

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

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

Wyniki związane z niewydolnością serca:

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

- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu [5,7 vs 8,5%, HR = 0,66 (95% CI: 0,55; 0,79), $p < 0,001$]; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 5,7% vs 8,5%; HR = 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83), $p < 0,001$;
- hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca: 2,8% vs 4,5%, HR = 0,61 (95% CI: 0,47; 0,79), $p < 0,001$; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 2,6% vs 4,5%; HR = 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81), $p = 0,001$;
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca: 2,7% vs 4,1%, HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,85), $p = 0,002$; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 2,6% vs 4,1%; HR = 0,62 (95% CI: 0,45; 0,86), $p = 0,004$;
- niewydolności serca 4,4% vs 6,1%, HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), $p = 0,001$; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 4,5% vs 6,1%; HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,94), $p = 0,014$;

- ciężkiej niewydolności serca [4,1 vs 5,8%, HR = 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86) p = 0,001]; także w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: 4,2% vs 5,8%; HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,93), p = 0,012;
- rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [8,6 vs 13,3%, HR = 0,62 (95% CI: 0,53; 0,73), p < 0,001];
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [10,2 vs 15,5%, HR = 0,63 (95% CI: 0,54; 0,73), p < 0,001],
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowego lub rozpoczęcia stosowania diuretyków pętlowych [13,1 vs 19,5%, HR = 0,64 (95% CI: 0,56; 0,73), p < 0,001].

Subpopulacje wyróżnione ze względu na towarzyszące leczenie hipoglikemizujące. W subpopulacji chorych leczonych insuliną uzyskano wyniki spójne z wynikami w populacji mITT, wskazujące, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową:

- związane jest z [redacted] zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu: 7,1% vs 10,4%; [redacted]
- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca: 3,7% vs 5,4%; HR = 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94), [redacted]; natomiast w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg [redacted]

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

7%-8%; wśród pacjentów z HbA1c < 7% wynik był liczbowo zbliżony, ale nie osiągnął progu istotności statystycznej, 3,4% vs 5,5%, HR = 0,56 (95% CI: 0,21; 1,48).

Zdarzenia mikronaczyniowe:

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

- związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzenia mikronaczyniowego (rozpoczęcia laserowej terapii retinopatii, krwotoku do ciała szklistego, ślepoty związanej z cukrzycą lub nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii); 14,0 vs 20,5%, HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,70), $p < 0,001$;
- nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii lub zgonu sercowo-naczyniowego; 16,2% vs 23,6%; HR = 0,61 (95% CI: 0,55; 0,69), $p < 0,001$; podobne, istotne statystycznie wyniki uzyskano w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,72), $p < 0,001$;
- nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii; 12,7% vs 18,8%, HR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,70), $p < 0,001$; podobne, istotne statystycznie wyniki uzyskano w analizie z wyodrębnieniem dawki empagliflozyny 10 mg: HR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,72), $p < 0,001$;
- podwojenia stężenia kreatyniny w osoczu przy eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², rozpoczęcia terapii nerkozastępczej lub zgonu z powodu choroby nerek; 1,7% vs 3,1%, HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,75), $p < 0,001$;
- progresji do makroalbuminurii; 11,2% vs 16,2%, HR = 0,62 (95% CI: 0,54; 0,72), $p < 0,001$;
- podwojenia stężenia kreatyniny w osoczu przy eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m²; 1,5% vs 2,6%, HR = 0,56 (95% CI: 0,39; 0,79), $p < 0,001$;
- rozpoczęcia terapii nerkozastępczej; 0,3% vs 0,6%, HR = 0,45 (95% CI: 0,21; 0,97), $p = 0,04$.

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

W subpopulacji chorych wyróżnionych względem wyjściowego HbA1c uzyskane wyniki były spójne z wynikami w całej populacji, w szczególności wśród pacjentów z HbA1c od 7% do 8% obserwowano istotnie

niższe ryzyko wystąpienia nowego przypadku lub pogorszenia istniejącego nefropatii po zastosowaniu empagliflozyny: 11,8% vs 18,2%, HR = 0,60 (95% CI: 0,49; 0,73).

Subpopulacje wyróżnione ze względu na towarzyszące leczenie hipoglikemizujące. W subpopulacji chorych leczonych insuliną uzyskano wyniki spójne z wynikami w populacji mITT, wskazujące, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii; 13,9% vs 22,4%, HR = 0,54 (95% CI: 0,45; 0,65).

Zbliżone wyniki odnotowano w podgrupach otrzymujących jako leczenie towarzyszące metforminę, oraz sulfonylomocznik.

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

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

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

Ocena częstości występowania hospitalizacji. Informacje dotyczące ryzyka występowania hospitalizacji bez względu na przyczynę (tj. związanej z wystąpieniem dowolnego zdarzenia niepożądanego) oraz zdarzeń prowadzących do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji spowodowanej przez dowolne zdarzenia niepożądane były dostępne w publikacji *Inzucchi 2024*. W połączonej grupie chorych otrzymujących empagliflozynę (10 mg oraz 25 mg) w porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano istotnie mniejsze ryzyko występowania następujących punktów końcowych:

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- w analizach uwzględniających wyłącznie pierwsze zdarzenia danego typu: zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji (RR = 0,88 [95% CI: 0,81; 0,95], p = 0,0018), złożony punkt końcowy obejmujący zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji oraz zgon (RR = 0,86 [95% CI: 0,80; 0,93], p = 0,0001), hospitalizacja bez względu na przyczynę (RR = 0,88 [95% CI: 0,81; 0,96], p = 0,0021), złożony punkt końcowy obejmujący hospitalizację bez względu na przyczynę oraz zgon (RR = 0,86 [95% CI: 0,80; 0,93], p = 0,0002).
- w analizach uwzględniających łączną liczbę zdarzeń danego typu: zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji (RR = 0,78 [95% CI: 0,70; 0,87], p < 0,0001), złożony punkt końcowy obejmujący zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji oraz zgon (RR = 0,76 [95% CI: 0,69; 0,85], p < 0,0001), hospitalizacja bez względu na przyczynę (RR = 0,83 [95% CI: 0,76; 0,91], p < 0,0001), złożony punkt końcowy obejmujący hospitalizację bez względu na przyczynę oraz zgon (RR = 0,81 [95% CI: 0,74; 0,89], p < 0,0001).

Dla wszystkich rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych stanowiących najczęstsze przyczyny przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji, obserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia punktu końcowego w grupie chorych leczonych empagliflozyną względem grupy kontrolnej, różnice pomiędzy analizowanymi grupami osiągnęły istotność statystyczną dla zdarzeń prowadzących do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji ogółem (RR = 0,93 [95% CI: 0,87; 0,99], p = 0,0180), dla zaburzeń serca (RR = 0,88 [95% CI: 0,78; 0,99], p = 0,0325) oraz dla zakażeń i zarażeń pasożytniczych (RR = 0,84 [95% CI: 0,72; 0,97], p = 0,0202).

Dodatkowo, wykazano, że bez względu na liczbę odnotowanych u pacjentów zdarzeń prowadzących do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji, ryzyko występowania ocenianego zdarzenia jest istotnie niższe podczas leczenia empagliflozyną dodaną do leczenia standardowego zamiast placebo.

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

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego; 19,5 vs 31,5%, RR = 0,62 (95% CI: 0,57; 0,67), NNT = 9 (95% CI: 8; 11), p < 0,0001 - w analizie uwzględniającej pełny okres obserwacji;

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego lub intensyfikacji (zwiększenia dawki) dotychczas prowadzonej terapii hipoglikemizującej – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 32,5% vs 54,2%, RR = 0,60 (95% CI: 0,57; 0,63), NNT = 5 (95% CI: 5; 6), $p < 0,0001$; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg: 33,2% vs 54,2%; RR = 0,61 (95% CI: 0,57; 0,66), NNT = 5 (95% CI: 5; 6), $p < 0,0001$;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka intensyfikacji dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 23,3% vs 39,9%, RR = 0,58 (95% CI: 0,54; 0,63), NNT = 7 (95% CI: 6; 8), $p < 0,0001$; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg: 23,7% vs 39,9%; RR = 0,59 (95% CI: 0,54; 0,65), NNT = 7 (95% CI: 6; 8), $p < 0,0001$;
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności dodania nowego leku hipoglikemizującego – w analizie z uwzględnieniem wyłącznie fazy leczenia; 14,7% vs 27,0%, RR = 0,55 (95% CI: 0,50; 0,60), NNT = 9 (95% CI: 7; 10), $p < 0,0001$; także w analizie dla wyodrębnionej dawki empagliflozyny 10 mg: 15,5% vs 27,0%, RR = 0,57 (95% CI: 0,51; 0,64), NNT = 9 (95% CI: 8; 11), $p < 0,0001$];
- istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka konieczności wprowadzenia insuliny lub zintensyfikowania jej dawkowania w porównaniu z leczeniem standardowym, odpowiednio HR = 0,40 (95% CI: 0,32; 0,49), $p < 0,0001$ oraz 0,42 (95% CI: 0,36; 0,49), $p < 0,0001$; jednocześnie, lek istotnie zwiększał prawdopodobieństwo utrzymanego zmniejszenia dawki stosowanej wyjściowo insuliny: HR = 1,87 (95% CI: 1,39; 2,51), $p < 0,00001$;
- istotnie statystycznie niższą średnią zawartością hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) po 206 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -0,24 (-0,40; -0,08) p.p.;
- istotnie statystycznie silniejszą średnią redukcją zawartości HbA_{1c} po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -0,31 (95% CI: -0,40; -0,23) p.p., $p < 0,001$]; również w podgrupie chorych wcześniej leczonych insuliną, MD = -0,24 (95% CI: -0,37; -0,11), $p = 0,0004$;
- istotnie statystycznie silniejszą średnią redukcją stężenia glukozy na czczo (FPG) po 164 tygodniach leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg: MD = -20,4 (95% CI: -22,6; -18,2) mg/dl, $p < 0,001$.

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

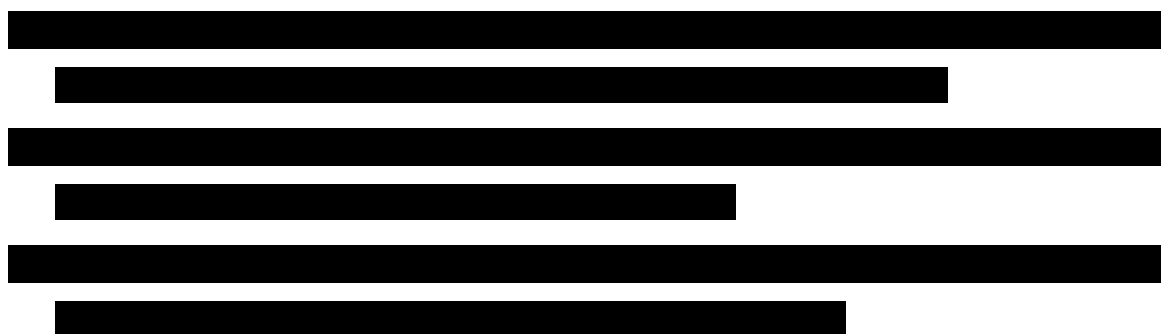
Kontrola masy ciała. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z:

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

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

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

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



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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

Utrzymanie czynności nerek. Wykazano, że leczenie empagliflozyną, w porównaniu z terapią standardową związane jest z istotnie statystycznie mniejszym średnim spadkiem wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) w czasie trwania badania, w przypadku stosowania empagliflozyny w dawce 10 mg: MD = 4,7 (95% CI: 4,0; 5,5) ml/min/1,73 m², p < 0,001. Po 52 tygodniach terapii, dopasowana różnica średniej zmiany stężenia kwasu moczowego w grupie empagliflozyny (obie dawki połączone) względem kontroli wynosiła -0,37 (95% CI: -0,42; -0,31) mg/dl. Ryzyko wystąpienia nowego przypadku dny moczanowej, lub konieczności wprowadzenia leczenia tej choroby było istotnie zmniejszone u chorych otrzymujących empagliflozynę, zarówno ogółem, HR = 0,67 (95% CI: 0,53; 0,85), p = 0,0011, jak i w dawce 10 mg: HR = 0,63 (95% CI: 0,47; 0,85), p = 0,0023.

Bezpieczeństwo

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

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

Ponadto, odpowiednio do wykazanych korzyści klinicznych związanych z ograniczeniem rozwoju nefropatii cukrzycowej i niewydolności serca, w grupie empagliflozyny odnotowano istotnie statystycznie

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

9.1 Zestawienie głównych wyników badania *EMPA-REG OUTCOME*

Tabela 85. Zestawienie głównych wyników badania *EMPA-REG OUTCOME*.

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
Skuteczność kliniczna					
n/N (%); HR (95% CI)					
Zgon, bez względu na przyczynę (śmiertelność całkowita)	269/4687 (5,7)	137/2345 (5,8)	194/2333 (8,3)	0,68 (0,57; 0,82) p < 0,001	0,70 (0,56; 0,87) p = 0,001
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE)	490/4687 (10,5)	243/2345 (10,4)	282/2333 (12,1)	0,86 (0,74; 0,99); <i>non-inferiority:</i> p < 0,001 <i>superiority:</i> p = 0,04	0,85 (0,72; 1,01), p = 0,07
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u> poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE)	599/4687 (12,8)	300/2345 (12,8)	333/2333 (14,3)	0,89 (0,78; 1,01); <i>non-inferiority:</i> p < 0,001 <i>superiority:</i> p = 0,08	0,89 (0,76; 1,04), p = 0,15
<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar (3P-MACE); pacjenci z HbA1c <8,5%					
<u>Podstawowy II-rzędowy punkt końcowy:</u>					

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4P-MACE) ; pacjenci z HbA1c <8,5%					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu)	265/4687 (5,7)	133/2345 (5,7)	198/2333 (8,5)	0,66 (0,55; 0,79) p < 0,001	0,66 (0,53; 0,83), p < 0,001
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca	129/4687 (2,8)	62/2345 (2,6)	104/2333 (4,5)	0,61 (0,47; 0,79) p < 0,001	0,59 (0,43; 0,81), p = 0,001
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	126/4687 (2,7)	60/2345 (2,6)	95/2333 (4,1)	0,65 (0,50; 0,85) p = 0,002	0,62 (0,45; 0,86), p = 0,004
Niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	204/4687 (4,4)	106/2345 (4,5)	143/2333 (6,1)	0,70 (0,56; 0,87) p = 0,001	0,73 (0,57; 0,94), p = 0,014
Ciężka niewydolność serca (stwierdzona przez badacza)	192/4687 (4,1)	99/2345 (4,2)	136/2333 (5,8)	0,69 (0,55; 0,86) p = 0,001	0,72 (0,55; 0,93), p = 0,012
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA1c <7%	16/297 (5,4)	-	15/127 (11,8)	0,44 (0,22; 0,89)	-
Hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA1c 7%-8%	114/2042 (5,6)	-	86/1029 (8,4)	0,66 (0,50; 0,87)	-
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA1c <7%	10/297 (3,4)	-	7/127 (5,5)	0,56 (0,21; 1,48)	-
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; pacjenci z wyjściowym HbA1c 7%-8%	56/2042 (2,7)	-	43/1029 (4,2)	0,66 (0,44; 0,98)	-
Zdarzenie mikronaczyniowe (MV) – złożony punkt końcowy	577/4132 (14,0)	bd.	424/2068 (20,5)	0,62 (0,54; 0,70) p < 0,001	bd.
Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii lub zgon sercowo-naczyniowy	675 (16,2)/4179	bd./2055	497/2102 (2061 dla porównania z EMPA 10 mg lub 25 mg) (23,6)	0,61 (0,55; 0,69) p < 0,001	0,62 (0,54; 0,72) p < 0,001
Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową	97/4687 (2,1)	bd./2345	57/2333 (2,4)	0,84 (0,60; 1,16) p = 0,285	bd.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
Hospitalizacja (bez względu na przyczynę)	1725/4687 (36,8)	828/2345 (35,3)	925/2333 (39,6)	0,89 (0,82; 0,96) p = 0,003	0,84 (0,77; 0,92), p < 0,001
n/N (%); RR (95% CI)					
Dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia w fazie leczenia	1523/4687 (32,5)	779/2345 (33,2)	1264/2333 (54,2)	0,60 (0,57; 0,63) NNT = 5 (5; 6) p < 0,0001	0,61 (0,57; 0,66) NNT = 5 (5; 6) p < 0,0001
Dodanie leku hipotensyjnego	1903/4687 (40,6)	bd.	1106/2333 (47,4)	0,86 (0,81; 0,90) NNT = 15 (11; 24) p < 0,0001	bd.
Dodanie leku hipolipemizującego;	1245/4687 (26,6)	bd.	643/2333 (27,6)	0,96 (0,89; 1,05) p = 0,3732	bd.
Dodanie leku przeciwzakrzepowego	1179/4687 (25,2)	bd.	623/2333 (26,7)	0,94 (0,87; 1,02) p = 0,1603	bd.
średnia (SE); MD (95% CI)					
Średnia zmiana zawartości HbA _{1c} [%]; 164 tygodni; N odpowiednio bd. vs 1006 vs 962	bd.	-0,29 (0,03)	0,03 (0,03)	bd.	-0,31 (-0,40;-0,23) p < 0,001
Średnia zmiana zawartości HbA _{1c} [%]; 164 tygodni; pacjenci leczeni insuliną; N odpowiednio bd. vs 449 vs 422	bd.	-0,16 (0,05)	0,08 (0,05)	bd.	-0,24 (-0,37;-0,11); p = 0,0004
Średnia zmiana stężenia FPG [mg/dl]; 164 tygodnie; N odpowiednio bd. vs 1012 vs 965	bd.	-3,6 (1,4)	4,7 (1,4)	bd.	-8,2 (-12,0;-4,5) p < 0,001
Średnia zmiana masy ciała [kg]; 164 tygodnie; N odpowiednio bd. vs 1298 vs 1239	bd.	-2,4 (0,1)	-0,8 (0,1)	bd.	-1,60 (-1,97;-1,23) p < 0,001
Średnia zmiana masy ciała [kg]; 164 tygodnie; pacjenci leczeni insuliną; N odpowiednio bd. vs 596 vs 573	bd.	-2,2 (0,2)	-0,3 (0,2)	bd.	-1,9 (-2,5;-1,4); p < 0,0001
Bezpieczeństwo					
n (%); RR (95% CI), N odpowiednio 4687 vs 2345 vs 2333					
Zdarzenie niepożądane (dowolne)	4230 (90,2)	2112 (90,1)	2139 (91,7)	0,98 (0,97; 1,00) NNT = 70 (36; 3449) p = 0,0450	0,98 (0,96; 1,00) p = 0,0544

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥ 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
Poważne zdarzenie niepożądane (<i>severe adverse event</i>)	1100 (23,5)	536 (22,9)	592 (25,4)	0,92 (0,85; 1,01) p = 0,0775	0,90 (0,81; 1,00) NNT = 40 (21; 1491) p = 0,0443
Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>serious adverse event</i>)	1789 (38,2)	876 (37,4)	988 (42,3)	0,90 (0,85; 0,96) NNT = 24 (16; 58) p = 0,0007	0,88 (0,82; 0,95) NNT = 21 (13; 46) p = 0,0005
Ciężkie zdarzenie niepożądane – zgon	176 (3,8)	97 (4,1)	119 (5,1)	0,74 (0,59; 0,92) NNT = 75 (42; 334) p = 0,0083	0,81 (0,62; 1,05) p = 0,1169
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	813 (17,3)	416 (17,7)	453 (19,4)	0,89 (0,81; 0,99) NNT = 49 (25; 745) p = 0,0329	0,91 (0,81; 1,03) p = 0,1405
Potwierdzony epizod hipoglikemii	1303 (27,8)	656 (28,0)	650 (27,9)	1,00 (0,92; 1,08) p = 0,9573	1,00 (0,92; 1,10) p = 0,9312
Potwierdzony epizod hipoglikemii wymagający pomocy medycznej	63 (1,3)	33 (1,4)	36 (1,5)	0,87 (0,58; 1,31) p = 0,5057	0,91 (0,57; 1,46) p = 0,7001
Zakażenie dróg moczowych	842 (18,0)	426 (18,2)	423 (18,1)	0,99 (0,89; 1,10) p = 0,8641	1,00 (0,89; 1,13) p = 0,9751
Zakażenie dróg moczowych (mężczyźni); N odpowiednio 3336 vs 1653 vs 1680	350 (10,5)	180 (10,9)	158 (9,4)	1,12 (0,93; 1,33) p = 0,2297	1,16 (0,95; 1,42) p = 0,1562
Zakażenie dróg moczowych (kobiety); N odpowiednio 1351 vs 692 vs 653	492 (36,4)	246 (35,5)	265 (40,6)	0,90 (0,80; 1,01) p = 0,0686	0,88 (0,76; 1,00) p = 0,0576
Powikłane zakażenie dróg moczowych	82 (1,7)	34 (1,4)	41 (1,8)	1,00 (0,69; 1,44) p = 0,9811	0,83 (0,53; 1,30) p = 0,4032
Zakażenie dróg moczowych	29 (0,6)	13 (0,6)	16 (0,7)	0,90 (0,49; 1,66) p = 0,7402	0,81 (0,39; 1,68) p = 0,5676
Urosepsa (posocznica moczowa)	17 (0,4)	6 (0,3)	3 (0,1)	2,82 (0,83; 9,62) p = 0,0975	1,99 (0,50; 7,95) p = 0,3301
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	13 (0,3)	3 (0,1)	4 (0,2)	1,62 (0,53; 4,96) p = 0,3997	0,75 (0,17; 3,33) p = 0,7012

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	10 (0,2)	4 (0,2)	10 (0,4)	0,50 (0,21; 1,19) p = 0,1182	0,40 (0,12; 1,27) p = 0,1189
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	8 (0,2)	7 (0,3)	6 (0,3)	0,66 (0,23; 1,91) p = 0,4473	1,16 (0,39; 3,45) p = 0,7885
Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,1)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,1364	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972
Zakażenie nerek	4 (0,1)	1 (0,0)	2 (0,1)	1,00 (0,18; 5,43) p = 0,9959	0,50 (0,05; 5,48) p = 0,5685
Grzybicze zakażenie dróg moczowych	3 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3,49 (0,18; 67,44) p = 0,4089	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980
Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990
Zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez pałeczkę okrężnicy	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990
Zakażenie dróg moczowych wywołane przez pałeczkę ropy błękitnej	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980
Gruzołowe zapalenie pęcherza moczowego	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	0,99 (0,02; 50,12) p = 0,9980
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2713	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,4990
Zapalenie nerek	1 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	1,49 (0,06; 36,65) p = 0,8059	2,98 (0,12; 73,23) p = 0,5030
Zakażenie narządów płciowych	301 (6,4)	153 (6,5)	42 (1,8)	3,57 (2,59; 4,91) NNH = 22 (19; 27) p < 0,0001	3,62 (2,59; 5,07) NNH = 22 (18; 28) p < 0,0001
Zakażenie narządów płciowych (mężczyźni); N odpowiednio 3336 vs 1653 vs 1680	166 (5,0)	89 (5,4)	25 (1,5)	3,34 (2,21; 5,07) NNH = 29 (23; 40) p < 0,0001	3,62 (2,33; 5,61) NNH = 26 (20; 38) p < 0,0001
Zakażenie narządów płciowych (kobiety); N odpowiednio 1351 vs 692 vs 653	135 (10,0)	64 (9,2)	17 (2,6)	3,84 (2,34; 6,30) NNH = 14 (11; 17)	3,55 (2,10; 6,00) NNH = 16 (11; 21)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Punkt końcowy	EMPA	EMPA 10 mg	STD+PBO	EMPA vs STD+PBO	EMPA 10 mg vs STD+PBO
				19) p < 0,0001	25) p < 0,0001
Zmniejszenie objętości płynów	239 (5,1)	115 (4,9)	115 (4,9)	1,03 (0,83; 1,28) p = 0,7593	0,99 (0,77; 1,28) p = 0,9682
Ostra niewydolność nerek	246 (5,2)	121 (5,2)	155 (6,6)	0,79 (0,65; 0,96) NNT = 72 (39; 501) p = 0,0177	0,78 (0,62; 0,98) NNT = 68 (36; 748) p = 0,0318
Ostre uszkodzenie nerek	45 (1,0)	26 (1,1)	37 (1,6)	0,61 (0,39; 0,93) NNT = 160 (84; 2123) p = 0,0228	0,70 (0,42; 1,15) p = 0,1591
Obrzęk	212 (4,5)	bd.	216 (9,3)	0,49 (0,41; 0,59) NNT = 22 (17; 30) p < 0,0001	bd.
Cukrzycowa kwasica ketonowa	4 (0,1)	3 (0,1)	1 (0,0)	1,99 (0,22; 17,80) p = 0,5378	2,98 (0,31; 28,67) p = 0,3435
Incydent zakrzepowo-zatorowy	30 (0,6)	9 (0,4)	20 (0,9)	0,75 (0,42; 1,31) p = 0,3096	0,45 (0,20; 0,98) NNT = 212 (109; 4276) p = 0,0447
Złamanie kości	179 (3,8)	92 (3,9)	91 (3,9)	0,98 (0,76; 1,25) p = 0,8672	1,01 (0,76; 1,34) p = 0,9681
Hiperkaliemia	93 (2,0)	bd.	78 (3,3)	0,59 (0,44; 0,80) NNT = 74 (46; 190) p = 0,0006	bd.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

10 Dyskusja

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

Celem prezentowanej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w związku z rozszerzeniem zapisów refundacyjnych i objęciem finansowaniem łącznej populacji, czyli u chorych na cukrzycę typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (czyli HbA1c $\geq 7\%$) oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród następujących: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość – odpowiednio do złożonego wniosku o objęcie refundacją. Wskazuje to, że nie zmieniają się zapisy odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy (obecnie wymagane jest stosowanie przynajmniej 2 leków), z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, z HbA1c $\geq 7\%$ do $< 7,5\%$ (obecnie kryterium refundacji stanowi HbA1c $\geq 7,5\%$). Stanowi to odpowiedź na niezaspokojone potrzeby części chorych z cukrzycą typu 2 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nieobjętych refundacją flozyn zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz zaleceniami polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.

Analizę kliniczną przeprowadzono w metodyce przeglądu systematycznego, w ramach którego zidentyfikowano jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, spełniające przyjęte kryteria wyszukiwania – *EMPA-REG OUTCOME*, którego metodykę i wyniki opisano w trzynastu pełnotekstowych publikacjach (*Zinman 2014, Zinman 2015, Zinman 2017, Cooper 2019, Fitchett 2016, Fitchett 2018, Ferreira 2022, Inzucchi 2024, Inzucchi 2020, Inzucchi 2018, McGuire 2020, Vaduganathan 2021* oraz *Wanner 2016*), a

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

także w odnalezionych doniesieniach konferencyjnych, na stronach rejestrów badań klinicznych oraz w nieopublikowanych materiałach dostarczonych przez producenta leku (*Clinical Trial Report*). Przeprowadzono też przegląd wiarygodnych opracowań wtórnych, do którego włączono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą (*Aronow 2017, Jiang 2022 i Li 2023*) – w żadnym z nich nie zidentyfikowano badania spełniającego kryteria włączenia do analizy własnej, które zostałyby pominięte w procesie wyszukiwania, co potwierdza kompletność przeprowadzonego wyszukiwania i właściwą czułość zastosowanej strategii wyszukiwania.

Próba kliniczna *EMPA-REG OUTCOME* stanowiła wieloośrodkowe, poprawnie zaprojektowane, kontrolowane badanie kliniczne, z prawidłowo przeprowadzoną randomizacją, podwójnym zaślepieniem i podwójną imitacją. W pogłębionej ocenie wiarygodności, przeprowadzonej metodą zalecaną przez *Cochrane Collaboration* – RoB2 – wykazano, że omawiane badanie jest próbą wysokiej jakości o metodologii minimalizującej ryzyko błędu systematycznego dla prawie wszystkich punktów końcowych. Warto podkreślić istotną dla wiarygodności prezentowanych danych przejrzystość w prezentacji metodyki i wyników badania – poza 13 publikacjami pełnotekstowymi dodatkowe dane przedstawiono w licznych doniesieniach konferencyjnych oraz rejestrach badań klinicznych *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*, protokół badania został opublikowany jako załącznik do publikacji, ponadto na potrzeby oceny HTA w Polsce Zleceniodawca udostępnił raport końcowy z badania klinicznego. Badanie oparto na próbie pacjentów o wysokiej liczebności – pełna populacja badania (pacjenci poddani randomizacji) obejmowała 7028 pacjentów, z czego 7020 przyjęło co najmniej 1 dawkę leku i zostali włączeni do głównej analizy wyników, przeprowadzonej zgodnie ze zmodyfikowaną regułą ITT. Populacja mITT obejmowała 99,9% randomizowanych pacjentów (wykluczono 8 z 7028 chorych), w związku z czym odstępstwo od ścisłej populacji ITT było bardzo niewielkie. Badanie charakteryzowało się ponadto bardzo wysoką kompletnością obserwacji – informacja o końcowym statusie przeżycia była dostępna dla 99% pacjentów w każdej z grup. Wysoka liczebność próby umożliwiała ocenę licznych punktów końcowych, z czego podstawę wnioskowania stanowiły obiektywne wyniki, o najwyższej istotności klinicznej – zdarzenia sercowo-naczyniowe, z uwzględnieniem śmiertelności sercowo-naczyniowej. W ramach analiz dodatkowych oceniono dalsze, istotne klinicznie punkty końcowe – wyniki związane z niewydolnością serca, hospitalizacje, zdarzenia mikronaczyniowe oraz wyniki surogatowe standardowo stosowane w ocenie leków hipoglikemizujących (jak kontrola glikemii i masy ciała). Rzetelność podstawowych oszacowań zbadano także w planowych oraz przeprowadzonych *post-hoc* analizach wrażliwości i predefiniowanych analizach subpopulacji, wyodrębnionych ze względu na wyjściowe charakterystyki demograficzne, kliniczne i wyjściowo stosowane leczenie. Wyniki złożonych punktów końcowych zaprezentowano w

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

sposób umożliwiający precyzyjną analizę udziału wyników składowych w efekcie końcowym, ponadto składowe analizowanych złożonych punktów końcowych stanowiły zdarzenia istotne klinicznie. Wystąpienie każdego zgonu i zdarzenia sercowo-naczyniowego oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca było potwierdzane orzeczeniem (*centrally adjudicated*) powołanej w tym celu komisji ekspertów (CEC – *Clinical Events Committee*), działającej w sposób prospektywny i zaślepiony. Opisywane cechy metodyki wskazują na bardzo wysoką wiarygodność wewnętrzną wyników badania *EMPA-REG OUTCOME*.

Wysoka jest również wiarygodność zewnętrzna analizowanej próby. W ramach niniejszej analizy zaprezentowano dane, które uzasadniają rozszerzenie dotychczasowego wskazania refundacyjnego w Polsce dla praktycznie pełnej populacji rejestracyjnej empagliflozyny tj. poszerzając o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą z HbA1c $\geq 7\%$ do $< 7,5\%$, przy pozostawieniu warunków dotyczących bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wskazać trzeba, że nowe proponowane kryteria refundacji są w zasadzie w pełni zgodne z kryteriami włączenia i wykluczenia z badania *EMPA-REG OUTCOME*, a charakterystyki wyjściowe uwzględnionych w nim chorych potwierdzają, że populacja oceniana w badaniu RCT uwzględnionym w raporcie dobrze odpowiada populacji, która będzie leczona w ramach pełnego wnioskowanego wskazania refundacyjnego. Ponadto, odnośnie nowej populacji refundacyjnej zaznaczyć należy, że pacjenci z wartościami HbA1c w zakresie 7,0%-8,0% stanowili odpowiednio 43,6% i 44,1% włączonych do grup EMPA i STD-PBO włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME*. W momencie włączenia do badania monoterapię lekiem hipoglikemizującym otrzymywało ok. 30% pacjentów. Insulinę w monoterapii stosowało około 13% chorych, monoterapię metforminą ok. 11% pacjentów a monoterapię pochodną sulfonylomocznika ok 4,7% pacjentów.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym, na podstawie danych wysokiej jakości badania *EMPA-REG OUTCOME*, wykazano, że stosowanie empagliflozyny, w monoterapii lub skojarzeniu ze standardowym leczeniem hipoglikemizującym, u chorych na cukrzycę typu 2 z udokumentowaną, współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową, pozwala na skuteczne, istotne ograniczenie śmiertelności całkowitej, ryzyka poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego w postaci zgonu sercowo-naczyniowego, jak i zawału serca lub udaru mózgu – w szczególności zgonu sercowo-naczyniowego. Ponadto u pacjentów leczonych empagliflozyną bez względu na dawkę odnotowano również m.in. zmniejszoną częstość niewydolności serca, w tym ciężkiej niewydolności serca, hospitalizacji lub zgonu z powodu niewydolności serca, a także mikronaczyniowych powikłań cukrzycy w postaci nefropatii i konieczności rozpoczęcia ciągłej terapii nerkozastępczej; zredukowana została też ogólna częstość hospitalizacji. Obserwowany efekt empagliflozyny ogółem charakteryzował się wysoką istotnością kliniczną – w populacji mITT względne

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

ryzyko zgonu dzięki blisko 3-letniej terapii z udziałem empagliflozyny zostało znamienne zredukowane o 32%, ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego – o 38%, a ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca – o 35%. Dodać przy tym można, że odnotowana w populacji mITT bezwzględna redukcja śmiertelności całkowitej oznacza, że dla uniknięcia jednego dodatkowego zgonu w analizowanej populacji chorych wystarczy blisko 3-letnia terapia z zastosowaniem empagliflozyny, prowadzona u 39 pacjentów. Cytowana wartość NNT wskazuje, że korzyść kliniczna ze stosowania empagliflozyny u chorych na cukrzycę ze współistniejącą ChUSN, w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu, jest porównywalna do korzyści z ponad 5-letniej terapii statynami (simwastatyna) u chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (NNT = 30) i silniejsza od efektu 5-letniego leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ramipril) w podobnej grupie chorych (NNT = 56; na podst. wyników badań *Scandinavian Simvastatin Survival Study* i *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*, za: Zinman 2015a).

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

W ramach niniejszego raportu zaprezentowano dodatkowo, gdzie były dostępne takie dane, również wyniki dla empagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg dziennie (EMPA-10), gdyż taka jest przedmiotem składanego wniosku refundacyjnego. Stąd dodać trzeba, że w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* analiza statystyczna, w tym moc próby, została zaplanowana bez względu na wielkość stosowanej dawki EMPA. Natomiast analiza wyników w ramach poszczególnych dawek miała już charakter eksploracyjny. Dlatego

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

też, w ocenie niektórych punktów końcowych dla samej dawki 10 mg dziennie empagliflozyny może zdarzyć się zaobserwowanie utraty istotności, ale nie kierunku, obserwowanego efektu w porównaniu do zestawienia EMPA vs STD+PBO. Jest to prawdopodobnie spowodowane tym, że liczebność pacjentów w grupie EMPA-10 stanowi jedynie połowę liczebności wszystkich chorych otrzymujących w analizowanej próbie empagliflozynę. Nie mniej jednak wykazano, że zastosowanie EMPA-10 prowadzi do skutecznego, istotnego ograniczenia śmiertelności całkowitej, o 30%, biorąc pod uwagę populację mITT i o 37% w ramach oceny w subpopulacji pacjentów nieleczonych insuliną. W subpopulacji chorych leczonych insuliną uzyskane wyniki również wskazywały na korzyść stosowania empagliflozyny (zmniejszenie ryzyka zgonu o 24% względem grupy kontrolnej), ale nie osiągnęły istotności statystycznej. Znamienna redukcja ryzyka w ramach terapii EMPA-10 dotyczyła także zgonu sercowo-naczyniowego i była ona niezależna od stosowania insuliny – ryzyko wystąpienia takiego rodzaju zgonu zmniejszyło się w zakresie 31-39%. Zastosowanie empagliflozyny w dawce 10 mg powodowało też istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego, jak i samej niewydolności serca i jej ciężkich przypadków oraz hospitalizacji ogółem czy zdarzeń mikronaczyniowych. Ponadto odnotowano znamienne lepszą kontrolę glikemii, jak i masy ciała oraz istotnie mniejsze zapotrzebowanie na kolejny lek hipoglikemizujący lub intensyfikację takiej już prowadzonej terapii. Ogółem wyniki odnotowane w populacji mITT były zgodne z tymi obserwowanymi w subpopulacjach wyróżnionych z uwagi na wcześniejsze stosowanie bądź nie przez pacjentów insuliny, metforminy czy pochodnych sulfonilomocznika, a także w oparciu o wyjściową wartość HbA1c, z tym, że czasem traciły one lub uzyskiwały znamienność statystyczną.

Wyboru komparatora do analizy klinicznej dokonano i uzasadniono w poprzedzającej przegląd systematyczny analizie problemu decyzyjnego. Zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego właściwy komparator dla nowej, rozszerzającej populacji refundacyjnej będzie standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, ustalane dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany, obejmujące doustne leki przeciwcukrzycowe (OADs) oraz insuliny stosowane w monoterapii lub skojarzeniu.

Leczenie stosowane w grupie kontrolnej badania *EMPA-REG OUTCOME* oraz w grupie ocenianej – jako leczenie podstawowe w przypadku pacjentów wyjściowo leczonych farmakologicznie – było prowadzone zgodnie z rzeczywistą praktyką kliniczną w danym kraju i ośrodku (*real life clinical setting* – protokół, s. 28). Protokół badania *EMPA-REG OUTCOME* przewidywał u wszystkich chorych włączonych do badania początkową kontynuację a następnie ewentualną modyfikację (odpowiednio do osiągnięcia docelowego dla danego pacjenta stężenia hemoglobiny glikowanej) podstawowego (*background*) leczenia

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

Profil zdarzeń niepożądanych empagliflozyny obserwowany w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* wykazywał, zgodnie z wynikami wcześniejszych badań przeprowadzonych w szerszej populacji chorych na

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

cukrzycę typu 2 oraz z bezpieczeństwem innych leków z grupy inhibitorów SGLT2, zwiększone ryzyko zakażenia narządów płciowych (NNH = 22), bardziej nasilone w przypadku kobiet (NNH = 14), odnotowano również nieznaczny (NNH = 428) wzrost częstości posocznicy moczowej, która jednak występowała rzadko (< 0,5%) w obu porównywanych grupach. Nie odnotowano natomiast istotnego zwiększenia ryzyka zakażeń dróg moczowych ogółem ani powikłanych zakażeń dróg moczowych ogółem ani hipoglikemii. Zdarzenia niepożądane ogółem, poważne i ciężkie oraz prowadzące do przerwania leczenia wśród chorych leczonych empagliflozyną występowały rzadziej niż u chorych leczonych wyłącznie standardowo, podobnie jak ostra niewydolność i ostre uszkodzenie nerek. Podobne wnioski dotyczącą w większości wymienionych wcześniej AEs także analizy z uwzględnieniem pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dziennie empagliflozyny.

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

11 Ograniczenia

Ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- W analizie głównych wyników badania z randomizacją *EMPA-REG OUTCOME* (analiza w populacji mITT – porównanie EMPA vs STD+PBO) korzystano z danych publikacji pełnotekstowych oraz zawartych w doniesieniach konferencyjnych, [REDACTED] wykorzystano do uzupełnienia wyników uzyskanych w subpopulacjach pacjentów uznanych za interesujące z uwagi na charakter wniosku refundacyjnego (a więc wyróżnione z uwagi na towarzyszące leczenie przeciwcukrzycowe oraz wyjściowe stężenie HbA1c, co daje informacje dla grup chorych poszerzających populację dotychczas objętą refundacją empagliflozyny, a mianowicie chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HbA1c $\geq 7\%$ do $< 7,5\%$ oraz wyników, które zostały przedstawione w publikacjach nieprecyzyjnie (surogatowe punkty końcowe: ciśnienie krwi, stężenie cholesterolu i kwasu moczowego). W analizie własnej nie uwzględniono natomiast wyników uzyskanych w populacji mITT dla punktów końcowych, których nie analizowano w żadnej z dostępnych publikacji lub doniesieniu konferencyjnym – z czego wynika ryzyko przedstawienia wyników niepełnych dla populacji mITT. Należy jednak mieć na uwadze, że problem ten dotyczy tylko nielicznych punktów końcowych, o charakterze surogatowym.

Ograniczenia dostępnych danych:

- W uwzględnianym badaniu podgrupy chorych wyróżnionych ze względu na stężenie wyjściowe HbA1c przedstawiono z różnymi progami, w tym 7% oraz 8% - uwzględnione dane prezentowały więc teoretycznie wynik dla szerszej populacji niż poszukiwana podgrupy chorych, o którą będzie poszerzany zakres refundacyjny, a więc pacjentów z wyjściowym HbA1c wynoszącym $\geq 7\%$ do $< 7,5\%$ - niemniej jednak, wynik dla podgrupy chorych z HbA1c 7%-8% wydaje się dobrym przybliżeniem poszukiwanej populacji docelowej. Pacjenci z wartościami HbA1C w zakresie 7,0%-8,0% stanowili odpowiednio 43,6% i 44,1% włączonych do grup EMPA i STD-PBO włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME*, a dostępne wyniki wskazywały na co najmniej podobny efekt w tej grupie w odniesieniu do populacji mITT;

- W ramach analizy rozpatrywano podgrupy chorych wyróżnionych pod względem liczby stosowanych wyjściowo leków hipoglikemizujących, szczególnie chorych otrzymujących tylko 1 lek przeciwcukrzycowy, o których powiększy się program lekowy (ogółem w badaniu takich chorych było około 30%). Wyniki w takiej podgrupie nie były jednak prezentowane (po rozpoczęciu badania leczenie towarzyszące mogło być modyfikowane u pacjenta zgodnie z protokołem i liczba leków mogła ulegać zmianom), szczegółowej ocenie poddano natomiast rodzaj towarzyszącego leczenia hipoglikemizującego (stosowanie poszczególnych klas leków doustnych i insuliny).
- Populacja pacjentów włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME* obejmowała, poza chorymi leczonymi innymi lekami hipoglikemizującymi, także niewielką grupę pacjentów, u których do momentu włączenia do badania nie prowadzono jakiegokolwiek farmakologicznej kontroli glikemii. Jest to grupa o charakterystyce niezgodnej z definicją populacji wnioskowanej, ale jej udział jest znikomy, ponieważ chorzy nielečení wcześniej farmakologicznie stanowili w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* mniej niż 2% próby.
- W pracach opublikowanych nie przedstawiono odrębnej charakterystyki demograficznej i klinicznej subpopulacji chorych wyróżnionych z uwagi na towarzyszące leczenie przeciwcukrzycowe, jak i wyjściowe stężenie HbA1c, w związku z czym nie było możliwe niezależne potwierdzenie zrównoważenia znanych czynników zakłócających pomiędzy chorymi leczonymi empagliflozyną a poddawany wyłącznie terapii standardowej w tych podgrupach. Z uwagi jednak na bardzo dużą liczebność próby oraz bardzo dobre zbalansowanie charakterystyk wyjściowych obserwowane w populacji mITT można oczekiwać, że istotne różnice wyjściowe nie wystąpiły także we wspomnianych subpopulacjach chorych, zwłaszcza, że odsetek pacjentów z monoterapią wyjściowo wynosił ok. 30%, a chorych z HbA1c < 8% w obrębie populacji mITT był bliski 50%.
- Pierwszorzędowy i podstawowy drugorzędowy wynik badania *EMPA-REG OUTCOME* stanowiły złożone punkty końcowe (3P-MACE i 4P-MACE). Szczegółowa analiza wykazała, że empagliflozyna w zróżnicowany sposób wpływa na zmianę ryzyka poszczególnych, składowych zdarzeń sercowo-naczyniowych – największe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka 3P-MACE i 4P-MACE miała istotna redukcja ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, podczas gdy częstość udarów w populacji mITT nieznacznie wzrosła. Taka niespójność ogranicza użyteczność pierwszo- i podstawowego drugorzędowego wyniku badania dla wniosków z analizy.

- W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* dokonano oceny licznych punktów końcowych (w tym wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów) przy przyjętym poziomie istotności statystycznej $\alpha = 0,05$. Brak poprawki poziomu istotności dla porównań wielokrotnych wyników z zaplanowanego, eksploracyjnego charakteru analiz wszystkich punktów końcowych poza 3P-MACE i 4P-MACE. Eksploracyjny status analiz stanowi jednak ograniczenie wiarygodności wniosków dotyczących większości ocenionych punktów końcowych.
- Wyniki analiz przeprowadzonych z wyodrębnieniem dziennej dawki empagliflozyny w wielkości 10 mg, a także porównania w zaprezentowanych w niniejszym raporcie subpopulacjach charakteryzowały się ograniczoną mocą statystyczną w stosunku do porównania głównego (tj. porównania grupy obejmującej wszystkich chorych leczonych empagliflozyną względem grupy kontrolnej), stąd wnioskowanie o braku rzeczywistych różnic, w sytuacji niespełnienia kryterium istotności statystycznej $\alpha = 0,05$, charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością, wynikającą ze zwiększonego ryzyka niewykrycia pozytywnego bądź negatywnego wpływu wyodrębnionej dawki empagliflozyny na oceniany punkt końcowy. Zaznaczyć trzeba również, że dane dla EMPA-10 nie były dostępne dla wszystkich punktów końcowych prezentowanych w analizie.
- Część wyników analiz przeprowadzonych w subpopulacjach zaczerpnięto z końcowego raportu z badania klinicznego. Są to wyniki nieopublikowane i w związku z tym nie poddane procedurze wzajemnej weryfikacji (ang. *peer review*). Należy jednak podkreślić, że Zleceniodawca udostępnił autorom analizy klinicznej oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji pełen dokument *Clinical Trial Report*, wraz z załącznikiem zawierającym pełną dokumentację analizy statystycznej, nie zachodzi zatem ryzyko wybiórczego dostępu, ograniczonego do wyników korzystnych dla ocenianego leku. [REDACTED]
- Niektóre wyniki związane ze zdarzeniami mikronaczyniowymi, w szczególności z rozwojem nefropatii (w tym nowe rozpoznanie lub pogorszenie nefropatii oraz złożone punkty końcowe uwzględniające ten wynik jako jedną ze składowych), zostały ocenione w populacji zawężonej względem pełnej populacji mITT – do pacjentów, u których wyjściowo nie stwierdzano makroalbuminurii oraz w przypadku których dostępne były wyjściowo (i w toku badania) wyniki określonych parametrów laboratoryjnych (stężenie kreatyniny w osoczu i ACR). Takie zdefiniowanie populacji do oceny rozwoju i progresji uszkodzenia nerek wydaje się być klinicznie uzasadnione, niemniej każda dodatkowa selekcja chorych po randomizacji związana jest ze zwiększonym

ryzykiem błędu systematycznego. Ocenę w zawężonej próbie przeprowadzono też w przypadku oceny części wyników surogatowych, m.in. zmian stężenia FPG i wskaźników kontroli masy ciała. Przyczyna zmniejszonej liczebności próby nie została wyjaśniona w materiałach źródłowych, można przypuszczać, że wynikała z niedostępności analizowanych pomiarów dla niektórych pacjentów.

- W ocenie autorów analizy wpływ zidentyfikowanych ograniczeń analizy własnej i ograniczeń dostępnych danych na całościową ocenę efektywności klinicznej wnioskowanej technologii medycznej jest prawdopodobnie niewielki i odnosi się przede wszystkim do zmniejszonej precyzji (szersze przedziały ufności) wokół oszacowań efektu empagliflozyny w subpopulacji chorych wyróżnionych z uwagi na towarzyszące leczenie przeciwcukrzycowe, jak i wyjściowe stężenie HbA1c (w tym wynoszące < 8%) w porównaniu z populacją mITT.

12 Wnioski końcowe

Empagliflozyna stosowana u chorych na cukrzycę typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym pozwala na skuteczne, istotne ograniczenie śmiertelności całkowitej, ryzyka poważnych powikłań sercowo-naczyniowych – w szczególności zgonu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i nefropatii. Uzyskiwane korzyści są wysoce istotne klinicznie, możliwe do uzyskania w stosunkowo krótkim czasie, a profil bezpieczeństwa – korzystny na tle innych dostępnych leków hipoglikemizujących i spójny ze znanym profilem działań niepożądanych klasy inhibitorów SGLT-2. Wysoką efektywność kliniczną wykazano zarówno w populacji ITT, jak również w podgrupach reprezentujących populację, o którą poszerzy się populacja refundacyjna (chorzy stosujący tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą z HbA1c $\geq 7\%$ do $< 7,5\%$)

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

Ze względu na znane, wysokie koszty powikłań sercowo-naczyniowych i przedwczesnych zgonów dla płatnika publicznego i całego społeczeństwa, zasadne jest oczekiwanie, że obserwowane rezultaty leczenia empagliflozyną będą miały istotne, korzystne implikacje ekonomiczne – co znajduje potwierdzenie m.in. w wykazanym w analizie, istotnym zmniejszeniu częstości hospitalizacji. Refundacja empagliflozyny w pełnej populacji chorych obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (po zawałach serca, udarach, z zaawansowaną chorobą zarostową tętnic), pozwoli na maksymalizację korzyści klinicznych i ekonomicznych uzyskiwanych w ramach ograniczonych środków finansowych wydatkowanych na refundację, zgodnie z zaleceniami polskich i zagranicznych gremiów naukowych.

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

13 Załączniki

13.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.1.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2023).

Tabela 86. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <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</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie</u> /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 87. 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 88. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

Tabela 89. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 90. 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 91. 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 92. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

13.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 93. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

13.1.3 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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

przeгляdu. 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 94. 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)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe:	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	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>	pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT 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?	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>		
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: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
			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
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>		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
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
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przeгляд zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
		–	Spełnione wszystkie z poniższych:

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			<p>przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie</p> <p>zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi</p> <p>dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających</p> <p>przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań</p>
12.	<p>Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych?</p> <p><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></p>	–	<p>przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB</p> <p>lub</p> <p>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)</p>
13.	<p>Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB?</p> <p><i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i></p>	–	<p>do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB</p> <p>lub</p> <p>jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu</p>
14.	<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu?</p> <p><i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i></p>	–	<p>brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu</p> <p>lub</p> <p>w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu</p>
15.	<p>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?</p> <p><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></p>	–	<p>wynik oceny ryzyka błędów publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
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 przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

13.2 Ocena badania *EMPA-REG OUTCOME* przy użyciu narzędzia ROB 2

Tabela 95. Szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EMPA-REG OUTCOME	
Oceniane porównanie	EMPA/EMPA-10/EMPA-25 vs STD+PBO	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
Wszystkie oceniane punkty końcowe		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa 1:1:1 ze stratyfikacją uwzględniającą czynniki: zawartość HbA1C podczas screeningu (< 8,5 / ≥8,5%), BMI w momencie randomizacji (< 30 / ≥30 kg/m ²), czynność nerek – stadium PChN podczas screeningu (1 / 2 / 3), region (Ameryka Płn.+Australia+Nowa Zelandia / Ameryka Łacińska / Europa / Afryka / Azja).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzano przy użyciu systemu IVRS/IWRS.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyróżnione grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki demograficznej i klinicznej.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
Wszystkie oceniane punkty końcowe		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepieniem odnośnie przypisanego leczenia objęto pacjentów, badaczy oraz inne osoby zaangażowane w prowadzenie badania lub analizę wyników, do momentu zamknięcia bazy danych. Centralna komisja orzekająca o wystąpieniu zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie definicji zdarzeń i dokumentacji pacjenta działała w sposób zaślepiiony.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepieniem odnośnie przypisanego leczenia objęto pacjentów, badaczy oraz inne osoby zaangażowane w prowadzenie badania lub analizę wyników, do momentu zamknięcia bazy danych. Centralna komisja orzekająca o wystąpieniu zgonów i

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie definicji zdarzeń i dokumentacji pacjenta działała w sposób zaślepiiony.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Główną analizę wyników badania przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT, do której włączono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę testowanego leku (lub placebo). Populacja mITT obejmowała 99,9% randomizowanych pacjentów.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
Wszystkie oceniane punkty końcowe poza: parametry laboratoryjne, parametry związane z masą ciała		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Badanie ukończyło odpowiednio 96,5%, 97,3% i 97,1% pacjentów w grupach EMPA-10, EMPA-25 i STD+PBO, a wynik obserwacji przeżycia był dostępny u > 99% pacjentów we wszystkich grupach. W przypadku punktu końcowego dotyczącego oceny nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii oraz odpowiednich złożonych punktów końcowych analiza uwzględniała chorych, u których wyjściowo nie stwierdzono makroalbuminurii i w przypadku których dostępne były wyniki pomiarów stężenia kreatyniny w osoczu (wyjściowe i późniejsze) oraz wyniki oceny wskaźnika albumina/kreatynina. Makroalbuminurię stwierdzono wyjściowo u ok. 11% chorych, a analizę tych punktów końcowych przeprowadzono u ok. 88% pacjentów, przez co można wnioskować, że dane do analizy były dostępne u prawie wszystkich chorych.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Parametry laboratoryjne, parametry związane z masą ciała		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	W długim okresie obserwacji dla punktów końcowych związanych z badaniami laboratoryjnymi i z masą ciała dane dla wielu pacjentów nie były dostępne.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie przeprowadzono stosownych analiz.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Gorsze wyniki badania mogły świadczyć o gorszym stosowaniu się do zaleceń, co mogło być powiązane z rzadszym uczestnictwem w wizytach kontrolnych.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne jest, by rzeczywiste wyniki pomiarów miały znaczący wpływ na uczestnictwo w badaniu.
Pomiar punktu końcowego		
Wszystkie oceniane punkty końcowe		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Pomiaru punktów końcowych dokonywano w sposób typowy. W przypadku śmiertelności całkowitej istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru punktu końcowego była tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepieniem odnośnie przypisanego leczenia objęto pacjentów, badaczy oraz inne osoby zaangażowane w prowadzenie badania lub analizę wyników, do momentu zamknięcia bazy danych. Centralna komisja orzekająca o wystąpieniu zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie definicji zdarzeń i dokumentacji pacjenta działała w sposób zaślepiiony.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
Wszystkie oceniane punkty końcowe		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z opublikowanym protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów	Nie	Dane analizowano zgodnie z opublikowanym protokołem badania i planem analizy statystycznej. W odnalezionych publikacjach nie uwzględniono

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?		jedynie nielicznych punktów końcowych surogatowych, jednak wszystkie wyniki oceniane w badaniu zostały zawarte w końcowym raporcie z badania klinicznego.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Dane analizowano zgodnie z opublikowanym protokołem badania i planem analizy statystycznej. W odnalezionych publikacjach nie uwzględniono jedynie nielicznych punktów końcowych surogatowych, jednak wszystkie wyniki oceniane w badaniu zostały zawarte w końcowym raporcie z badania klinicznego.
Ogółem		
Wszystkie oceniane punkty końcowe poza: parametry laboratoryjne, parametry związane z masą ciała		
Niskie		
Parametry laboratoryjne, parametry związane z masą ciała		
Średnie		

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

13.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 96. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

Aronow 2017	Jiang 2022	Li 2023
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]		
NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]		
NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, clinicaltrials.gov i PharmaPendium (do maja 2017). Nie podano słów kluczowych lub strategii wyszukiwania Nie podano informacji o restrykcjach językowych	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Library i clinicaltrials.gov (do 1 października 2020) Podano słowa kluczowe i kwerendy. Podano informację o braku restrykcji językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase, Web of Science, ClinicalTrials.gov, Cochrane Library (do 16 sierpnia 2023) Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]		
NIE SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań nie została wykonana przez min. 2 analityków.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 analityków, niezgodności rozwiązywano z udziałem trzeciego analityka.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]		
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych nie została wykonana przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych została przeprowadzona przez 2 analityków i osiągnęli konsensus w przypadku wystąpienia różnic	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków, niezgodności rozwiązywano z udziałem trzeciego analityka.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]		
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]		
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:		

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Aronow 2017	Jiang 2022	Li 2023
dla badań RCT		
zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji		
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	Nie wykonano analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	Nie uwzględniono potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między badaniami.	W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między badaniami.	W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między badaniami.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]		
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów.	Autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów. Podano finansowanie otrzymane za wykonanie przeglądu.	Autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów. Podano źródła finansowania przeglądu.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

13.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i> - publikacje	
Zinman 2014	Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (<i>EMPA-REG OUTCOME</i>). <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2014; 13:102
Zinman 2015	Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2015; 373(22):2117-2128
Zinman 2017	Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Fitchett D, Kohler S, Mattheus M, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE, Albers GW, Diener H. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. <i>Stroke</i> 2017; 48(5):1218-1225
Cooper 2019	Cooper ME, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, von Eynatten M, Wanner C, Koitka-Weber A. Glucose Control and the Effect of Empagliflozin on Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes: an Analysis From the <i>EMPA-REG OUTCOME</i> Trial. <i>American journal of kidney diseases</i> 2019; 74(5):713-715. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.03.432
Ferreira 2022	Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, Meinicke T, Steubl D, Wanner C, Zinman B. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the <i>EMPA-REG OUTCOME</i> trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2022; 24(1):135-141. DOI:10.1111/dom.14559
Fitchett 2016	Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the <i>EMPA-REG OUTCOME(R)</i> trial. <i>Eur Heart J</i> 2016; 37(19):1526-1534
Fitchett 2018	Fitchett D, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, van de Borne P, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, George JT, Zinman B. Cardiovascular Mortality Reduction With Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2018; 71(3):364-367. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.022
Fitchett 2024	Fitchett D, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Anker SD, Pocock S, Mattheus M, Vedin O, Lund SS. Effect of empagliflozin on total myocardial infarction events by type and additional coronary outcomes: insights from the randomized <i>EMPA-REG OUTCOME</i> trial. <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2024; 23(1):248. DOI:10.1186/s12933-024-02328-6
Inzucchi 2018	Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Wanner C, Hehnke U, Kaspers S, George JT, Zinman . Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. <i>Circulation</i> 2018; 138(17):1904-1907
Inzucchi 2020	Inzucchi SE, Fitchett D, Jurišić-Eržen D, Woo V, Hantel S, Janista C, Kaspers S, George JT, Zinman . Are the cardiovascular and kidney benefits of empagliflozin influenced by baseline glucose-lowering therapy?. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2020; 22(4):631-639
Inzucchi 2024	Inzucchi SE, Wanner C, Fitchett D, Zinman B, Anker SD, Pocock SJ, Mattheus M, Hantel S, Lund SS. Impact of empagliflozin on first and recurrent events leading to or prolonging hospitalisation in the <i>EMPA-REG OUTCOME</i> trial. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2024; 212:111715. DOI:10.1016/j.diabres.2024.111715
McGuire 2020	McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Fitchett D, Anker SD, Pocock S, Kaspers S, George JT, von Eynatten M, Johansen OE, Jamal W, Mattheus M, Elsasser U, Hantel S, Lund

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

S. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(12):949-959

Vaduganathan 2021

Vaduganathan M, Inzucchi SE, Sattar N, Fitchett DH, Ofstad AP, Brueckmann M, George JT, Verma S, Mattheus M, Wanner C, Zinman B, Butler J. Effects of empagliflozin on insulin initiation or intensification in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(12):2775-2784. DOI:10.1111/dom.14535

Wanner 2016

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016

Badanie *EMPA-REG OUTCOME* – doniesienia konferencyjne

George 2017

George JT et. al. EMPA-REG OUTCOME: consistent reduction in risk of cardiovascular (CV) outcomes and mortality with empagliflozin (EMPA) irrespective of sulphonylurea (SU) use at baseline. ePoster #917.

Dostępne online pod adresem: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/empa-reg-outcome-consistent-reduction-in-risk-of-cardiovascular-cv-outcomes-and-mortality-with-empagliflozin-empa-irrespective-of-sulphonylurea-su-use-at-baseline-47ca1fb9-53c3-4a91-b801-f7c08e033b76>

Data ostatniego dostępu: 5 lipca 2022 r.

Jurišić-Eržen 2016

Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from *EMPA-REG OUTCOME* || Abstract #732, EASD 2016

Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>

Data ostatniego dostępu: 06.10.2016

Jurišić-Eržen 2016a

Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from *EMPA-REG OUTCOME* || Poster #732, EASD 2016

Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>

Data ostatniego dostępu: 06.10.2016

Fitchett 2016a

Fitchett DH, Inzucchi S, Lachin J, Wanner C, Mattheus M, Johansen OE, Woerle H-J, Broedl UC, Zinman B. EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN ON MORTALITY AND CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13_S):1869-1869. doi:10.1016/S0735-1097(16)31870-8.

Neeland 2016

Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: *EMPA-REG OUTCOME* || Abstract #730, EASD 2016

Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>

Data ostatniego dostępu: 06.10.2016

Neeland 2016b

Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: *EMPA-REG OUTCOME* || Poster #730, EASD 2016

Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>

Data ostatniego dostępu: 06.10.2016

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

-
- Schernthaner 2016** Schernthaner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in *EMPA-REG OUTCOME* || Abstract #1127-P, ADA 2016
- Schernthaner 2016a** Schernthaner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in *EMPA-REG OUTCOME* || Poster#1127-P, ADA 2016
- Zinman 2015a** Zinman B. *EMPA-REG OUTCOME* – Introduction. Oral presentation at EASD, 2015.
Dostępne online pod adresem: www.easd.org

13.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

<p>Adel SMH, Jorfi F, Mombeini H, Rashidi H, Fazeli S. Effect of a low dose of empagliflozin on short-term outcomes in type 2 diabetics with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. <i>Saudi Med J</i> 2022; 43(5):458-464. DOI:10.15537/smj.2022.43.5.20220018</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz ostrym zespołem wieńcowym</p>
<p>Al-Muhaiteeb A, Alahmad B, Abu-Farha M, Abubaker J, Thannaraj TA, Ali H, Al-Mulla F, Qaddoumi M. Long-Term Mortality and SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes with and without Renal Impairment: An Observational Cohort Study. <i>Med Princ Pract</i> 2024; 33(3):251-259. DOI:10.1159/000537850</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, do którego włączano dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie, dodatkowo w badaniu oceniano całą klasę inhibitorów SGLT2, nie podano jaki odsetek pacjentów stosował empagliflozynę i nie wyodrębniono wyników dla empagliflozyny</p>
<p>Anker SD, Sander LE, Fitchett DH, Zinman B, Pernille Ofstad A, Wanner C, Vedin O, Lauer S, Verma S, Yaggi HK, Inzucchi SE. Empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2022; 186:109837. DOI:10.1016/j.diabres.2022.109837</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności przewlekłej choroby obturacyjnej płuc (podgrupa ta nie była przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)</p>
<p>Araki E, Tanizawa Y, Tanaka Y, Taniguchi A, Koiwai K, Kim G, Salsali A, Woerle HJ, Broedl UC. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetic therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2015; 17(7):665-674. DOI:10.1111/dom.12464</p>	<p>Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi</p>
<p>Attaran F, Emami S, Sohrabi M, Malek M, Ajdarkosh H, Khoonsari M, Ismail-Beigi F, Khamseh ME. Effect of Empagliflozin and Pioglitazone on left ventricular function in patients with type two diabetes and nonalcoholic fatty liver disease without established cardiovascular disease: a randomized single-blind clinical trial. <i>BMC Gastroenterol</i> 2023; 23(1):327. DOI:10.1186/s12876-023-02948-4</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby, ale bez stwierdzonej choroby układu krążenia; ponadto w badaniu głównym punktem końcowym była ocena parametru GLS (ang. <i>global longitudinal strain</i>)</p>
<p>Babar M, Hussain M, Ahmad M, Akhtar L. Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin As A Combination Therapy In Obese Type 2 Diabetic Patients. <i>J Ayub Med Coll Abbottabad</i> 2021; 33(2):188-191</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny dodanej do nieskutecznej terapii u chińskich pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nadciśnieniem tętniczym; nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p>
<p>Bae J, Huh JH, Lee M, Lee Y-H, Lee B-W. Glycaemic control with add-on thiazolidinedione or a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor in patients with type 2 diabetes after the failure of an oral triple antidiabetic regimen: A 24-week, randomized controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2021; 23(2):609-618. DOI:10.1111/dom.14259</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - w badaniu rekrutowano pacjentów z cukrzycą typu 2 bez względu na obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i nie planowano oceny w takiej podgrupie chorych</p>
<p>Balasubramanian P, Kernan WN, Sheth KN, Ofstad AP, Rosentstock J, Wanner C, Zinman B, Mattheus M, Marx N, Inzucchi SE. Baseline Cardiovascular Risk Factor Control in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Disease Versus Stroke: Secondary Analysis of Cardiovascular Outcome Trials. <i>Stroke</i></p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania (między innymi) <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, w której oceniano odsetek pacjentów z dobrą lub słabą kontrolą wyjściowych czynników ryzyka (odpowiednio 3-4 kontrolowane czynniki lub 0-2 kontrolowane czynniki) w podziale na</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

2023; 54(8):2013-2021. DOI:10.1161/STRO-KEAHA.122.042053

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. DOI:10.1016/S2213-8587(13)70208-0

Bhosle D, Chavan S, Kardile S. Efficacy and Safety of Empagliflozin as Add on in Patients with Type II Diabetes Mellitus (DM) Inadequately Controlled on Triple Drug Combination. *J Assoc Physicians India* 2022; 69(12):11-12

Bilgin S, Kurtkulagi O, Duman TT, Tel BMA, Kahveci G, Kiran M, Erge E, Aktas G. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, Empagliflozin, is associated with significant reduction in weight, body mass index, fasting glucose, and A1c levels in Type 2 diabetic patients with established coronary heart disease: the SUPER GATE study. *Ir J Med Sci* 2022; 191(4):1647-1652. DOI:10.1007/s11845-021-02761-6

Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, Fenici P, Nathanson D, Nyström T, Eriksson JW, Bodegård J, Norhammar A. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(9):709-717. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30258-9

Böhm M, Fitchett D, Ofstad AP, Brueckmann M, Kaspers S, George JT, Zwiener I, Zinman B, Wanner C, Marx N, Mancía G, Anker SD, Mahfoud F. Heart failure and renal outcomes according to baseline and achieved blood pressure in patients with type 2 diabetes: results from EMPA-REG OUTCOME. *J Hypertens* 2020; 38(9):1829-1840. DOI:10.1097/HJH.0000000000002492

Böhm M, Slawik J, Brueckmann M, Mattheus M, George JT, Ofstad AP, Inzucchi SE, Fitchett D, Anker SD, Marx N, Wanner C, Zinman B, Verma S. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(1):126-135. DOI:10.1002/ehf.1663

Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D, Dienemann T, Schmieder RE. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1):44. DOI:10.1186/s12933-019-0839-8

Butler J, Zannad F, Fitchett D, Zinman B, Koitka-Weber A, von Eynatten M, Zwiener I, George J, Brueckmann M, Cheung AK, Wanner C. Empagliflozin Improves Kidney Outcomes in Patients With or Without Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2019; 12(6):e005875. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005875

podgrupy względem rodzaju wyjściowej choroby sercowo-naczyniowej

Nieodpowiednia populacja – badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania przewlekłej niewydolności nerek, nie wyróżniono wyników dla podgrupy chorych z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego – z badania wykluczono chorych z niedawnym udarem, chorobą wieńcową czy przejściową chorobą niedokrwinną serca

Nieodpowiednia populacja - w badaniu rekrutowano pacjentów z cukrzycą typu 2 i wykluczono chorych z współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie bez randomizacji oceniające wpływ empagliflozyny dodanej do nieskutecznej terapii w populacji pacjentów z cukrzycą i chorobą wieńcową; nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Nieodpowiednia interwencja - badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa całej klasy inhibitorów SGLT-2 i nie podano osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg/dzień

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wybranych progów ciśnienia skurczowego krwi (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności migotania przedsionków (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny czynności nerek w podgrupach wyróżnionych względem obecności niewydolności serca (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Cavender MA, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Wilding JP, Khunti K, Fu AZ, Bodegård J, Blak BT, Wittbrodt E, Thuresson M, Fenici P, Hammar N, Kosiborod M, Holl RW, Chen H, Scheerer MF, Surmont F, Nahrebne K, Gulseth HL, Carstensen B, Bollow E, García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Cantero OF, Thiel E, Murphy B. SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: An Analysis of CVD-REAL. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(22):2497-2506. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.085
- Ceriello A, Ofstad AP, Zwiener I, Kaspers S, George J, Nicolucci A. Empagliflozin reduced long-term HbA1c variability and cardiovascular death: insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1):176. DOI:10.1186/s12933-020-01147-9
- Chacko J, Dhandapani S, Jahagiridhar V, Swaminathan K. The effects of empagliflozin on cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: A short-term observational study. *Indian J Pharmacol* 2021; 53(3):229-233. DOI:10.4103/ijp.IJP_669_18
- Chang S-N, Chen J-J, Huang P-S, Wu C-K, Wang Y-C, Hwang J-J, Tsai C-T. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Prevents Stroke in Patients With Diabetes and Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2023; 12(10). DOI:10.1161/JAHA.122.027764
- Chen J, Chang J, Shi Q, Li X, Wang L, Zhao H. Cardiovascular protective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord* 2023; 23(1). DOI:10.1186/s12872-023-03542-y
- Cheng L, Fu Q, Zhou L, Fan Y, Liu F, Fan Y, Zhang X, Lin W, Wu X. Effect of SGLT-2 inhibitor, empagliflozin, on blood pressure reduction in Chinese elderly hypertension patients with type 2 diabetes and its possible mechanisms. *Sci Rep* 2022; 12(1):3525. DOI:10.1038/s41598-022-07395-x
- Cherney DZJ, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, Wanner C. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(8):610-621. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30182-1
- Chilton R, Tikkanen I, Hehne U, Woerle HJ, Johansen OE. Impact of empagliflozin on blood pressure in dipper and non-dipper patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(11):1620-1624. DOI:10.1111/dom.12962
- Chirila C, Zheng Q, Davenport E, Kaschinski D, Pfarr E, Hach T, Palencia R. Treatment satisfaction in type 2 diabetes patients taking empagliflozin compared with patients taking glimepiride. *Qual Life Res* 2016; 25(5):1199-1207. DOI:10.1007/s11136-015-1140-2
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu obserwacyjnym CVD-REAL oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której oceniano zmienność (za pomocą różnych miar rozrzutu) HbA1c (ang. *variability*) u poszczególnych pacjentów, jej zmiany podczas leczenia empagliflozyną oraz jej związek z efektywnością leczenia
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniano pacjentów z cukrzycą, poddanych hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego; ponadto w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny dodanej do nieskutecznej terapii metforminą i sitagliptyną u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nadciśnieniem; nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania *EMPA-REG OUTCOME*, w której przedstawiono wyniki dodatkowej oceny wpływu leczenia na albuminurię, w tym wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu na obecność albuminurii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania EMPA-REG BP, w której oceniali zmiany ciśnienia krwi w podgrupach pacjentów kategoryzowanych pod względem wielkości spadku ciśnienia skurczowego krwi podczas snu
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

<p>Claggett B, Lachin JM, Hantel S, Fitchett D, Inzucchi SE, Woerle HJ, George JT, Zinman B. Long-Term Benefit of Empagliflozin on Life Expectancy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease. <i>Circulation</i> 2018; 138(15):1599-1601. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033810</p> <p>Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, Taylor AJ. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study. <i>Intern Med J</i> 2019; 49(8):1006-1010. DOI:10.1111/imj.14260</p> <p>Coleman RL, Gray AM, Broedl Md UC, Fitchett D, George JT, Woerle HJ, Zinman B, Holman RR. Can the cardiovascular risk reductions observed with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial be explained by concomitant changes seen in conventional cardiovascular risk factor levels?. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2020; 22(7):1151-1156. DOI:10.1111/dom.14017</p> <p>DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. <i>Diabetes Care</i> 2015; 38(3):384-393. DOI:10.2337/dc14-2364</p> <p>D'Andrea E, Wexler DJ, Kim SC, Paik JM, Alt E, Patorno E. Comparing Effectiveness and Safety of SGLT2 Inhibitors vs DPP-4 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes and Varying Baseline HbA1c Levels. <i>JAMA Intern Med</i> 2023; 183(3):242-254. DOI:10.1001/jamainternmed.2022.6664</p> <p>Dave CV, Kim SC, Goldfine AB, Glynn RJ, Tong A, Patorno E. Risk of Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes after Addition of SGLT2 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Baseline GLP-1RA Therapy. <i>Circulation</i> 2021; 143(8):770-779. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047965</p> <p>Deng X, Zhang C, Wang P, Wei W, Shi X, Wang P, Yang J, Wang L, Tang S, Fang Y, Liu Y, Chen Y, Zhang Y, Yuan Q, Shang J, Kan Q, Yang H, Man H, Wang D, Yuan H. Cardiovascular Benefits of Empagliflozin Are Associated With Gut Microbiota and Plasma Metabolites in Type 2 Diabetes. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2022; 107(7):1888-1896. DOI:10.1210/clinem/dgac210</p> <p>DeRemer CE, Vouri SM, Guo J, Donahoo WT, Winterstein AG, Shao H. Comparing cardiovascular benefits between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors as an add-on to metformin among patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. <i>J Diabetes Complications</i> 2021; 35(9). DOI:10.1016/j.jdiacomp.2021.107972</p> <p>Desai RJ, Glynn RJ, Everett BM, Schneeweiss S, Wexler DJ, Bessette LG, Déruaz-Luyet A, Vedin O, Brodovicz K, Patorno E. Comparative effectiveness of Empagliflozin in reducing the burden of recurrent cardiovascular hospitalizations among older adults with diabetes in routine clinical care. <i>Am Heart J</i> 2022; 254:203-215. DOI:10.1016/j.ahj.2022.09.008</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, w której modelowano oczekiwane dalsze przeżycie pacjentów w dożywotnim horyzoncie czasowym na podstawie danych o wieku ocenianych pacjentów; ocenę wykonano dla połączonej grupy chorych otrzymujących empagliflozynę w dawce 10 mg oraz 25 mg</p> <p>Nieodpowiednia populacja - w kryteriach włączenia pacjentów nie uwzględniono wymagań odnośnie ryzyka sercowo-naczyniowego oraz nie przedstawiono wyników dla takiej podgrupy chorych</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza w populacji chorych badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, mająca na celu ocenę zależności pomiędzy zmianą wartości konwencjonalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowych podczas terapii empagliflozyną, a obserwowanymi korzystnymi efektami sercowo-naczyniowymi takiej terapii</p> <p>Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi</p> <p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg</p> <p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg</p> <p>Nieodpowiednia populacja - chorzy na cukrzycę typu 2, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia</p> <p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg</p> <p>Nieodpowiednia populacja - próba bez randomizacji <i>EM-PRISE</i>: w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponadto uwzględniono pacjentów bez względu na dawkę stosowanej empagliflozyny</p>
--	---

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Dong Y-H, Chang C-H, Lin J-W, Yang W-S, Wu L-C, Toh S. Comparative cardiovascular effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(8):1623-1637. DOI:10.1111/dom.14741
- Douros A, Lix LM, Fralick M, Dell'Aniello S, Shah BR, Ronskley PE, Tremblay É, Hu N, Alessi-Severini S, Fisher A, Bugden SC, Ernst P, Filion KB. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis : A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020; 173(6):417-425. DOI:10.7326/M20-0289
- Edmonston D, Mulder H, Lydon E, Chiswell K, Lampron Z, Shay C, Marsolo K, Jones WS, Butler J, Shah RC, Chamberlain AM, Ford DE, Gordon HS, Hwang W, Chang A, Rao A, Bosworth HB, Pagidipati N. Kidney and Cardiovascular Effectiveness of Empagliflozin Compared With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes. *Am J Cardiol* 2024; 221:52-63. DOI:10.1016/j.amjcard.2024.04.011
- Engström A, Wintzell V, Melbye M, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Hveem K, Jonasson C, Svanström H, Pasternak B, Ueda P. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment and Risk of Atrial Fibrillation: Scandinavian Cohort Study. *Diabetes Care* 2023; 46(2):351-360. DOI:10.2337/dc22-0714
- Engström A, Söderling J, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Wintzell V, Hveem K, Jonasson C, Melbye M, Pasternak B, Ueda P. Comparative cardiovascular and renal effectiveness of empagliflozin and dapagliflozin: scandinavian cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2024. DOI:10.1093/ehjcvp/pvae045
- Ersbøll M, Jürgens M, Hasbak P, Kjær A, Wolsk E, Zerahn B, Brandt-Jacobsen NH, Gæde P, Rossing P, Faber J, Inzucchi SE, Gustafsson F, Schou M, Kistorp C. Effect of empagliflozin on myocardial structure and function in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: the SIMPLE randomized clinical trial. *Int J Cardiovasc Imaging* 2022; 38(3):579-587. DOI:10.1007/s10554-021-02443-5
- Ferdinand KC, Izzo JL, Lee J, Meng L, George J, Salsali A, Seman L. Antihyperglycemic and Blood Pressure Effects of Empagliflozin in Black Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Circulation* 2019; 139(18):2098-2109. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036568
- Ferdinand KC, Seman L, Salsali A. Design of a 24-week trial of empagliflozin once daily in hypertensive black/African American patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(2):361-367. DOI:10.1080/03007995.2017.1405800
- Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, Broedl UC. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
- Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne, w ramach którego porównano empagliflozynę z inhibitorami DPP-4, ale nie przedstawiono w nim informacji o stosowanej dawce empagliflozyny; ponadto, badanie ukierunkowane było na ocenę złożonego punktu końcowego związanego z czynnością nerek (pogorszenie ich czynności lub zgon)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie kohortowe, mające na celu porównanie empagliflozyny oraz dapagliflozyny w skandynawskiej kohorcie pacjentów; w badaniu zastosowano bardzo szerokie kryteria włączenia, przez co uwzględniono zarówno pacjentów nieleczonych, jak i leczonych różną liczbą leków przeciw cukrzycowych, niezależnie od zawartości HbA1c - autorzy nie przedstawili wyników w docelowej populacji niniejszego raportu
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu stosowano empagliflozynę w dawce 25 mg/dzień, nieocenianej w niniejszej analizie
- Nieodpowiednia interwencja - pacjenci otrzymywali przez pierwsze 4 tygodnie empagliflozynę w dawce 10 mg/dzień, a następnie przez 20 tygodni w dawce 25 mg/dzień, nieocenianej w niniejszej analizie
- Nieodpowiednia interwencja - pacjenci otrzymywali przez pierwsze 4 tygodnie empagliflozynę w dawce 10 mg/dzień, a następnie przez 20 tygodni w dawce 25 mg/dzień, nieocenianej w niniejszej analizie; publikacja przedstawia projekt badania klinicznego
- Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(12):4015-4021. DOI:10.2337/dc13-0663

Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(8):721-728. DOI:10.1111/dom.12081

Ferreira JP, Fitchett D, Ofstad AP, Kraus BJ, Wanner C, Zwiener I, Zinman B, Lauer S, George JT, Rossignol P, Zannad F. Empagliflozin for Patients With Presumed Resistant Hypertension: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Am J Hypertens* 2020; 33(12):1092-1101. DOI:10.1093/ajh/hpaa073

Ferreira JP, Kraus BJ, Zwiener I, Lauer S, Zinman B, Fitchett DH, Koitka-Weber A, George JT, Ofstad AP, Wanner C, Zannad F. Cardio/Kidney Composite End Points: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(7):e020053. DOI:10.1161/JAHA.120.020053

Ferreira JP, Verma S, Fitchett D, Ofstad AP, Lauer S, Zwiener I, George J, Wanner C, Zinman B, Inzucchi SE. Metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analyses of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1):200. DOI:10.1186/s12933-020-01174-6

Filion KB, Lix LM, Yu OH, Dell'Aniello S, Douros A, Shah BR, St-Jean A, Fisher A, Tremblay E, Bugden SC, Alessi-Severini S, Ronksley PE, Hu N, Dormuth CR, Ernst P, Suissa S. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective cohort study. *BMJ* 2020; 370:m3342. DOI:10.1136/bmj.m3342

Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, Woerle HJ, Hantel S, George JT, Johansen OE, Inzucchi SE. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2018; 39(5):363-370. DOI:10.1093/eurheartj/ehx511

Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, Sambevski S, Kaspers S, Pfarr E, George JT, Zinman B. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* 2019; 139(11):1384-1395. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778

Fitchett D, Inzucchi SE, Wanner C, Mattheus M, George JT, Vedin O, Zinman B, Johansen OE. Relationship between hypoglycaemia, cardiovascular outcomes, and empagliflozin treatment in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2020; 41(2):209-217. DOI:10.1093/eurheartj/ehz621

Fitchett D, Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Ofstad AP, Salsali A, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin JM, Zannad F. Mediators of the improvement in heart failure outcomes with empagliflozin in

Nieodpowiednia populacja - w badaniu rekrutowano pacjentów z cukrzycą typu 2 i wykluczono chorych z współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności opornego nadciśnienia tętniczego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której oceniano złożone punkty końcowe obejmujące ocenę czynności nerek oraz układu sercowo-naczyniowego - składowe tych złożonych punktów były już oceniane w ramach badania i zostały opisane w niniejszej analizie

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności zespołu metabolicznego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Nieodpowiednia interwencja - badanie miało na celu ocenę całej klasy leków SGLT-2, niektóre wyniki podano w podziale na podgrupy ze względu na rodzaj leku, ale nie określono dawkowania empagliflozyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem spektrum nasilenia ryzyka sercowo-naczyniowego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem spektrum nasilenia ryzyka sercowo-naczyniowego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem poziomu hipoglikemii (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania EMPA-REG OUTCOME, w której dokładnie analizowano w jaki sposób zmiana wartości

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Fail* 2021; 8(6):4517-4527. DOI:10.1002/ehf2.13615

Fu EL, Patorno E, Everett BM, Vaduganathan M, Solomon SD, Levin R, Schneeweiss S, Desai RJ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors vs. sitagliptin in heart failure and type 2 diabetes: an observational cohort study. *Eur Heart J* 2023; 44(24):2216-2230. DOI:10.1093/eurheartj/ehad273

Fujiki S, Iijima K, Okabe M, Niwano S, Tsujita K, Naito S, Ando K, Kusano K, Kato R, Nitta J, Miura T, Mitsuhashi T, Kario K, Kondo Y, Ieda M, Hagiwara N, Murohara T, Takahashi K, Tomita H, Takeishi Y, Anzai T, Shimizu W, Watanabe M, Morino Y, Kato T, Tada H, Nakagawa Y, Yano M, Maemura K, Kimura T, Yoshida H, Ota K, Tanaka T, Kitamura N, Node K, Aizawa Y, Shimizu I, Izumi D, Ozaki K, Minamino T. Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Empagliflozin (EMPA) and Implantable Cardioverter-Defibrillator (EMPA-ICD) in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Rationale and Design. *Diabetes Ther* 2020; 11(11):2739-2755. DOI:10.1007/s13300-020-00924-9

Fujiki S, Iijima K, Nakagawa Y, Takahashi K, Okabe M, Kusano K, Owada S, Kondo Y, Tsujita K, Shimizu W, Tomita H, Watanabe M, Shoda M, Watanabe M, Tokano T, Murohara T, Kaneshiro T, Kato T, Hayashi H, Maemura K, Niwano S, Umemoto T, Yoshida H, Ota K, Tanaka T, Kitamura N, Node K, Minamino T. Effect of empagliflozin on ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes treated with an implantable cardioverter-defibrillator: the EMPA-ICD trial. *Cardiovasc Diabetol* 2024; 23(1):224. DOI:10.1186/s12933-024-02309-9

Gao X, Zhang N, Lu L, Gao T, Chou OHI, Wong WT, Chang C, Wai AKC, Lip GYH, Zhang Q, Tse G, Liu T, Zhou J. New-onset syncope in diabetic patients treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a Chinese population-based cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2024; 10(2):103-117. DOI:10.1093/ehjcvp/pvad086

Garg V, Verma S, Connelly KA, Yan AT, Sikand A, Garg A, Dorian P, Zuo F, Leiter LA, Zinman B, Jüni P, Verma A, Teoh H, Quan A, Mazer CD, Ha ACT. Does empagliflozin modulate the autonomic nervous system among individuals with type 2 diabetes and coronary artery disease? The EMPA-HEART CardioLink-6 Holter analysis. *Metabol Open* 2020; 7:100039. DOI:10.1016/j.metop.2020.100039

Gohari S, Reshadmanesh T, Khodabandehloo H, Fathi M, Ahangar H, Arsang-Jang S, Ismail-Beigi F, Ghanbari S, Dadashi M, Mohammadi MJ, Gohari S, Ghaffari S. Study rationale and design of a study of EMPAgliflozin's effects in patients with type 2 diabetes mellitus and Coronary ARtery disease: the EMPA-CARD randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21(1):318. DOI:10.1186/s12872-021-02131-1

Grabarczyk TR, Wissman NK. Weight Outcomes With Empagliflozin as Compared With Liraglutide in Veterans With

wybranych czynników predykcyjnych przekładała się na efektywność empagliflozyny

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg (przedstawiono porównanie empagliflozyna vs sitagliptyna, jednak nie wiadomo, ilu pacjentów otrzymywało zalecane obecnie dawkowanie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia protokół oraz opis założeń badania EMPA-ICD, próby klinicznej z randomizacją mającej na celu ocenę wpływu leczenia empagliflozyną na istotne arytmie, w populacji japońskiej; w publikacji nie przedstawiono żadnych wyników badania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniające wpływ empagliflozyny na ryzyko arytmii komorowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem, do badania włączano pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, bez względu na wartość HbA1c, nie wyodrębniono wyników dla poszukiwanej populacji chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$ (lub dla zbliżonej populacji wyróżnionej pod względem wartości HbA1c), dodatkowo niemożliwe było wyodrębnienie wyników dla pacjentów stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy, przy czym w populacji ogólnej badania około 40% chorych nie stosowało żadnego leku przeciwhiperlikemicznego

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg (przedstawiono porównanie empagliflozyna vs inhibitory DPP-4, jednak nie wiadomo, ilu pacjentów otrzymywało zalecane obecnie dawkowanie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-HEART, w której oceniano wpływ leczenia empagliflozyną na autonomiczną czynność nerwową serca

Brak poszukiwanych punktów końcowych - opis założeń i metodyki badania z randomizacją EMPA-CARD, które nie zostało jeszcze opublikowane w postaci pełnotekstowej, w publikacji brak wyników dla tego badania

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Ann Pharmacother</i> 2020; 54(10):981-987. DOI:10.1177/1060028020915791	naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Gonzalez Perez A, Vizcaya D, Sáez ME, Lind M, Garcia Rodriguez LA. Cardiovascular and renal outcomes among patients with type 2 diabetes using SGLT2 inhibitors added to metformin: a population-based cohort study from the UK. <i>BMJ Open Diabetes Res Care</i> 2023; 11(1). DOI:10.1136/bmjdr-2022-003072	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg
Gunhan HG, Imre E, Erel P, Ustay O. EMPAGLIFLOZIN IS MORE EFFECTIVE IN REDUCING MICROALBUMINURIA AND ALT LEVELS COMPARED WITH DAPAGLIFLOZIN: REAL LIFE EXPERIENCE. <i>Acta Endocrinol (Buchar)</i> 2020; 16(1):59-67. DOI:10.4183/aeb.2020.59	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Hadjadj S, Cooper ME, Steubl D, Petrini M, Hantel S, Mattheus M, Wanner C, Thomas MC. Empagliflozin and Rapid Kidney Function Decline Incidence in Type 2 Diabetes: An Exploratory Analysis From the EMPA-REG OUTCOME Trial. <i>Kidney Med</i> 2024; 6(3):100783. DOI:10.1016/j.xkme.2023.100783	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza eksploracyjna do badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> , mająca na celu ocenę szybkości postępu upośledzenia nerek w trakcie badania; w głównej analizie badania raportowano już dane odnośnie czynności nerek (zmiany przesączania kłębuszkowego) i zostały one przedstawione - ocena dodatkowych parametrów czynności nerek, tym bardziej o charakterze eksploracyjnym, nie była przedmiotem niniejszej analizy
Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Initial Combination of Empagliflozin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2016; 39(10):1718-1728. DOI:10.2337/dc16-0522	Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Haering HU, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2015; 110(1):82-90. DOI:10.1016/j.diabres.2015.05.044	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Haloot J, Krokro L, Badin A. Effect of SGLT2 Inhibitors on Patients with Atrial Fibrillation. <i>J Atrial Fibrillation</i> 2021; 14(2). DOI:10.4022/JAFIB.20200502	Nieodpowiednia interwencja - badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa całej klasy inhibitorów SGLT-2 i nie podano osobnych wyników dla empagliflozyny
Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Diabetes Care</i> 2014; 37(6):1650-1659. DOI:10.2337/dc13-2105	Nieodpowiednia populacja – w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Diabetes Care</i> 2013; 36(11):3396-3404. DOI:10.2337/dc12-2673	Nieodpowiednia populacja – w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi
Hashikata T, Ikutomi M, Jimba T, Shindo A, Kakuda N, Katsushika S, Yokoyama M, Kishi M, Sato T, Matsushita M, Ohnishi S, Yamasaki M. Empagliflozin attenuates neointimal hyperplasia after drug-eluting-stent implantation in patients with type 2 diabetes. <i>Heart Vessels</i> 2020; 35(10):1378-1389. DOI:10.1007/s00380-020-01621-0	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Hattori S. Empagliflozin decreases remnant-like particle cholesterol in type 2 diabetes patients with insulin resistance. <i>J Diabetes Investig</i> 2018; 9(4):870-874. DOI:10.1111/jdi.12781	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Hiramatsu T, Ito H, Okumura S, Asano Y, Iguchi D, Furuta S. Impact of glucagon like peptide-1 receptor agonist and sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on type 2 diabetes patients with renal impairment. *Diab Vasc Dis Res* 2020; 17(6):1479164120971220. DOI:10.1177/1479164120971220

Hiruma S, Shigiyama F, Hisatake S, Mizumura S, Shiraga N, Hori M, Ikeda T, Hirose T, Kumashiro N. A prospective randomized study comparing effects of empagliflozin to sitagliptin on cardiac fat accumulation, cardiac function, and cardiac metabolism in patients with early-stage type 2 diabetes: the ASSET study. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1):32. DOI:10.1186/s12933-021-01228-3

Hofer F, Kazem N, Richter B, Sulzgruber P, Schweitzer R, Pailer U, Hammer A, Koller L, Hengstenberg C, Niessner A. Prescription Patterns of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes in Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022; 36(3):497-504. DOI:10.1007/s10557-021-07234-7

Hong AR, Koo BK, Kim SW, Yi KH, Moon MK. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Korean Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Real-World Clinical Practice. *Diabetes Metab J* 2019; 43(5):590-606. DOI:10.4093/dmj.2018.0134

Horii T, Oikawa Y, Shimada A, Mihara K. Real-world risk of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in comparison with metformin: A propensity score-matched model analysis in Japan. *J Diabetes Invest* 2023; 14(11):1262-1267. DOI:10.1111/jdi.14062

Hsiao FC, Yen KC, Chao TF, Chen SW, Chan YH, Chu PH. New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Novel Glucose-Lowering Therapies. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(9):2493-2499. DOI:10.1210/clinem/dgac402

Hsu JC, Wang CY, Su MM, Lin LY, Yang WS. Effect of Empagliflozin on Cardiac Function, Adiposity, and Diffuse Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Sci Rep* 2019; 9(1):15348. DOI:10.1038/s41598-019-51949-5

Htoo PT, Tesfaye H, Schneeweiss S, Wexler DJ, Everett BM, Glynn RJ, Kim SC, Najafzadeh M, Koeneman L, Farsani SF, Déruaz-Luyet A, Paik JM, Paterno E. Comparative Effectiveness of Empagliflozin vs Liraglutide or Sitagliptin in Older Adults With Diverse Patient Characteristics. *JAMA Netw Open* 2022; 5(10):e2237606. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.37606

Htoo PT, Tesfaye H, Schneeweiss S, Wexler DJ, Everett BM, Glynn RJ, Schmedt N, Koeneman L, Déruaz-Luyet A, Paik JM, Paterno E. Cardiorenal effectiveness of empagliflozin vs. glucagon-like peptide-1 receptor agonists: final-year results from the EMPRISE study. *Cardiovasc Diabetol* 2024; 23(1):57. DOI:10.1186/s12933-024-02150-0

naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie

Nieodpowiednia populacja - w badaniu rekrutowano pacjentów z cukrzycą typu 2 i wykluczono chorych z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano empagliflozynę, ale nie podano informacji o dawce stosowanej u pacjentów, ponadto, do badania włączono jedynie starszych pacjentów i nie wymagano w ramach kryteriów włączenia obecności czynników wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego

Nieodpowiednia populacja - próba bez randomizacji EMPRISE: w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponadto uwzględniono pacjentów bez względu na dawkę stosowanej empagliflozyny

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Htoo PT, Tesfaye H, Schneeweiss S, Wexler DJ, Everett BM, Glynn RJ, Schmedt N, Koeneman L, Déruaz-Luyet A, Paik JM, Paterno E. Effectiveness and safety of empagliflozin: final results from the EMPRISE study. *Diabetologia* 2024; 67(7):1328-1342. DOI:10.1007/s00125-024-06126-3

Huang S-T, Bair P-J, Chang S-S, Kao Y-N, Chen S-N, Wang I-K, Chiu C-W, Chang C-T, Shih Y-H, Li C-Y, Yu T-M. Risk of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes After SGLT-2 Inhibitors: A Nationwide Population Cohort Study. *Clin Pharmacol Ther* 2024; 115(1):95-103. DOI:10.1002/cpt.3074

Hussain M, Atif M, Babar M, Akhtar L. Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin Versus Dapagliflozin As Add On Therapy In Type 2 Diabetic Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2021; 33(4):593-597

Hussain M, Elahi A, Iqbal J, Bilal Ghafoor M, Rehman H, Akhtar S. Comparison of Efficacy and Safety Profile of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors as Add-On Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. *Cureus* 2021; 13(4):e14268. DOI:10.7759/cureus.14268

Iannantuoni F, M de Marañon A, Diaz-Morales N, Falcon R, Bañuls C, Abad-Jimenez Z, Victor VM, Hernandez-Mijares A, Rovira-Llopis S. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates the Inflammatory Profile in Type 2 Diabetic Patients and Promotes an Antioxidant Response in Leukocytes. *J Clin Med* 2019; 8(11). DOI:10.3390/jcm8111814

Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, Birba D, Kalogeris A, Kousathana F, Kountouri A, Balampanis K, Parisis J, Andreadou I, Katogiannis K, Dimitriadis G, Bamias A, Iliodromitis E, Lambadiari V. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Endothelial Glycocalyx, Arterial Function, and Myocardial Work Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After 12-Month Treatment. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(9):e015716. DOI:10.1161/JAHA.119.015716

Inzucchi SE, Davies MJ, Khunti K, Trivedi P, George JT, Zwerner I, Johansen OE, Sattar N. Empagliflozin treatment effects across categories of baseline HbA1c, body weight and blood pressure as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2021; 23(2):425-433. DOI:10.1111/dom.14234

Inzucchi SE, Khunti K, Fitchett DH, Wanner C, Mattheus M, George JT, Ofstad AP, Zinman B. Cardiovascular Benefit of Empagliflozin Across the Spectrum of Cardiovascular Risk Factor Control in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(9):3025-3035. DOI:10.1210/clinem/dgaa321

Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Johansen OE, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin JM. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(2):356-363. DOI:10.2337/dc17-1096

Nieodpowiednia populacja - próba bez randomizacji EMPRISE: w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponadto uwzględniono pacjentów bez względu na dawkę stosowanej empagliflozyny

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg (przedstawiono porównanie empagliflozyna vs inhibitory DPP-4, jednak nie wiadomo, ilu pacjentów otrzymywało zalecane obecnie dawkowanie)

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano wpływ leczenia empagliflozyną na profil immunologiczny oraz odpowiedź leukocytów, nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano empagliflozynę podawaną w dawce 25 mg/dzień - dawkowanie to nie było przedmiotem niniejszej oceny

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem spektrum nasilenia ryzyka sercowo-naczyniowego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której oceniano jak zmiana poszczególnych parametrów, wybranych jako zmienne objaśniające w modelu oceniającym wpływ empagliflozyny na ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, wpływa na wielkość efektu tego leku

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Irace C, Cutruzzola A, Parise M, Fiorentino R, Frazzetto M, Gnasso C, Casciaro F, Gnasso A. Effect of empagliflozin on brachial artery shear stress and endothelial function in subjects with type 2 diabetes: Results from an exploratory study. *Diab Vasc Dis Res* 2020; 17(1):1479164119883540. DOI:10.1177/1479164119883540
- Jang HY, Kim IW, Oh JM. Comparative Safety Analysis of Empagliflozin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Chronic Kidney Disease versus Normal Kidney Function: A Nationwide Cohort Study in Korea. *Pharmaceutics* 2023; 15(10). DOI:10.3390/pharmaceutics15102394
- Jang HY, Kim IW, Oh JM. Using real-world data for supporting regulatory decision making: Comparison of cardiovascular and safety outcomes of an empagliflozin randomized clinical trial versus real-world data. *Front Pharmacol* 2022; 13:928121. DOI:10.3389/fphar.2022.928121
- Jang J, Park S, Kim S, Kim S-H, Oh Y-S, Sa YK, Hwang Y, Jang S-W, Ihm S-H, Choi Y. Clinical outcomes with the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus: a multi-centre, real-world cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2024; 31(3):320-329. DOI:10.1093/eurjpc/zwad322
- Jeon JY, Ha KH, Kim DJ. Cardiovascular safety of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as add-on to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2021; 45(4):505-514. DOI:10.4093/DMJ.2020.0057
- Ji Q, Ji L, Mu Y, Zhao J, Zinman B, Wanner C, George JT, Zwerner I, Ueki K, Yokote K, Ogawa W, Johansen OE. Effect of empagliflozin on cardiorenal outcomes and mortality according to body mass index: A subgroup analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial with a focus on Asia. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(8):1886-1891. DOI:10.1111/dom.14415
- Jürgens M, Schou M, Hasbak P, Kjær A, Wolsk E, Zerahn B, Wiberg M, Brandt NH, Gæde PH, Rossing P, Faber J, Inzucchi S, Gustafsson F, Kistorp CM. Design of a randomised controlled trial of the effects of empagliflozin on myocardial perfusion, function and metabolism in type 2 diabetes patients at high cardiovascular risk (the SIMPLE trial). *BMJ Open* 2019; 9(11):e029098. DOI:10.1136/bmjopen-2019-029098
- Jürgens M, Schou M, Hasbak P, Kjær A, Wolsk E, Zerahn B, Wiberg M, Brandt-Jacobsen NH, Gæde P, Rossing P, Faber J, Inzucchi SE, Gustafsson F, Kistorp C. Effects of Empagliflozin on Myocardial Flow Reserve in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The SIMPLE Trial. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(15):e020418. DOI:10.1161/JAHA.120.020418
- Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin monotherapy for 52 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Adv Ther* 2015; 32(4):306-318. DOI:10.1007/s12325-015-0198-0
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi
- Nieodpowiednia interwencja - badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, mające na celu porównanie empagliflozyny i sitagliptyny w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek; nie podano informacji o stosowanej dawce empagliflozyny, dodatkowo nie jest jasne, czy wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu mieli niekontrolowaną cukrzycę podczas stosowania standardowego leczenia
- Nieodpowiednia interwencja - badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wśród pacjentów z cukrzycą oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, nie podano informacji o stosowanej dawce empagliflozyny
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg
- Nieodpowiednia interwencja - ocena skuteczności SGLT-2i vs DPP-4 i oraz SGLT-2i vs SU w populacji koreańskich chorych na T2DM w zakresie parametrów sercowo-naczyniowych; brak wyodrębnionych wyników dla pacjentów stosujących EMPA
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wskaźnika BMI (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu stosowano empagliflozynę w dawce 25 mg/dzień, nieocenianej w niniejszej analizie
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu stosowano empagliflozynę w dawce 25 mg/dzień, nieocenianej w niniejszej analizie
- Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

<p>Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. <i>Adv Ther</i> 2014; 31(6):621-638. DOI:10.1007/s12325-014-0126-8</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - do badania włączano chorych na T2DM, u których nie stwierdzono w okresie 12 tygodni przed włączeniem ostrego zespołu wieńcowego, udaru lub przemijającego ataku niedokrwinnego. Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p>
<p>Kadowaki T, Nangaku M, Hantel S, Okamura T, von Eynatten M, Wanner C, Koitka-Weber A. Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME(®) trial. <i>J Diabetes Investig</i> 2019; 10(3):760-770. DOI:10.1111/jdi.12971</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p>
<p>Kahl S, Ofstad AP, Zinman B, Wanner C, Schüler E, Sattar N, Inzucchi SE, Roden M. Effects of empagliflozin on markers of liver steatosis and fibrosis and their relationship to cardio-renal outcomes. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2022; 24(6):1061-1071. DOI:10.1111/dom.14670</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p>
<p>Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle HJ. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease - Results From EMPA-REG OUTCOME(®). <i>Circ J</i> 2017; 81(2):227-234. DOI:10.1253/circj.CJ-16-1148</p>	<p>Nieodpowiedni rodzaj badania – próba ukierunkowana na ocenę farmakokinetyki/farmakodynamiki empagliflozyny, z krótkim okresem obserwacji (< 12 tygodni) oraz małą liczbą pacjentów</p>
<p>Kaku K, Wanner C, Anker SD, Pocock S, Yasui A, Mattheus M, Lund SS. The effect of empagliflozin on the total burden of cardiovascular and hospitalization events in the Asian and non-Asian populations of the EMPA-REG OUTCOME trial of patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2022; 24(4):662-674. DOI:10.1111/dom.14626</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa ocena do badania EMPA-REG OUTCOME, porównanie wyników w podgrupie azjatyckich chorych z podgrupą chorych o innym pochodzeniu</p>
<p>Kanada S, Koiwai K, Taniguchi A, Sarashina A, Seman L, Woerle HJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 4 weeks' treatment with empagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>J Diabetes Investig</i> 2013; 4(6):613-617. DOI:10.1111/jdi.12110</p>	<p>Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi</p>
<p>Kaneko M, Narukawa M. Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Amputation, Bone Fracture, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Using an Alternative Measure to the Hazard Ratio. <i>Clin Drug Investig</i> 2019; 39(2):179-186. DOI:10.1007/s40261-018-0731-4</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p>
<p>Kappel BA, Lehrke M, Schütt K, Artati A, Adamski J, Lebherz C, Marx N. Effect of Empagliflozin on the Metabolic Signature of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. <i>Circulation</i> 2017; 136(10):969-972. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029166</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p>
<p>Karasik A, Lanzinger S, Chia-Hui Tan E, Yabe D, Kim DJ, Sheu WH, Melzer-Cohen C, Holl RW, Ha KH, Khunti K, Zaccardi F, Subramanian A, Nirantharakumar K, Nyström T, Niskanen L, Linnemann Jensen M, Hoti F, Klement R, Déruaz-Luyet A, Kyaw MH, Koeneman L, Vistisen D, Carstensen B, Halvorsen S, Langslet G, Fazeli Farsani S, Patorno E, Núñez J. Empagliflozin cardiovascular and renal effectiveness and safety compared to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors across 11 countries</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - próba bez randomizacji EMPRISE: w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponadto uwzględniono pacjentów bez względu na dawkę stosowanej empagliflozyny</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

in Europe and Asia: Results from the EMPagliflozin comparative effectiveness and Safety (EMPRISE) study. *Diabetes Metab* 2023; 49(2):101418. DOI:10.1016/j.diabet.2022.101418

Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, Uchiyama K, Nijima Y, Katsuya T, Urata H, Osuga JI, Fujiwara T, Yamazaki S, Tomitani N, Kanegae H. Twenty-Four-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Patients With Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results From the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study. *Circulation* 2019; 139(18):2089-2097. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076

Khera R, Schuemie MJ, Lu Y, Ostropelets A, Chen R, Hripcsak G, Ryan PB, Krumholz HM, Suchard MA. Large-scale evidence generation and evaluation across a network of databases for type 2 diabetes mellitus (LEGEND-T2DM): a protocol for a series of multinational, real-world comparative cardiovascular effectiveness and safety studies. *BMJ Open* 2022; 12(6). DOI:10.1136/bmjopen-2021-057977

Kim CH, Hwang I-C, Choi H-M, Ahn CH, Yoon YE, Cho G-Y. Differential cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2022; 364:104-111. DOI:10.1016/j.ijcard.2022.06.027

Kim DJ, Sheu WH, Chung WJ, Yabe D, Ha KH, Nangaku M, Tan EC, Node K, Yasui A, Lei W, Lee S, Saarelainen L, Deruaz-Luyet A, Kyaw MH, Seino Y. Empagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in routine care in East Asia: Results from the EMPRISE study. *J Diabetes Investig* 2023; 14(3):417-428. DOI:10.1111/jdi.13959

Kim JH, Yoon YC, Kim YH, Park JI, Choi KU, Nam JH, Lee CH, Son JW, Park JS, Kim U. Cardiovascular outcomes between dapagliflozin versus empagliflozin in patients with diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 2024; 47(3):e24248. DOI:10.1002/clc.24248

Kim M, Ha KH, Lee J, Park S, Oh KS, Bae D-H, Lee JH, Kim SM, Choi WG, Hwang K-K, Kim D-W, Cho M-C, Kim DJ, Bae J-W. Lower Atrial Fibrillation Risk With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Than With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Individuals With Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Korean Circ J* 2024; 54(5). DOI:10.4070/kcj.2023.0234

Kinduryte Schorling O, Clark D, Zwiener I, Kaspers S, Lee J, Iliev H. Pooled Safety and Tolerability Analysis of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther* 2020; 37(8):3463-3484. DOI:10.1007/s12325-020-01329-7

Kişioğlu SV, Bayraktar V, Tüfekçi D, Emur Günay Y, Koçak M, Nuhoğlu I, Coşkun H, Karakullukçu S, Önder Ersöz H. Efficacy and side effect profile of empagliflozin and dapagliflozin in combination therapy: A real-world experience. *Empagliflozin ve dapagliflozin kombinasyon tedavisindeki etkinliği ve yan*

Nieodpowiednia populacja - do badania włączano chorych na T2DM z niekontrolowanym nocnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości. Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia protokół oraz opis założeń szeregu badań w ramach projektu LEGEND-T2DM; w publikacji nie przedstawiono żadnych wyników badania

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia populacja - próba bez randomizacji EMPRISE: w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponadto uwzględniono pacjentów bez względu na dawkę stosowanej empagliflozyny

Nieodpowiednia populacja - w badaniu bez randomizacji uwzględniono pacjentów z cukrzycą, ale nie stosowano kryteriów odnośnie konieczności obecności czynników wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego; ponadto, w ramach badania uwzględniono pacjentów otrzymujących empagliflozynę niezależnie od stosowanej dawki

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. W publikacji przedstawiono zbiorczą analizę bezpieczeństwa i tolerancji EMPA stosowanego w różnych dawkach w różnych badaniach klinicznych.

Nieodpowiednia populacja - w badaniu wykluczano pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

etki profilinin değerlendirilmesi: Gerçek yaşam deneyimi 2021; 25(3):306-317. DOI:10.25179/tjem.2021-83764

Kohler S, Salsali A, Hantel S, Kaspers S, Woerle HJ, Kim G, Broedl UC. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Ther* 2016; 38(6):1299-1313. DOI:10.1016/j.clinthera.2016.03.031

Kohler S, Zeller C, Iliiev H, Kaspers S. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. *Adv Ther* 2017; 34(7):1707-1726. DOI:10.1007/s12325-017-0573-0

Kohsaka S, Kumamaru H, Nishimura S, Shoji S, Nakatani E, Ichihara N, Yamamoto H, Miyachi Y, Miyata H. Incidence of adverse cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus patients after initiation of glucose-lowering agents: A population-based community study from the Shizuoka Kokuho database. *J Diabetes Investig* 2021; 12(8):1452-1461. DOI:10.1111/jdi.13485

Kohsaka S, Lam CSP, Kim DJ, Cavender MA, Norhammar A, Jørgensen ME, Birkeland KI, Holl RW, Franch-Nadal J, Tangri N, Shaw JE, Ilomäki J, Karasik A, Goh S-Y, Chiang C-E, Thuresson M, Chen H, Wittbrodt E, Bodegård J, Surmont F, Fenici P, Kosiborod M. Risk of cardiovascular events and death associated with initiation of SGLT2 inhibitors compared with DPP-4 inhibitors: an analysis from the CVD-REAL 2 multinational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(7):606-615. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30130-3

Kohsaka S, Takeda M, Bodegård J, Thuresson M, Kosiborod M, Yajima T, Wittbrodt E, Fenici P. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors compared with other glucose-lowering drugs in Japan: Subanalyses of the CVD-REAL 2 Study. *J Diabetes Invest* 2021; 12(1):67-73. DOI:10.1111/jdi.13321

Kosiborod M, Birkeland KI, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Jørgensen ME, Wittbrodt ET, Thuresson M, Bodegård J, Hammar N, Fenici P. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(8):1983-1987. DOI:10.1111/dom.13299

Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Thuresson M, Arya N, Bodegård J, Hammar N, Fenici P. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136(3):249-259. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190

Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, Tangri N, Goh SY, Thuresson M, Chen H, Surmont F, Hammar N, Fenici P. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, w publikacji przedstawiono połączoną analizę bezpieczeństwa z kilku badań nad empagliflozyną

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, w publikacji przedstawiono połączoną analizę bezpieczeństwa z kilku badań nad empagliflozyną

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu obserwacyjnym CVD-REAL oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu obserwacyjnym CVD-REAL oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu obserwacyjnym CVD-REAL oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

2 Study. J Am Coll Cardiol 2018; 71(23):2628-2639.

DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.009

Krämer BK, Hauske SJ, Chilton R, Mann JFE, Gullestad L, Fitchett D, Mattheus M, Steubl D, Wanner C. Changes in cardiac and vascular haemodynamics as potential mediators of improvements in cardiovascular and kidney outcomes with empagliflozin in type 2 diabetes. J Diabetes Complications 2023; 37(9):108588. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2023.108588

Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, Mattheus M, Cherney DZI, Sattar N, Heerspink HJL, Ritter I, von Eynatten M, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Koitka-Weber A. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. Kidney Int 2021; 99(3):750-762. DOI:10.1016/j.kint.2020.10.031

Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, Oh TK. Effectiveness and safety of empagliflozin-based quadruple therapy compared with insulin glargine-based therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: An observational study in clinical practice. Diabetes Obes Metab 2019; 21(1):173-177. DOI:10.1111/dom.13476

Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, Oh TK. Empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, glimepiride and dipeptidyl peptide 4 inhibitors: A 52-week prospective observational study. Diabetes Res Clin Pract 2019; 151:65-73. DOI:10.1016/j.diabres.2019.04.008

Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, Oh TK. Long-term effectiveness and safety of quadruple combination therapy with empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: 3-year prospective observational study. Diabetes Res Clin Pract 2021; 182:109123. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109123

Kwon O, Myong J-P, Lee Y, Choi Y-J, Yi JE, Seo SM, Jang S-W, Kim PJ, Lee J-M. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors After Acute Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Investigation. J Am Heart Assoc 2023; 12(14). DOI:10.1161/JAHA.122.027824

Langslet G, Zinman B, Wanner C, Hantel S, Espadero RM, Fitchett D, Johansen OE. Cardiovascular outcomes and LDL-cholesterol levels in EMPA-REG OUTCOME®. Diab Vasc Dis Res 2020; 17(6):1479164120975256. DOI:10.1177/1479164120975256

Lee HF, Chen SW, Liu JR, Li PR, Wu LS, Chang SH, Yeh YH, Kuo CT, Chan YH, See LC. Major adverse cardiovascular and limb events in patients with diabetes and concomitant peripheral artery disease treated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitor versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. Cardiovasc Diabetol 2020; 19(1):160. DOI:10.1186/s12933-020-01118-0

Lee H-F, Chuang C, Li P-R, Yeh Y-H, Chan Y-H, See L-C. Adverse cardiovascular, limb, and renal outcomes in patients with diabetes after peripheral artery disease revascularization treated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania *EMPA-REG OUTCOME* - oceniano wpływ czynników hemodynamicznych na obserwowane wyniki sercowo-naczyniowych punktów końcowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania *EMPA-REG OUTCOME*, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wielkości początkowego spadku wartości eGFR (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Nieodpowiednia interwencja - ocena skuteczności EMPA 25 mg. Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi

Nieodpowiednia interwencja - ocena skuteczności EMPA 25 mg.

Nieodpowiednia interwencja - ocena skuteczności EMPA 25 mg.

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania *EMPA-REG OUTCOME*, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowych kategorii stężenia LDL (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetol Metab Syndr* 2023; 15(1). DOI:10.1186/s13098-023-00982-6

Lee H-F, Chan Y-H, Hsu T-J, Chuang C, Li P-R, Yeh Y-H, Su H-C, Hsiao F-C, See L-C. Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes Patients After Acute Myocardial Infarction: A Comparison of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors vs. Non-Users. *Clin Pharmacol Ther* 2024; 116(2):426-434. DOI:10.1002/cpt.3304

Lee S, Zhou J, Leung KSK, Wai AKC, Jeevaratnam K, King E, Liu T, Wong WT, Chang C, Wong ICK, Cheung BMY, Tse G, Zhang Q. Comparison of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor on the Risks of New-Onset Atrial Fibrillation, Stroke and Mortality in Diabetic Patients: A Propensity Score-Matched Study in Hong Kong. *Cardiovasc Drugs Ther* 2023; 37(3):561-569. DOI:10.1007/s10557-022-07319-x

Lee SE, Nam H, Choi HS, Kim H, Kyoung D-S, Kim K-A. Comparative Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor and Thiazolidinedione Treatment on Risk of Stroke among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 2022; 46(4):567-577. DOI:10.4093/dmj.2021.0160

Lee Y-C, Dong Y-H, Yang W-S, Wu L-C, Lin J-W, Chang C-H. Risk of major adverse limb events in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A population-based retrospective cohort study. *Front Pharmacol* 2022; 13. DOI:10.3389/fphar.2022.869804

Levin A, Perkovic V, Wheeler DC, Hantel S, George JT, von Ey-natten 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. DOI:10.2215/CJN.14901219

Li W, Katamreddy A, Kataria R, Myerson ML, Taub CC. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Use is Associated with a Reduced Risk of Heart Failure Hospitalization in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-World Study on a Diverse Urban Population. *Drugs - Real World Outcomes* 2022; 9(1):53-62. DOI:10.1007/s40801-021-00277-0

Li Y, Tang H, Guo Y, Shao H, Kimmel SE, Bian J, Schatz DA, Guo J. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and incidence of atrial fibrillation in older adults with type 2 diabetes: a retrospective cohort analysis. *Front Pharmacol* 2024; 15. DOI:10.3389/fphar.2024.1379251

Lim J, Choi YJ, Kim BS, Rhee TM, Lee HJ, Han KD, Park JB, Na JO, Kim YJ, Lee H, Kim HK. Comparative cardiovascular outcomes in type 2 diabetes patients taking dapagliflozin versus empagliflozin: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22(1):188. DOI:10.1186/s12933-023-01911-7

Lim J, Hwang IC, Choi HM, Yoon YE, Cho GY. Comparison of cardiovascular and renal outcomes between dapagliflozin

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano inhibitory SGLT2 (w porównaniu do braku stosowania takiego leczenia) u pacjentów z cukrzycą typu 2 po ostrym zawale mięśnia sercowego; nie przedstawiono osobno wyników dla pacjentów stosujących empagliflozynę w dawce 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg (przedstawiono opisowo wyniki dla chorych otrzymujących empagliflozynę dla niektórych ocenianych punktów końcowych, ale nie podano informacji o stosowanej dawce leku)

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny czynności nerek w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowych kategorii ryzyka KDIGO (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, w ramach którego porównano częstość występowania migotania przedsionków u starszych pacjentów z cukrzycą typu 2 otrzymujących inhibitory SGLT2 lub inhibitory DPP4 - w badaniu porównywano całe klasy leków i nie podano osobno wyników dla empagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg

Nieodpowiednia populacja - w badaniu bez randomizacji uwzględniono pacjentów z cukrzycą, ale nie stosowano kryteriów odnośnie konieczności obecności czynników wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego; ponadto, w ramach badania uwzględniono pacjentów otrzymujących empagliflozynę niezależnie od stosowanej dawki

Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono pacjentów bez wcześniejszych schorzeń układu sercowo-naczyniowego,

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

and empagliflozin in patients with type 2 diabetes without prior cardiovascular or renal disease. *PLoS One* 2022; 17(10):e0269414. DOI:10.1371/journal.pone.0269414

Lim J, Kwak S, Choi YJ, Rhee TM, Park CS, Kim B, Han KD, Lee H, Park JB, Kim YJ, Lee HJ, Kim HK. Differing Efficacy of Dapagliflozin Versus Empagliflozin on the Risk of Incident Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes: A Real-World Observation Using a Nationwide, Population-Based Cohort. *J Am Heart Assoc* 2024; 13(3):e030552. DOI:10.1161/JAHA.123.030552

Ling AW, Chan CC, Chen SW, Kao YW, Huang CY, Chan YH, Chu PH. The risk of new-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1):188. DOI:10.1186/s12933-020-01162-w

Liu SC, Lee CC, Chuang SM, Sun FJ, Zeng YH. Comparison of efficacy and safety of empagliflozin vs linagliptin added to premixed insulin in patients with uncontrolled type 2 diabetes: A randomized, open-label study. *Diabetes Metab* 2021; 47(3):101184. DOI:10.1016/j.diabet.2020.08.001

Liu H, Hao Y-M, Jiang S, Baihetiyaer M, Li C, Sang G-Y, Li Z, Du G-L. Evaluation of MASLD Fibrosis, FIB-4 and APRI Score in MASLD Combined with T2DM and MACCEs Receiving SGLT2 Inhibitors Treatment. *Int J Gen Med* 2024; 17:2613-2625. DOI:10.2147/IJGM.S460200

Longato E, Bonora BM, Di Camillo B, Sparacino G, Tramontan L, Avogaro A, Fadini GP. Outcomes of patients with type 2 diabetes treated with SGLT-2 inhibitors versus DPP-4 inhibitors. An Italian real-world study in the context of other observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 179. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109024

Mansouri MH, Mansouri P, Sadeghi M, Hashemi SM, Khosravi A, Behjati M, Shahabi J, Mansouri A, Zavar R, Amirpour A, Sanei H, Sarrafzadegan N. Antianginal effects of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and refractory angina; a randomized, double-blind placebo-controlled trial (EMPT-AN-GINA Trial). *Clin Cardiol* 2024; 47(1):e24158. DOI:10.1002/clc.24158

Marfella R, Sardu C, D'Onofrio N, Fumagalli C, Scisciola L, Sasso FC, Siniscalchi M, Marfella LV, D'Andrea D, Minicucci F, Signoriello G, Cesaro A, Trotta MC, Frigé C, Prattichizzo F, Balestrieri ML, Ceriello A, Calabrò P, Mauro C, del Viscovo L, Paolisso G. SGLT-2 inhibitors and in-stent restenosis-related events after acute myocardial infarction: an observational study in patients with type 2 diabetes. *BMC Med* 2023; 21(1). DOI:10.1186/s12916-023-02781-2

niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek, a więc populację bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego; ponadto, nie przedstawiono informacji o stosowanej przez pacjentów dawce empagliflozyny

Nieodpowiednia populacja - w badaniu bez randomizacji uwzględniono pacjentów z cukrzycą, ale nie stosowano kryteriów odnośnie konieczności obecności czynników wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego; ponadto, w ramach badania uwzględniono pacjentów otrzymujących empagliflozynę niezależnie od stosowanej dawki

Nieodpowiednia populacja - w badaniu bez randomizacji uwzględniono pacjentów z cukrzycą, ale nie stosowano kryteriów odnośnie konieczności obecności czynników wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego; ponadto, w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2, przedstawiono porównanie empagliflozyna vs dapagliflozyna, przeważnie niezależnie od stosowanego dawkowania (10 mg lub 25 mg), w ramach analizy podgrup przedstawiono wynik oceny ryzyka wystąpienia AF (migotanie przedsionków) w podgrupach chorych otrzymujących niskie dawki leków, empagliflozyna 10 mg vs dapagliflozyna 5 mg raz dziennie

Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi

Nieodpowiednia interwencja - badanie kliniczno-kontrolne, w ramach którego oceniano skuteczność leczenia inhibitorami SGLT2 pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz stłuszczeniem wątroby - w badaniu nie oceniano osobno empagliflozyny stosowanej w dawce 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT w populacji pacjentów z cukrzycą i niestabilną dławicą piersiową, którzy otrzymywali empagliflozynę w dawce 25 mg

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg (przedstawiono osobno wyniki dla empagliflozyny, ale jedynie na wykresie bez wartości liczbowych, oraz bez informacji o stosowanej dawce leku)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, Zeller C, Ley L, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Impact of Empagliflozin on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension by Background Antihypertensive Medication. *Hypertension* 2016; 68(6):1355-1364. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07703

Mårtensson J, Cutuli SL, Osawa EA, Yanase F, Toh L, Cioccarelli L, Luethi N, Maeda A, Bellomo R. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in intensive care unit patients with type 2 diabetes: a pilot case control study. *Crit Care* 2023; 27(1):189. DOI:10.1186/s13054-023-04481-y

Mason T, Coelho-Filho OR, Verma S, Chowdhury B, Zuo F, Quan A, Thorpe KE, Bonneau C, Teoh H, Gilbert RE, Leiter LA, Jüni P, Zinman B, Jerosch-Herold M, Mazer CD, Yan AT, Connelly KA. Empagliflozin Reduces Myocardial Extracellular Volume in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14(6):1164-1173. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.10.017

Mayer GJ, Wanner C, Weir MR, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Hantel S, von Eynatten M, Zinman B, Cherney DZI. Analysis from the EMPA-REG OUTCOME(®) trial indicates empagliflozin may assist in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes irrespective of medications that alter intrarenal hemodynamics. *Kidney Int* 2019; 96(2):489-504. DOI:10.1016/j.kint.2019.02.033

Merker L, Häring HU, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32(12):1555-1567. DOI:10.1111/dme.12814

Milioglou I, Motairek I, Deo S, Ramani R, Neeland IJ, Rajagopalan S, Al-Kindi SG. Time-Varying Cardiovascular Outcomes of Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of Pivotal Trials Using Restricted Mean Survival Time. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2023; 16(3):e009491. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.122.009491

Mirabelli M, Chiefari E, Caroleo P, Vero R, Brunetti FS, Corigliano DM, Arcidiacono B, Foti DP, Puccio L, Brunetti A. Long-Term Effectiveness and Safety of SGLT-2 Inhibitors in an Italian Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2019; 2019:3971060. DOI:10.1155/2019/3971060

Mohammad Zadeh Gharabaghi MA, Rezvanfar MR, Saeedi N, Aghajani F, Alirezaei M, Yarahmadi P, Nakhostin-Ansari A. Comparison of effects of Empagliflozin and Linagliptin on renal function and glycaemic control: a double-blind, randomized clinical trial. *Clin Diabetes Endocrinol* 2022; 8(1):5. DOI:10.1186/s40842-022-00142-1

Monteiro P, Bergenstal RM, Toural E, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, Kiš SG, Kaspers S, George JT, Fitchett D. Efficacy and

Nieodpowiednia populacja – dodatkowa analiza do badania EMPA-REG BP, w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową,

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniono wyniki terapii empagliflozyną pacjentów z cukrzycą typu 2 poddanych hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii - oceniano głównie zmiany parametrów biochemicznych pacjentów oraz ryzyko zakażeń - śmiertelność szpitalna była oceniana, ale jedynie w ramach eksploracyjnej analizy

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza dla 6 rejestracyjnych badań klinicznych (w tym EPAREG-OUTCOME), w ramach której przeliczono efekty interwencji vs placebo dla kilku najważniejszych punktów końcowych typu czas do zdarzenia przy użyciu alternatywnej metody dla analizy proporcjonalnych hazardów Cox'a - RMST (ang. *restricted mean survival time*), przy wykorzystaniu indywidualnych danych pacjentów odtworzonych z krzywych Kaplan-Meiera raportowanych dla danego badania

Nieodpowiednia interwencja - ocena skuteczności SGLT-2i; brak wyodrębnionych wyników dla pacjentów stosujących EMPA z wyjątkiem oceny skuteczności przy czym wyniki podano łącznie dla dawek 10 i 25 mg. Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

<p>safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. <i>Age Ageing</i> 2019; 48(6):859-866. DOI:10.1093/ageing/afz096</p> <p>Nakaguchi H, Kondo Y, Kyohara M, Konishi H, Oiwa K, Terauchi Y. Effects of liraglutide and empagliflozin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled study. <i>J Diabetes Investig</i> 2020; 11(6):1542-1550. DOI:10.1111/jdi.13270</p> <p>Natali A, Nesti L, Fabiani I, Calogero E, Di Bello V. Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: rationale and design of the EMPA-HEART trial. <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2017; 16(1):130. DOI:10.1186/s12933-017-0615-6</p> <p>Neeland IJ, Eliasson B, Kasai T, Marx N, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Zwiener I, Wojceck BS, Yaggi HK, Johansen OE. The Impact of Empagliflozin on Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular and Renal Outcomes: An Exploratory Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. <i>Diabetes Care</i> 2020; 43(12):3007-3015. DOI:10.2337/dc20-1096</p> <p>Nyström T, Toresson Grip E, Gunnarsson J, Casajust P, Karlsdotter K, Skogsberg J, Ustyugova A. Empagliflozin reduces cardiorenal events, healthcare resource use and mortality in Sweden compared to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Real world evidence from the Nordic EMPRISE study. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2023; 25(1):261-271. DOI:10.1111/dom.14870</p> <p>Odutayo A, Zinman B, Wanner C, Zwiener I, Lund SS, Hantel S, Fitchett D, Udell JA. Effect of Qualifying Atherosclerotic Cardiovascular Disease Diagnosis Proximity on Cardiovascular Risk and Benefit of Empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME Trial. <i>CJC Open</i> 2024. DOI:10.1016/j.cjco.2024.01.013</p> <p>Oh M, Choi JH, Kim SO, Lee PH, Ahn JM, Lee SW, Moon DH, Lee CW. Comparison of empagliflozin and sitagliptin therapy on myocardial perfusion reserve in diabetic patients with coronary artery disease. <i>Nucl Med Commun</i> 2021; 42(9):972-978. DOI:10.1097/MNM.0000000000001429</p> <p>Okada K, Hoshide S, Kato M, Kanegae H, Ishibashi S, Kario K. Safety and efficacy of empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A post hoc analysis of data from the SACRA study. <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i> 2021; 23(4):860-869. DOI:10.1111/jch.14131</p> <p>Pasternak B, Ueda P, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, Gudbjörnsdóttir S, Hveem K, Jonasson C, Wintzell V, Melbye M, Svanström H. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. <i>BMJ</i> 2019; 366:l4772. DOI:10.1136/bmj.l4772</p> <p>Patorno E, Htoo PT, Glynn RJ, Schneeweiss S, Wexler DJ, Pawar A, Bessette LG, Chin K, Everett BM, Kim SC. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and the Risk for Cardiovascular Outcomes in Routine Care Patients With Diabetes Across</p>	<p>przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wieku (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności obturacyjnego bezdechu sennego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)</p> <p>Nieodpowiednia populacja - próba bez randomizacji EMPRISE: w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponadto uwzględniono pacjentów bez względu na dawkę stosowanej empagliflozyny</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, w ramach której analizowano wpływ czasu od diagnozy choroby sercowo-naczyniowej (<=1 roku vs >1 roku) na skuteczność empagliflozyny - ocena efektywności leczenia w zależności od takiego czynnika nie była przedmiotem niniejszej analizy</p> <p>Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego z współistniejącą chorobą wieńcową serca. Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p> <p>Nieodpowiednia populacja - do badania włączano chorych na T2DM z niekontrolowanym nocnym nadciśnieniem tętniczym, bez otyłości. Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p> <p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg</p> <p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg</p>
--	---

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Categories of Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med* 2023; 176(8):1528-1541. DOI:10.7326/L23-0249

Patorno E, Najafzadeh M, Pawar A, Franklin JM, Déruaz-Luyet A, Brodovicz KG, Santiago Ortiz AJ, Bessette LG, Kulldorff M, Schneeweiss S. The EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) study programme: Design and exposure accrual for an evaluation of empagliflozin in routine clinical care. *Endocrinol Diabetes Metab* 2020; 3(1):e00103. DOI:10.1002/edm2.103

Patorno E, Pawar A, Bessette LG, Kim DH, Dave C, Glynn RJ, Munshi MN, Schneeweiss S, Wexler DJ, Kim SC. Comparative Effectiveness and Safety of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Versus Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Older Adults. *Diabetes Care* 2021; 44(3):826-835. DOI:10.2337/DC20-1464

Patorno E, Pawar A, Franklin JM, Najafzadeh M, Déruaz-Luyet A, Brodovicz KG, Sambevski S, Bessette LG, Santiago Ortiz AJ, Kulldorff M, Schneeweiss S. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. *Circulation* 2019; 139(25):2822-2830. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177

Patorno E, Pawar A, Wexler DJ, Glynn RJ, Bessette LG, Paik JM, Najafzadeh M, Brodovicz KG, Déruaz-Luyet A, Schneeweiss S. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: Results from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) study. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(3):442-454. DOI:10.1111/dom.14593

Pellicori P, Fitchett D, Kosiborod MN, Ofstad AP, Seman L, Zinman B, Zwiener I, Wanner C, George J, Inzucchi SE, Testani JM, Cleland JGF. Use of diuretics and outcomes in patients with type 2 diabetes: findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(7):1085-1093. DOI:10.1002/ehfj.2220

Pellicori P, Ofstad AP, Fitchett D, Zeller C, Wanner C, George J, Zinman B, Brueckmann M, Lindendorf J. Early benefits of empagliflozin in patients with or without heart failure: findings from EMPA-REG OUTCOME. *ESC Heart Fail* 2020; 7(6):3401-3407. DOI:10.1002/ehf2.12891

Perelman MG, Brzezinski RY, Waissengrin B, Leshem Y, Bainhoren O, Rubinstein TA, Perelman M, Rozenbaum Z, Havakuk O, Topilsky Y, Banai S, Wolf I, Laufer-Perl M. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Cardio-Oncol* 2024; 10(1). DOI:10.1186/s40959-023-00199-6

Perkovic V, Koitka-Weber A, Cooper ME, Scherthner G, Pfarr E, Woerle HJ, von Eynatten M, Wanner C. Choice of endpoint in kidney outcome trials: considerations from the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(12):2103-2111. DOI:10.1093/ndt/gfz179

Rai A, Connelly KA, Verma S, Mazer CD, Teoh H, Ng MY, Roifman I, Quan A, Pourafkari M, Jimenez-Juan L, Ramanan V, Ge Y, Deva DP, Yan AT. Empagliflozin does not affect left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: insight from the EMPA-

Nieodpowiednia populacja - próba bez randomizacji EMPRISE: w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponadto uwzględniono pacjentów bez względu na dawkę stosowanej empagliflozyny

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Nieodpowiednia populacja - próba bez randomizacji EMPRISE: w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponadto uwzględniono pacjentów bez względu na dawkę stosowanej empagliflozyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem stosowania diuretyków (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej obecności niewydolności serca (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której oceniano złożone punkty końcowe oceniające czynności nerek, w oparciu o alternatywne niż te uwzględnione w głównej publikacji parametry

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Acta Diabetol* 2022; 59(4):575-578. DOI:10.1007/s00592-021-01823-6

Rau M, Thiele K, Hartmann NK, Schuh A, Altiok E, Möllmann J, Keszei AP, Böhm M, Marx N, Lehrke M. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1):6. DOI:10.1186/s12933-020-01175-5

Real J, Vlachos B, Ortega E, Vallés JA, Mata-Cases M, Castelblanco E, Wittbrodt ET, Fenici P, Kosiborod M, Mauricio D, Franch-Nadal J. Cardiovascular and mortality benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-Real Catalonia. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1):139. DOI:10.1186/s12933-021-01323-5

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. DOI:10.1111/dom.14657

Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(9):691-700. DOI:10.1016/S2213-8587(14)70120-2

Ridderstråle M, Rosenstock J, Andersen KR, Woerle HJ, Salsali A. Empagliflozin compared with glimepiride in metformin-treated patients with type 2 diabetes: 208-week data from a masked randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(12):2768-2777. DOI:10.1111/dom.13457

Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12:129. DOI:10.1186/1475-2840-12-129

Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, Lingvay I, Søndergaard AL, Treppehdahl MB, Montanya E. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care* 2019; 42(12):2272-2281. DOI:10.2337/dc19-0883

Romera I, Ampudia-Blasco FJ, Perez A, Arino B, Pfarr E, Giljanovic Kis S, Naderali E. Efficacy and safety of empagliflozin in combination with other oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinologia y nutricion* 2016; 63(10):519-526. DOI:10.1016/j.endonu.2016.06.003

Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of

Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi

Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi

Nieodpowiednia populacja – próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi

Nieodpowiednia interwencja - ocena skuteczności EMPA 25 mg vs semaglutyd. Próba kliniczna z randomizacją w populacji chorych na cukrzycę typu drugiego, w badaniu nie podano wyników dla populacji chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Nieodpowiednia populacja – z badania wykluczano chorych ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową na 3 miesiące przed badaniem

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(7):1815-1823. DOI:10.2337/dc13-3055

Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(10):936-948. DOI:10.1111/dom.12503

Ross S, Thamer C, Cescutti J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin twice daily versus once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(7):699-702. DOI:10.1111/dom.12469

Rozado J, Iglesias DG, Soroa M, Junco-Vicente A, Barja N, Adebá A, Vigil-Escalera M, Alvarez R, Saura FT, Capín E, Garcia L, Rodriguez ML, Calvo D, Moris C, Delgado E, de la Hera JM. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors at discharge from cardiology hospitalization department: Decoding a new clinical scenario. *J Clin Med* 2020; 9(8):1-13. DOI:10.3390/jcm9082600

Ruggenenti P, Kraus BJ, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, Mattheus M, von Eynatten M, Remuzzi G, Koitka-Weber A, Wanner C. Nephrotic-range proteinuria in type 2 diabetes: Effects of empagliflozin on kidney disease progression and clinical outcomes. *EClinicalMedicine* 2022; 43:101240. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101240

Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, DeFalco F, Yuan Z, Stang PE, Berlin JA, Rosenthal N. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(11):2585-2597. DOI:10.1111/dom.13424

Şahin S, Haliloğlu Ö, Polat Korkmaz Ö, Durcan E, Rekalı Şahin H, Yumuk VD, Damci T, İlkova H, Oşar Sıva Z. Does treatment with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors have an effect on sleep quality, quality of life, and anxiety levels in people with type 2 diabetes mellitus?. *Turk J Med Sci* 2021; 51(2):735-742. DOI:10.3906/sag-2008-37

Salahuddin T, Richardson V, McNeal DM, Henderson K, Hess PL, Raghavan S, Saxon DR, Valle JA, Waldo SW, Ho PM, Schwartz GG. Potential unrealized mortality benefit of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transport-2 inhibitors: A report from the Veterans Health Administration Clinical Assessment, Reporting and Tracking program. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(1):97-105. DOI:10.1111/dom.14193

Sarak B, Verma S, David Mazer C, Teoh H, Quan A, Gilbert RE, Goodman SG, Bami K, Coelho-Filho OR, Ahojja V, Deva DP, Garg V, Gandhi S, Connelly KA, Yan AT. Impact of empagliflozin on right ventricular parameters and function among patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1):200. DOI:10.1186/s12933-021-01390-8

Nieodpowiednia populacja – z badania wykluczano chorych ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową na 3 miesiące przed badaniem

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania EMPA-REG OUTCOME: ocena w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na obecność białkomoczu kłębuszkowego

Nieodpowiednia populacja - w badaniu bez randomizacji OBSERVE-4D [NCT03492580] uwzględniono pacjentów z cukrzycą, ale nie stosowano kryteriów odnośnie konieczności obecności czynników wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego; ponadto, w ramach badania uwzględniono pacjentów otrzymujących empagliflozynę niezależnie od stosowanej dawki, a wyniki przedstawiono ogółem dla całej grupy SGLT2

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie

Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniało skuteczność empagliflozyny w kohorcie pacjentów będących weteranami wojennymi, która została dopasowana do kohorty badania EMPA-REG OUTCOME, ale nie podano informacji o stosowanej dawce empagliflozyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-HEART, w której oceniano wpływ leczenia empagliflozyną na czynność prawej komory serca

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

<p>Sattar N, Fitchett D, Hantel S, George JT, Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. <i>Diabetologia</i> 2018; 61(10):2155-2163. DOI:10.1007/s00125-018-4702-3</p> <p>Savarese G, Uijl A, Lund LH, Anker SD, Asselbergs F, Fitchett D, Inzucchi SE, Koudstaal S, Ofstad AP, Schrage B, Vedin O, Wanner C, Zannad F, Zwiener I, Butler J. Empagliflozin in Heart Failure With Predicted Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: Data From the EMPA-REG OUTCOME Trial. <i>J Card Fail</i> 2021; 27(8):888-895. DOI:10.1016/j.cardfail.2021.05.012</p> <p>Sawada T, Uzu K, Hashimoto N, Onishi T, Takaya T, Shimane A, Taniguchi Y, Yasaka Y, Ohara T, Kawai H. Empagliflozin's Ameliorating Effect on Plasma Triglycerides: Association with Endothelial Function Recovery in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease. <i>J Atheroscler Thromb</i> 2020; 27(7):644-656. DOI:10.5551/jat.50807</p> <p>Seino Y, Kim DJ, Yabe D, Tan EC, Chung WJ, Ha KH, Nangaku M, Node K, Klement R, Yasui A, Lei WY, Lee S, Kyaw MH, Deruaz-Luyet A, Brodovicz KG, H-H Sheu W. Cardiovascular and renal effectiveness of empagliflozin in routine care in East Asia: Results from the EMPRISE East Asia study. <i>Endocrinol Diabetes Metab</i> 2021; 4(1):e00183. DOI:10.1002/edm2.183</p> <p>Shao SC, Chang KC, Hung MJ, Yang NI, Chan YY, Chen HY, Kao Yang YH, Lai EC. Comparative risk evaluation for cardiovascular events associated with dapagliflozin vs. empagliflozin in real-world type 2 diabetes patients: a multi-institutional cohort study. <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2019; 18(1):120. DOI:10.1186/s12933-019-0919-9</p> <p>Shao SC, Chang KC, Lin SJ, Chang SH, Hung MJ, Chan YY, Lai EC. Differences in outcomes of hospitalizations for heart failure after SGLT2 inhibitor treatment: effect modification by atherosclerotic cardiovascular disease. <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2021; 20(1):213. DOI:10.1186/s12933-021-01406-3</p> <p>Shao S-C, Chang K-C, Lin S-J, Chien R-N, Hung M-J, Chan Y-Y, Kao Yang Y-H, Lai EC-C. Favorable pleiotropic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: Head-to-head comparisons with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes patients. <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2020; 19(1). DOI:10.1186/s12933-020-0990-2</p> <p>Sharma A, Inzucchi SE, Testani JM, Ofstad AP, Fitchett D, Mattheus M, Verma S, Zannad F, Wanner C, Kraus BJ. Kidney and heart failure events are bidirectionally associated in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. <i>ESC Heart Fail</i> 2024; 11(2):737-747. DOI:10.1002/ehf2.14601</p> <p>Sharma A, Ofstad AP, Ahmad T, Zinman B, Zwiener I, Fitchett D, Wanner C, George JT, Hantel S, Desai N, Mentz RJ. Patient Phenotypes and SGLT-2 Inhibition in Type 2 Diabetes: Insights</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia dodatkową analizę do badania EMPA-REG OUTCOME: przeprowadzono dodatkową ocenę wpływu empagliflozyny na parametry czynności wątroby</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, w ramach której oceniono skuteczność empagliflozyny w podgrupach wyróżnionych pod względem obecności niewydolności serca (pacjenci bez HF, chorzy z HFrEF lub HRpEF); ocena w takich podgrupach nie była przedmiotem niniejszej analizy</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p> <p>Nieodpowiednia populacja - próba bez randomizacji EMPRISE: w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponadto uwzględniono pacjentów bez względu na dawkę stosowanej empagliflozyny</p> <p>Nieodpowiednia interwencja - badanie miało na celu ocenę empagliflozyny bez względu na stosowaną dawkę, w związku z czym oceniana populacja obejmowała również pacjentów otrzymujących empagliflozynę w dawce 25 mg</p> <p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano empagliflozynę, ale nie przedstawiono informacji o stosowanej dawce ocenianego leku</p> <p>Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, w ramach której w ramach analizy post-hoc oceniano związek wybranych charakterystyk wyjściowych ze zdarzeniami nerkowymi, oraz wzajemną zależność zdarzeń nerkowych oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych; tego typu analizy nie były przedmiotem niniejszego raportu</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której na podstawie analizy wybranych parametrów klinicznych populację</p>
---	---

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

From the EMPA-REG OUTCOME Trial. <i>JACC Heart Fail</i> 2021; 9(8):568-577. DOI:10.1016/j.jchf.2021.03.003	podzielono na kilka różnych fenotypów, a następnie oceniano efektywność terapii wśród tak wyróżnionych pacjentów
Sharma A, Wood S, Bell JS, De Blasio MJ, Ilomäki J, Ritchie RH. Sex differences in risk of cardiovascular events and mortality with sodium glucose co-transporter-2 inhibitors versus glucagon-like peptide 1 receptor agonists in Australians with type 2 diabetes: a population-based cohort study. <i>Lancet Reg Health West Pac</i> 2023; 33. DOI:10.1016/j.lanwpc.2023.100692	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg
Sheu WH, Seino Y, Tan EC, Yabe D, Ha KH, Nangaku M, Chung WJ, Node K, Yasui A, Lei WY, Lee S, Ustyugova A, Klement R, Deruaz-Luyet A, Kyaw MH, Kim DJ. Healthcare resource utilization in patients treated with empagliflozin in East Asia. <i>J Diabetes Investig</i> 2022; 13(5):810-821. DOI:10.1111/jdi.13728	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Shigiyama F, Hiruma S, Hisatake S, Shiraga N, Ikeda T, Hirose T, Kumashiro N. Rationale, Design for the ASSET Study: A Prospective Randomized Study Comparing Empagliflozin's Effect to Sitagliptin on Cardiac Fat Accumulation/Function in Patients with Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Ther</i> 2019; 10(4):1509-1521. DOI:10.1007/s13300-019-0640-4	Nieodpowiednia populacja - w badaniu rekrutowano pacjentów z cukrzycą typu 2 i wykluczono chorych z współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi
Shin Y, Moon JH, Chin HJ, Ferrannini E, Lim S. Glycemic Efficacy and Metabolic Consequences of an Empagliflozin Add-on versus Conventional Dose-Increasing Strategy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Metformin and Sulfonylurea. <i>Endocrinol Metab (Seoul)</i> 2020; 35(2):329-338. DOI:10.3803/EnM.2020.35.2.329	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Singh RB, Fatima G, Kumar P, Fedacko J, Mojto V, Isaza A, SinghVerma N, Maheshwari A, Joshi S, Saboo B, Saxena M. Effects of empagliflozin on proinflammatory cytokines and other coronary risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus: A single-arm real-world observation. <i>Int J Clin Pharmacol Ther</i> 2021; 59(1):17-25. DOI:10.5414/CP203787	Brak poszukiwanych punktów końcowych - jednoramienne badanie obserwacyjne, w którym oceniono głównie wpływ empagliflozyny na parametry laboratoryjne, nie oceniano istotnych kardiologicznych punktów końcowych uwzględnianych w niniejszej analizie
Søfteland E, Meier JJ, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsky M, Broedl UC. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. <i>Diabetes Care</i> 2017; 40(2):201-209. DOI:10.2337/dc16-1347	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Sone H, Kaneko T, Shiki K, Tachibana Y, Pfarr E, Lee J, Tajima N. Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2020; 22(3):417-426. DOI:10.1111/dom.13909	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani nie przedstawiono wyników w takiej podgrupie
Suhurs HE, Nilsson M, Bové KB, Zander M, Prescott E. Effect of empagliflozin on coronary microvascular function in patients with type 2 diabetes mellitus-A randomized, placebo-controlled cross-over study. <i>PLoS One</i> 2022; 17(2):e0263481. DOI:10.1371/journal.pone.0263481	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano empagliflozynę w dawce 25 mg, nie uwzględnianej w niniejszej analizie
Suissa K, Schneeweiss S, Douros A, Yin H, Patorno E, Azoulay L. Obesity as a modifier of the cardiovascular effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2022; 192. DOI:10.1016/j.diabres.2022.110094	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg (przedstawiono porównanie empagliflozyna vs inhibitory DPP-4 dla wybranych punktów

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Sun W, Kong APS, Yan BP. Impact of early initiation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on cardiovascular outcomes in people with diabetes and known or at risk of atherosclerotic cardiovascular disease: Propensity score matched analysis. *PLoS ONE* 2022; 17(11 November). DOI:10.1371/journal.pone.0277321

Suzuki Y, Kaneko H, Okada A, Itoh H, Matsuoka S, Fujii K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Kamiya K, Matsunaga A, Ako J, Node K, Yasunaga H, Komuro I. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1):67. DOI:10.1186/s12933-022-01508-6

Talha KM, Green J, Filippatos G, Pocock S, Zannad F, Brueckmann M, Schueler E, Ofstad AP, Ferreira JP, Anker SD, Butler J, Rosenstock J, Packer M. Impact of empagliflozin on insulin needs in patients with heart failure and diabetes: An EMPEROR-Pooled analysis. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26(7):2578-2587. DOI:10.1111/dom.15572

Tanaka A, Shimabukuro M, Machii N, Teragawa H, Okada Y, Shima KR, Takamura T, Taguchi I, Hisauchi I, Toyoda S, Matsuzawa Y, Tomiyama H, Yamaoka-Tojo M, Ueda S, Higashi Y, Node K. Secondary analyses to assess the profound effects of empagliflozin on endothelial function in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular diseases: The placebo-controlled double-blind randomized effect of empagliflozin on endothelial function in cardiovascular high risk diabetes mellitus: Multi-center placebo-controlled double-blind randomized trial. *J Diabetes Investig* 2020; 11(6):1551-1563. DOI:10.1111/jdi.13289

Tanaka A, Shimabukuro M, Machii N, Teragawa H, Okada Y, Shima KR, Takamura T, Taguchi I, Hisauchi I, Toyoda S, Matsuzawa Y, Tomiyama H, Yamaoka-Tojo M, Yoshida H, Sato Y, Ikehara Y, Ueda S, Higashi Y, Node K. Effect of Empagliflozin on Endothelial Function in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: Results from the Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind EMBLEM Trial. *Diabetes Care* 2019; 42(10):e159-e161. DOI:10.2337/dc19-1177

Tanaka A, Shimabukuro M, Okada Y, Taguchi I, Yamaoka-Tojo M, Tomiyama H, Teragawa H, Sugiyama S, Yoshida H, Sato Y, Kawaguchi A, Ikehara Y, Machii N, Maruhashi T, Shima KR, Takamura T, Matsuzawa Y, Kimura K, Sakuma M, Oyama JI, Inoue T, Higashi Y, Ueda S, Node K. Rationale and design of a multicenter placebo-controlled double-blind randomized trial to evaluate the effect of empagliflozin on endothelial function: the EMBLEM trial. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1):48. DOI:10.1186/s12933-017-0532-8

końcowych, jednak nie wiadomo, ilu pacjentów otrzymywało ocenianą dawkę 10 mg)

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - badanie miało na celu ocenę całej klasy leków SGLT-2, niektóre wyniki podano w podziale na podgrupy ze względu na rodzaj leku, ale nie określono dawkowania empagliflozyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania EMEPROR-POOLED, w której przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w populacji z badań EMPEROR-PRESERVED oraz EMPEROR-REDUCED, dla podgrupy chorych z cukrzycą typu 2; analiza ta dotyczyła więc jedynie podgrupy pacjentów i nie była ukie-runkowana statystycznie na taką ocenę (brak mocy do wykazania różnic pomiędzy grupami, brak korekty na porównania wielokrotne)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

<p>Tanaka A, Shimabukuro M, Teragawa H, Okada Y, Takamura T, Taguchi I, Toyoda S, Tomiyama H, Ueda S, Higashi Y, Node K. Comparison of the clinical effect of empagliflozin on glycaemic and non-glycaemic parameters in Japanese patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease treated with or without baseline metformin. <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2021; 20(1):160. DOI:10.1186/s12933-021-01352-0</p> <p>Tanaka A, Shimabukuro M, Teragawa H, Okada Y, Takamura T, Taguchi I, Toyoda S, Tomiyama H, Ueda S, Higashi Y, Node K. Reduction of estimated fluid volumes following initiation of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a secondary analysis of the placebo-controlled, randomized EMBLEM trial. <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2021; 20(1):105. DOI:10.1186/s12933-021-01295-6</p> <p>Terauchi Y, Utsunomiya K, Yasui A, Seki T, Cheng G, Shiki K, Lee J. Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add-On Therapy to GLP-1 Receptor Agonist (Liraglutide) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Phase 4 Study. <i>Diabetes Ther</i> 2019; 10(3):951-963. DOI:10.1007/s13300-019-0604-8</p> <p>Thirunavukarasu S, Brown LA, Chowdhary A, Jex N, Swoboda P, Greenwood JP, Plein S, Levelt E. Rationale and design of the randomised controlled cross-over trial: Cardiovascular effects of empagliflozin in diabetes mellitus. <i>Diab Vasc Dis Res</i> 2021; 18(3):14791641211021585. DOI:10.1177/14791641211021585</p> <p>Thomsen RW, Knudsen JS, Kahlert J, Baggesen LM, Lajer M, Holmgaard PH, Vedin O, Ustyugova A, Sørensen HT. Cardiovascular Events, Acute Hospitalizations, and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Initiate Empagliflozin Versus Liraglutide: A Comparative Effectiveness Study. <i>J Am Heart Assoc</i> 2021; 10(11):e019356. DOI:10.1161/JAHA.120.019356</p> <p>Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. <i>Diabetes Care</i> 2015; 38(3):420-428. DOI:10.2337/dc14-1096</p> <p>Tye SC, de Vries ST, Wanner C, Denig P, Heerspink HJL. Prediction of the Effects of Empagliflozin on Cardiovascular and Kidney Outcomes Based on Short-Term Changes in Multiple Risk Markers. <i>Front Pharmacol</i> 2021; 12:786706. DOI:10.3389/fphar.2021.786706</p> <p>Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: Results from the EA-SEL population-based cohort study (evidence for cardiovascular outcomes with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the real world). <i>Circulation</i> 2018; 137(14):1450-1459. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031227</p> <p>Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, Teoh H, Mazer CD, Connelly KA. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p> <p>Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową; w badaniu RCT oceniano EMPA 10 mg vs 25 mg jako terapię dodaną do liraglutylu u chorych na T2DM z brakiem kontroli glikemii na liraglutylu \pm 1 OAD</p> <p>Nieodpowiedni rodzaj badania – uzasadnienie i projekt metodyki randomizowanego kontrolowanego badania w układzie naprzemiennym (crossover) oceniającego wpływ empagliflozyny na układ krążenia w cukrzycy; brak opisu wyników badania</p> <p>Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową</p> <p>Nieodpowiednia populacja – w badaniu (EMPA-REG BP) nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której oceniano użyteczność krótkoterminowych zmian wybranych parametrów klinicznych i demograficznych na skuteczność empagliflozyny</p> <p>Nieodpowiednia populacja - populacja chorych na T2DM z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową z nowo rozpoczętym leczeniem lekami przeciwhiperglikemicznymi (AHA) w ramach Wojskowego Systemu Opieki Zdrowotnej Departamentu Obrony USA</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi</p>
---	---

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

trial?. *Diabetes care* 2016; 39(12):e212-e213.
DOI:10.2337/dc16-1312

Verma S, Ji Q, Bhatt DL, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, Wanner C, Ofstad AP, Zwiener I, George JT, Zinman B, Fitchett D. Association between uric acid levels and cardio-renal outcomes and death in patients with type 2 diabetes: A subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(7):1207-1214. DOI:10.1111/dom.13991

Verma S, Kosmopoulos A, Bhatt DL, Fitchett D, Ofstad AP, Wanner C, Mattheus M, Zinman B, Lawler PR, Leiter LA. Generalizability of REDUCE-IT eligibility criteria in a large diabetes cardiovascular outcomes trial: A post hoc subgroup analysis of EMPA-REG outcome: Analysis of EMPA-REG OUTCOME using REDUCE-IT criteria. *Am J Prev Cardiol* 2023; 15:100510. DOI:10.1016/j.ajpc.2023.100510

Verma S, Leiter LA, Zinman B, Sharma A, Mattheus M, Fitchett D, George J, Ofstad AP, Kosiborod MN, Wanner C, Inzucchi SE. Time to cardiovascular benefits of empagliflozin: a post hoc observation from the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Fail* 2021; 8(4):2603-2607. DOI:10.1002/ehf2.13374

Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, Fitchett D, Hehnke U, George JT, Zinman B. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2018; 137(4):405-407. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031

Verma S, Mazer CD, Bhatt DL, Raj SR, Yan AT, Verma A, Ferrannini E, Simons G, Lee J, Zinman B, George JT, Fitchett D. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Left Ventricular Hypertrophy: A Subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2019; 42(3):e42-e44. DOI:10.2337/dc18-1959

Verma S, Mazer CD, Fitchett D, Inzucchi SE, Pfarr E, George JT, Zinman B. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomised trial. *Diabetologia* 2018; 61(8):1712-1723. DOI:10.1007/s00125-018-4644-9

Verma S, Mazer CD, Inzucchi SE, Wanner C, Ofstad AP, Johansen OE, Zwiener I, George JT, Butler J, Zinman B. Impact of polyvascular disease with and without co-existent kidney dysfunction on cardiovascular outcomes in diabetes: A post hoc analysis of EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(5):1173-1181. DOI:10.1111/dom.14326

Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, Quan A, Farkouh ME, Fitchett DH, Goodman SG, Goldenberg RM, Al-Omran M, Gilbert RE, Bhatt DL, Leiter LA, Jüni P, Zinman B, Connelly KA. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2019; 140(21):1693-1702. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowego stężenia kwasu moczowego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania *EMPA-REG OUTCOME*, w której oceniano podgrupę chorych, którzy spełniliby kryteria włączenia do innego badania - REDUCE-IT, oceniającego terapię IPE (ang. icosapent ethyl)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której oceniano czas, po jakim chory uzyskiwał pierwsze korzyści z leczenia empagliflozyną

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej obecności choroby tętnic obwodowych (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności przerostu lewej komory serca (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem historii zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem liczby naczyń wieńcowych objętych procesem chorobowym (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono poszukiwanych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Verma S, Sharma A, Zinman B, Ofstad AP, Fitchett D, Brueckmann M, Wanner C, Zwiener I, George JT, Inzucchi SE, Butler J, Mazer CD. Empagliflozin reduces the risk of mortality and hospitalization for heart failure across Thrombolysis In Myocardial Infarction Risk Score for Heart Failure in Diabetes categories: Post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(7):1141-1150. DOI:10.1111/dom.14015
- Verma S, Wanner C, Zwiener I, Ofstad AP, George JT, Fitchett D, Zinman B. Influence of Microvascular Disease on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(21):2780-2782. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.002
- Vistisen D, Carstensen B, Elisabetta P, Lanzinger S, Tan EC, Yabe D, Kim DJ, Sheu WH, Melzer-Cohen C, Holl RW, Núñez J, Ha KH, Halvorsen S, Langslet G, Karasik A, Nyström T, Niskanen L, Guleria S, Klement R, Carrasco M, Foersch J, Shay C, Koeneman L, Hoti F, Farsani SF, Khunti K, Zaccardi F, Subramanian A, Nirantharakumar K. Empagliflozin is associated with lower cardiovascular risk compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in adults with and without cardiovascular disease: EMPagliflozin compaRative effectlveness and SafEty (EMPRISE) study results from Europe and Asia. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22(1):233. DOI:10.1186/s12933-023-01963-9
- Wajjer SW, Xie D, Inzucchi SE, Zinman B, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, Inker LA, Wanner C, Heerspink HJL. Short-Term Changes in Albuminuria and Risk of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(18):e016976. DOI:10.1161/JAHA.120.016976
- 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. DOI:10.1681/ASN.2018010103
- 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. DOI:10.1111/dom.14158
- 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, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018; 137(2):119-129. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268
- Wanner C, Nangaku M, Kraus BJ, Zinman B, Mattheus M, Hantel S, Schumacher M, Ohneberg K, Schmoor C, Inzucchi SE. How do SGLT2 inhibitors protect the kidney? A mediation
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem ryzyka zakrzepicy w zawale mięśnia sercowego (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności zmian jedynie w małych naczyniach krwionośnych (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
- Nieodpowiednia populacja - próba bez randomizacji EMPRISE: w badaniu uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2, ale nie zastosowano kryteriów włączenia ukierunkowanych na ocenę chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponadto uwzględniono pacjentów bez względu na dawkę stosowanej empagliflozyny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej albuminurii (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem ryzyka progresji CKD (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem różnych klinicznych fenotypów cukrzycowej choroby nerek (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem obecności przewlekłej choroby nerek (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania *EMPA-REG OUTCOME*, w której oceniano wpływ wybranych czynników na złożony punkt końcowy oceniający czynność nerek (tzw. „mediation analysis”)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Nephrol Dial Transplant* 2024. DOI:10.1093/ndt/gfae032

Wolsk E, Jürgens M, Schou M, Ersbøll M, Hasbak P, Kjær A, Zerahn B, Brandt NH, Gæde PH, Rossing P, Faber J, Inzucchi SE, Kistorp CM, Gustafsson F. Randomized Controlled Trial of the Hemodynamic Effects of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: The SIMPLE Trial. *Diabetes* 2022; 71(4):812-820. DOI:10.2337/db21-0721

Wong CKH, Tang EHM, Man KKC, Chan EWY, Wong ICK, Lam CLK. SGLT2i as fourth-line therapy and risk of mortality, end-stage renal diseases and cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2021; 47(4). DOI:10.1016/j.diabet.2020.09.005

Wong ND, Fan W, Pak J. Estimating the number of preventable cardiovascular disease events in the United States using the EMPA-REG OUTCOME trial results and National Health and Nutrition Examination Survey. *Diab Vasc Dis Res* 2020; 17(4):1479164120945674. DOI:10.1177/1479164120945674

Wood SJ, Bell JS, Magliano DJ, Shaw JE, Cesari M, Ilomaki J. Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors vs. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Frail People With Diabetes Who Were Recently Hospitalized. *Front Pharmacol* 2022; 13. DOI:10.3389/fphar.2022.886834

Xie Y, Bowe B, Gibson AK, McGill JB, Yan Y, Maddukuri G, Al-Aly Z. Comparative Effectiveness of the Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin Versus Other Antihyperglycemics on Risk of Major Adverse Kidney Events. *Diabetes Care* 2020; 43(11):2785-2795. DOI:10.2337/dc20-1231

Xu H, Cao W-Z, Bai Y-Y, Cao R-H, Tian L, Cao F, Fan L. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular outcomes in elderly patients with comorbid coronary heart disease and diabetes mellitus. *J Geriatr Cardiol* 2021; 18(6):440-448. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2021.06.001

Xu Y, Boyle TA, Lyu B, Ballew SH, Selvin E, Chang AR, Inker LA, Grams ME, Shin J-I. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the risk of atrial fibrillation in adults with diabetes: a real-world study. *J Gen Intern Med* 2024; 39(7):1112-1121. DOI:10.1007/s11606-023-08589-3

Yabe D, Shiki K, Suzaki K, Meinicke T, Kotobuki Y, Nishida K, Clark D, Yasui A, Seino Y. Rationale and design of the EMPA-ELDERLY trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial of the efficacy and safety of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open* 2021; 11(4):e045844. DOI:10.1136/bmjopen-2020-045844

Yasui A, Lee G, Hirase T, Kaneko T, Kaspers S, von Eynatten M, Okamura T. Empagliflozin Induces Transient Diuresis Without Changing Long-Term Overall Fluid Balance in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2018; 9(2):863-871. DOI:10.1007/s13300-018-0385-5

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu stosowano empagliflozynę w dawce 25 mg/dzień, nieoceniając w niniejszej analizie

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja opisuje analizę epidemiologiczną, w ramach której oceniano, w jakim stopniu populacja dorosłych chorych na cukrzycę z USA kwalifikowałyby się do badania *EMPA-REG OUTCOME*, a następnie - ile potencjalnie zgonów udałooby się uniknąć, gdyby ta populacja była leczona empagliflozyną

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową; celem była ocena ryzyka poważnych zdarzeń nerkowych MAKE u chorych leczonych inhibitorem SGLT-s empagliflozyną vs innymi lekami przeciwcukrzycowymi

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu nie przedstawiono oceny empagliflozyny; badanie porównywało leczenie inhibitorami SGLT-2 (w tym EMPA) vs grupa kontrolna nieleczona SGLT-2

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową; badanie EMPA-ELDERLY; NCT04531462

Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Yoshikawa F, Kumashiro N, Shigiyama F, Uchino H, Ando Y, Yoshino H, Miyagi M, Ikehara K, Hirose T. Efficacy of intermittent empagliflozin supplementation on dietary self-management and glycaemic control in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A 24-week randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(2):303-311. DOI:10.1111/dom.13524

Zerovnik S, Kos M, Locatelli I. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes using novel antidiabetic medicines as add-on therapy: An observational real-world study. *BMJ Open* 2021; 11(9). DOI:10.1136/bmjopen-2021-051549

Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Hehnke U, George JT, Johansen OE, Fitchett D. Empagliflozin in women with type 2 diabetes and cardiovascular disease - an analysis of EMPA-REG OUTCOME®. *Diabetologia* 2018; 61(7):1522-1527. DOI:10.1007/s00125-018-4630-2

Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie przedstawiono oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową; oceniani chorzy na T2DM bez czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej; badanie RCT w populacji ze słabą kontrolą T2DM, oceniające EMPA 10 mg/d podawane codziennie (grupa *regular*) vs podawanie w dniu, w którym uznali, że się przejadali (grupa *intermittent*) przez 24 tygodnie

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano całą grupę leków SGLT-2 i nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EMPA-REG OUTCOME, w której przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem płci (podgrupy te nie były przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie)

13.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Aronow 2017** Aronow WS, Shamliyan T. Comparative effectiveness and safety of empagliflozin on cardiovascular mortality and morbidity in adults with type 2 diabetes. *Ann Transl Med* 2017; 5(23):455
- Jiang 2022** Jiang Y, Yang P, Fu L, Sun L, Shen W, Wu . Comparative Cardiovascular Outcomes of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:802992
- Li 2023** Li J, Zhu C, Liang J, Hu J, Liu H, Wang Z, Guan R, Chow J, Yan S, Li L, Ma F, Ma G. Cardiovascular benefits and safety of sotagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with heart failure or cardiovascular risk factors: a bayesian network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2023; 14:1303694. DOI:10.3389/fphar.2023.1303694

13.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Aftab S, Vetrivel Suresh R, Serali N, Daniyal M, Tsouklidis . Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitors: Benefits in Diabetics With Cardiovascular Disease. *Cureus* 2020; 12(10):e10783

Aldossari K. Cardiovascular outcomes and safety with antidiabetic drugs. *Int J Health Sci (Qassim)* 2018; 12(5):70-83

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM i chorobami układu krążenia; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków obniżających poziom glukozy w populacji pacjentów z T2DM i ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy leków

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Ali M U, Mancini G B J, Fitzpatrick-Lewis D, Lewis R, Jovkovic M, Zieroth S, O'Meara E, Connelly K A, Sherifali D. The Effectiveness of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Cardiorenal Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology* 2022; 38(8):1201-1210

Alsaedi Z A, Alahmadi K M, Khan A Z, Alrait E M, Al Ghamdi M K, Alqahtani A M, Alkahmou H A, Alanazi R S, Aljohani A A, Alsawyan W A, Almazariqi F A, Oudah Saeed Al Jabal A. Cardiovascular Protection of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors (SGLT2i) in Type 2 Diabetes Mellitus; Literature Review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences* 2021; 10(2):139-143

Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompoin S, Lam CSP, Rodgers A, Mahaffey KW, Cannon CP, Perkovic V, Jardine MJ, Neal J. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(3)

Bajaj HS, Zinman B, Verma J. Antihyperglycemic agents and cardiovascular outcomes: recent insights. *Curr Opin Cardiol* 2017; 32(5):642-650

Balijepalli C, Shirali R, Kandaswamy P, Ustyugova A, Pfarr E, Lund SS, Druyts J. Cardiovascular Safety of Empagliflozin Versus Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors in Type 2 Diabetes: Systematic Literature Review and Indirect Comparisons. *Diabetes Ther* 2018; 9(4):1491-1500

Barbarawi M, Al-abdoh A, Barbarawi O, Lakshman H, Al kasasbeh M, Chen K. SGLT2 inhibitors and cardiovascular and renal outcomes: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Heart Failure Reviews* 2022; 27(3):951-960

Barkas F, Anastasiou G, Milionis H, Liberopoulos J. Sodium-glucose cotransporter inhibitors may reduce the risk of pneumonia: an updated meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetol Int* 2022; 13(1):325-329

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny mający na celu porównanie całych grup leków - inhibitorów SGLT2 oraz inhibitorów GLP-1 w zakresie sercowo-naczyniowych punktów końcowych; przegląd nie był ukierunkowany na ocenę empagliflozyny jako osobnej interwencji i nie przedstawiono osobnych wyników dla tego leku w dawce 10 mg

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisane jako "narrative review", w którym przeprowadzono niesystematycznie jedynie rekordy bazy pubmed; przegląd miał na celu ocenę wpływu terapii inhibitorami SGLT2 na sercowo-naczyniowe punkty końcowe, nie przedstawiono osobnych wyników dla empagliflozyny 10 mg

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM, chorobami układu krążenia, obniżoną wydolnością nerek i niewydolnością serca; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani używanej liczby trafień)

Przegląd systematyczny - nie podano dawki leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny mający na celu metaanalizę całej grupy leków - inhibitorów SGLT2 w porównaniu do grup kontrolnych obecnych w uwzględnionych badaniach, w zakresie nerkowych oraz sercowo-naczyniowych punktów końcowych; przedstawiono wyniki grup leków w ramach metaanaliz, w których pokazane były również wyniki poszczególnych leków, bez względu na dawkę (wyniki poszczególnych badań) - nie wyróżniono wyników leczenia empagliflozyną 10 mg

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT w populacji pacjentów z T2DM, chorobami układu krążenia i nerek w kontekście obniżenia przypadków wystąpienia zapalenia płuc wśród pacjentów z wysokim ryzykiem kardio-metabolicznym; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Benham JL, Booth JE, Sigal RJ, Daskalopoulou SS, Leung AA, Rabi D. Systematic review and meta-analysis: SGLT-2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. *IJC Heart Vascul* 2021; 33

Bhatia K, Jain V, Gupta K, Bansal A, Fox A, Qamar A, Damman K, Vaduganathan . Prevention of heart failure events with sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors across a spectrum of cardio-renal-metabolic risk. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(6):1002-04.10.1902

Bhattarai M, Salih M, Regmi M, Al-Akchar M, Deshpande R, Niaz Z, Kulkarni A, Siddique M, Hegde . Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors with Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Other Risk Factors for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5(1)

Bilal A, Yi F, Gonzalez GR, Ali M, Im K, Ruff CT, Thethi TK, Pratley RE. Effects of newer anti-hyperglycemic agents on cardiovascular outcomes in older adults: Systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2024; 38(8). DOI:10.1016/j.jdiacomp.2024.108783

Bonadonna RC, Borghi C, Consoli A, Volpe . Novel anti-diabetic drugs and cardiovascular risk: Primum non nocere. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26(9):759-766

Brønden A, Christensen M B, Glintborg D, Snorgaard O, Kofoed-Enevoldsen A, Madsen G K, Toft K, Kristensen J K, Højlund K, Hansen T K, Søndergaard E, Hansen K B. Effects of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors and sulphonylureas on mortality, cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A network meta-analyses-driven approach. *Diabetic Medicine* 2023; 40(8)

Burggraaf B, Castro Cabezas . Interventions in type 2 diabetes mellitus and cardiovascular mortality-An overview of clinical trials. *Eur J Intern Med* 2017; 42:1-15

Caparrotta TM, Greenhalgh AM, Osinski K, Gifford RM, Moser S, Wild SH, Reynolds RM, Webb DJ,

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM, chorobami układu krążenia i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych dotycząca obniżenia ciśnienia krwi jako mechanizm wpływający na poprawę wyników zdarzeń sercowo-naczyniowych; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2 w kontekście zdarzeń sercowo-naczyniowych

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem T2DM dotycząca wpływu SGLT-2 na zapobieganie zdarzeniom związanym z niewydolnością serca; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM, chorobami układu krążenia i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2 w kontekście zdarzeń sercowo-naczyniowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ inhibitorów SGLT2, antagonistów GLP-1 i inhibitorów DPP-4 na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów w starszym wieku, uwzględniono jedno badanie, w którym oceniano empagliflozynę - EMPA-REG OUTCOME, jednak w opracowaniu metaanalizowano całe grupy leków przeciwcukrzozowych i nie skupiono się na ocenie empagliflozyny jako osobnej interwencji, nie przedstawiono również osobnych wyników dla tego leku w dawce 10 mg

Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w ramach której porównywano wpływ poszczególnych terapii (inhibitory DPP-4, agoniści GLP-1, inhibitory SGLT-2) na śmiertelność oraz sercowo-naczyniowe i nerkowe punkty końcowe - oceniano osobno empagliflozynę, ale niezależnie od stosowanej dawki - nie wyróżniono leczenia empagliflozyną 10 mg

Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM; w opisie nie skupiono się

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Colhoun H. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT-2i) Exposure and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Population-Based Observational Studies. *Diabetes Ther* 2021; 12(4):991-1028

Carlson CJ, Santamarina M. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(10):1401-1412

Castellana M, Procino F, Sardone R, Trimboli P, Gianneli . Generalizability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors cardiovascular outcome trials to the type 2 diabetes population: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1)

Chen JY, Pan HC, Shiao CC, Chuang MH, See CY, Yeh TH, Yang Y, Chu WK, Wu VC. Impact of SGLT2 inhibitors on patient outcomes: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22(1):290. DOI:10.1186/s12933-023-02035-8

Chenchula S, Varthya SB, Padmavathi . Rationality, Efficacy, Tolerability of Empagliflozin Plus Linagliptin Combination for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Curr Diabetes Rev* 2022; 18(4):68-78

Cheng JWM, Colucci VJ, Kalus JS, Spinler S. Managing Diabetes and Preventing Heart Disease: Have We Found a Safe and Effective Agent?. *Ann Pharmacother* 2019; 53(5):510-522

Cheng JWM, Colucci VJ, Kalus JS, Spinler SA. Managing Diabetes and Preventing Heart Disease: Have We Found a Safe and Effective Agent?. *Ann Pharmacother* 2019; 53(5):510-522. DOI:10.1177/1060028018816466

Cruz JE, Ahuja T, Bridgeman M. Renal and Cardiac Implications of Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitors: The State of the Science. *Ann Pharmacother* 2018; 52(12):1238-1249

na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM; przedstawione są wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym porównywano wpływ poszczególnych inhibitorów SGLT2 na punkty końcowe sercowo-naczyniowe i nerkowe w populacjach pacjentów wyróżnionych ze względu na obecność wybranych chorób współistniejących (cukrzyca, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek), w ramach przeprowadzonych analiz wyniki dla empagliflozyny przedstawiano niezależnie od stosowanej dawki, nie wyróżniono osobnych wyników dla empagliflozyny 10 mg

Nieodpowiednia interwencja - w przeglądzie oceniano skojarzenie w jednej tabletkie empagliflozyny oraz linagliptyny

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków obniżających poziom glukozy w populacji pacjentów z T2DM i ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy leków

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisane jako "narrative review", w którym przejrano niesystematycznie jedynie rekordy bazy MEDLINE; celem opracowania było podsumowanie dostępnych dowodów na temat nowych leków przeciwhiperglykemicznych, zarejestrowanych po 2008 roku, ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM; przedstawione są wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Dai X, Luo ZC, Zhai L, Zhao WP, Huang . Adverse Drug Events Associated with Low-Dose (10 mg) Versus High-Dose (25 mg) Empagliflozin in Patients Treated for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Ther* 2018; 9(2):753-770

Deerochanawong C, Chan SP, Matawaran BJ, Sheu WH, Chan J, Man NH, Suastika K, Khoo CM, Yoon KH, Luk A, Mithal A, Linong . Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and multiple cardiovascular risk factors: An Asian perspective and expert recommendations. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(11):2354-2367

Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E, Monami . Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(8):1871-1877

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

Eraikhuemen N, Leung S, Warren S B, Lazaridis D, Smith C H, Kearson M L, Marcellus V. Effects of the Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors on Cardiovascular Death and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Clinical Trials. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2023; 23(2):113-126

Escobar C, Barrios V, Cosín J, Gámez Martínez JM, Huelmos Rodrigo AI, Ortíz Cortés C, Torres Llergo J, Requeijo C, Solà I, Martínez Zapata M. SGLT-2 inhibitors and GLP1 agonists administered without metformin compared to other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus to prevent cardiovascular events: A systematic review. *Diabet Med* 2021; 38(3)

Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, Penalver J, Knijnik L, Mitrani RD, Myerburg RJ, Goldberger JJ. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm* 2021; 18(7):1098-1105. DOI:10.1016/j.hrthm.2021.03.028

Ghosal S, Sinha B. Exploring the comparative cardiovascular death benefits of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a frequentist and Bayesian network meta-analysis-based scoring. *Frontiers in Endocrinology* 2023; 14

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena AEs wśród pacjentów przyjmujących EMPA w dawce 10 mg vs 25 mg

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM i czynnikami sercowo-naczyniowymi; przedstawione są wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - populacja; ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM i różnymi rodzajami nowotworów; ocena ryzyka wystąpienia nowotworów u pacjentów przyjmujących leki z grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - nie podano dawki leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym ocenie poddano wpływ inhibitorów SGLT2 na zgony ogółem i sercowo-naczyniowe; nie oceniano osobno empagliflozyny w dawce 10 mg

Przegląd systematyczny - ocena skuteczności leków z grupy SGLT-2 i GLP-1 RAs w populacji pacjentów z T2DM skupiająca się na zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano grupy różnych leków (SGLT-2 vs GLP-1 RAs)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ inhibitorów SGLT-2 na ryzyko występowania arytmii i nagłego zgonu sercowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub niewydolnością serca na podstawie badań RCT, głównym celem opracowania była ocena całej klasy inhibitorów SGLT-2, dodatkowo przedstawiono wyniki dla empagliflozyny, ale niezależnie od stosowanej dawki - nie wyróżniono leczenia empagliflozyną 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w ramach której porównywano inhibitory SGLT-2 w zakresie zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego zgonu; oceniano osobno empagliflozynę, ale niezależnie od stosowanej dawki - nie wyróżniono leczenia empagliflozyną 10 mg

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Ghosal S, Sinha B. Translating the statistical benefits of SGLT-2 inhibitors on cardio-renal outcomes into clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13(5):545-551.
DOI:10.1080/17512433.2020.1760090

Giugliano D, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito . Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(7):1672-1676

Giugliano D, Longo M, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Solerte SB, Esposito . Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162

Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Maiorino MI, Esposito . SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1):236

Giugliano D, Longo M, Signoriello S, Maiorino MI, Solerte B, Chiodini P, Esposito . The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1)

Giugliano D, Maiorino MI, Longo M, Bellastella G, Chiodini P, Esposito . Type 2 diabetes and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis from cardiovascular outcome trials. *Endocrine* 2019; 65(1):15-24

Goyat R, Rai P, Chang J, Ponte CD, Tan X. Cardiovascular Mortality of Oral Antidiabetic Drugs Approved Before and After the 2008 US FDA Guidance for Industry: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig* 2018; 38(6):491-501.
DOI:10.1007/s40261-018-0639-z

Guo M, Ding J, Li J, Wang J, Zhang T, Liu C, Huang W, Long Y, Gao C, Xu . SGLT-2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(8):1977-1982

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym oceniano kliniczną i statystyczną istotność korzystnych efektów terapii SGLT2i odnotowanych w badaniach typu CVOT, w opracowaniu uwzględniono badanie EMPA-REG i na podstawie jego wyników prowadzono analizę skuteczności empagliflozyny, niezależnie od dawki, nie oceniano osobno empagliflozyny w dawce 10 mg

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM; przedstawione są wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena skuteczności w populacji pacjentów w wieku >65

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM lub bez T2DM w zmniejszaniu ryzyka sercowo-nerkowego; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - ocena skuteczności leków z grup SGLT-2, GLP-1 RAs i DPP-4 na wyniki sercowo-nerkowe; zostały przedstawione wyniki dla EMPA, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami, lecz na ocenie grup leków

Przegląd systematyczny - ocena skuteczności leków z grup SGLT-2, GLP-1 RAs i DPP-4 na wyniki sercowo-naczyniowe w populacji pacjentów z T2DM; zostały przedstawione wyniki dla EMPA, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami, lecz na ocenie grup leków

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ doustnych leków przeciwcukrzycowych na ryzyko zgonów sercowo-naczyniowych; w opracowaniu przedstawiono również wyniki dla empagliflozyny z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w przeprowadzonych analizach skupiono się na ocenie całych grup leków wyróżnionych pod względem mechanizmu działania lub daty rejestracji, nie porównywano pomiędzy sobą poszczególnych leków oraz ich schematów dawkowania

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena całej grupy leków SGLT-2 na ryzyko udaru mózgu w populacji pacjentów z T2DM

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Gupta P, White W. Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16(1):13-25
- Hasan M T, Awad A K, Shih M, Attia A N, Aboeldahab H, Bendary M, Bendary A. Meta-Analysis on the Safety and Efficacy of Sodium Glucose Cotransporters 2 Inhibitors in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *American Journal of Cardiology* 2023; 187:93-99
- Hu . Advances in reducing cardiovascular risk in the management of patients with type 2 diabetes mellitus. *Chronic Dis Transl Med* 2019; 5(1):25-36
- Hu J, Chen . Comparison of glucagons like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptide-4 inhibitors regarding cardiovascular safety and mortality in type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2021; 15(2):227-233
- Huang C-J, Wang W-T, Sung S-H, Chen C-H, Lip GYH, Cheng H-M, Chiang C-. Blood glucose reduction by diabetic drugs with minimal hypoglycaemia risk for cardiovascular outcomes: Evidence from meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(9):2131-2139
- Imprialos K, Faselis C, Boutari C, Stavropoulos K, Athyros V, Karagiannis A, Doumas . SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus: A Comprehensive and Critical Review of the Literature. *Curr Pharm Des* 2017; 23(10):1510-1521
- Johansen ME, Argyropoulos . The cardiovascular outcomes, heart failure and kidney disease trials tell that the time to use Sodium Glucose Cotransporter 2 inhibitors is now. *Clin Cardiol* 2020; 43(12):1376-1387
- Kalluri SR, Bhutta TH, Hannoodee H, Al Khalili M, Theik NWY, Raji OE, Shenwai P, Shah R, Khan . Do SGLT-2 Inhibitors Improve Cardio-Renal Outcomes in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Cureus* 2021; 13(9):e17668
- Kalra . Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitors and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Cardiol Ther* 2016; 5(2):161-168
- Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym ocenie poddano skuteczności i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2 u pacjentów z niewydolnością serca, niezależnie od obecności cukrzycy; wyniki przedstawiono w podziale na grupy chorych z T2DM i bez T2DM; przedstawiono wyniki metaanalizy dla całej grupy leków wraz z wynikami poszczególnych badań uwzględnionych w metaanalizach, ale nie podano oddzielnych wyników dla EMPA w dawce 10 mg (brak informacji o dawce EMPA)
- Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)
- Przegląd systematyczny - nie podano informacji o dawce leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM
- Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, oceniano obniżenie stężenia glukozy we krwi przez leki przeciwcukrzycowe z minimalnym ryzykiem hipoglikemii dla czynników sercowo-naczyniowych
- Brak znamion przeglądu systematycznego - przegląd opisano jako szczegółowy, jednak nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować go jako przegląd systematyczny
- Przegląd systematyczny - ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
- Przegląd systematyczny - ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2
- Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Kani R, Watanabe A, Miyamoto Y, Ejiri K, Iwagami M, Takagi H, Slipczuk L, Tsugawa Y, Aikawa T, Kuno T. Comparison of Effectiveness Among Different Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors According to Underlying Conditions: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2024; 13(3):e031805. DOI:10.1161/JAHA.123.031805

Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, Avgerinos I, Liakos A, Matthews DR, Bekiari . GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 174

Kawai Y, Uneda K, Yamada T, Kinguchi S, Kobayashi K, Azushima K, Kanaoka T, Toya Y, Wakui H, Tamura . Comparison of effects of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with/without albuminuria: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 183

Khatib JE, Shao Y, Shi L, Fonseca V. The Association between Baseline Insulin Treatment and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis. *J Endocr Soc* 2021; 5(2)

Kiliçkap M, Kayıkcioglu M, Tokgözoğlu . An updated perspective and pooled analysis of cardiovascular outcome trials of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors. *Anatol J Cardiol* 2021; 25(2):61-76

Kim JS, Lee G, Park K-I, Oh S-W. Comparative Effect of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus on Stroke Prevention: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Metab J* 2024; 48(2):312-320. DOI:10.4093/dmj.2022.0421

Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, Lee AY, Lerma EV, Rosol ZP, Rangaswami J, Lepor NE, Cobble ME, McCullough P. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Rev Cardiovasc Med* 2018; 19(2):41-49

Kongmalai T, Hadnorntun P, Leelahavarong P, Kongmalai P, Srinonprasert V, Chirakarnjanakorn S, Chaikledkaew U, McKay G, Attia J, Thakkinstian A. Comparative cardiovascular benefits of individual SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes and heart failure:

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem było porównanie skuteczności poszczególnych inhibitorów SGLT-2 w leczeniu pacjentów z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca, w przeglądzie przedstawiono wyniki włączonych badań oraz wyniki metaanaliz dla poszczególnych leków (w tym empagliflozyny), nie oceniano osobno różnych dawek analizowanych leków

Przegląd systematyczny - ocena leków z grupy SGLT-2 i GLP-1 RAs w populacji starszych pacjentów z T2DM skupiająca się na zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym, niewydolności serca i czynnikom nerkowym; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano grupy różnych leków (SGLT-2 vs GLP-1 RAs)

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena leków z grupy SGLT-2 i GLP-1 RAs w populacji pacjentów z T2DM skupiająca się na zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym i czynnikom nerkowym; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano grupy różnych leków (SGLT-2 vs GLP-1 RAs)

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena leków z grup SGLT-2, GLP-1 RAs i DPP-4 dotycząca związku z podawaniem insuliny na początku badania na zdarzenia sercowo-naczyniowe, zostały przedstawione wyniki dla EMPA, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami, lecz na ocenie grup leków

Przegląd systematyczny - ocena leków z grupy SGLT-2 i GLP-1 RAs w populacji pacjentów z T2DM skupiająca się na zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano grupy różnych leków (SGLT-2 vs GLP-1 RAs)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym porównywano skuteczność różnych leków przeciwhiperlipidemicznych w zapobieganiu incydentom naczyniomózgowym; w przeprowadzonych analizach oceniano całe grupy leków, w tym inhibitory SGLT-2; nie porównywano poszczególnych leków w obrębie wymienionych klas i nie wyróżniono wyników dla empagliflozyny 10 mg

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena 3 badań w tym EMPA-REG OUTCOME , przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano całą grupę leków SGLT-2

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający wpływ poszczególnych inhibitorów SGLT-2 na punkty końcowe sercowo-naczyniowe na podstawie badań RCT przeprowadzonych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 i

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14:1216160. DOI:10.3389/fendo.2023.1216160

Krogh J, Hjorthøj C, Kristensen SL, Selmer C, Haugeard S. The effect of sodium-glucose transport protein 2 inhibitors on mortality and heart failure in randomized trials versus observational studies. *Diabet Med* 2021; 38(9)

Li C X, Liu L Y, Zhang C X, Geng X H, Gu S M, Wang Y Q, Liu H, Xie Q, Liang S. Comparative safety of different sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14:1238399

Li D, Liu Y, Hidru TH, Yang X, Wang Y, Chen C, Li KHC, Tang Y, Wei Y, Tse G, Xia Y. Protective Effects of Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors on Atrial Fibrillation and Atrial Flutter: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12:619586. DOI:10.3389/fendo.2021.619586

Li H-L, Lip G-YH, Feng Q, Fei Y, Tse Y-K, Wu M-Z, Ren Q-W, Tse H-F, Cheung B-MY, Yiu K-. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1)

Li J, Ji C, Zhang W, Lan L, Ge W. Effect of new glucose-lowering drugs on stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and Meta-analysis. *Journal of Diabetes and its Complications* 2023; 37(1)

Li W, Chen X, Xie X, Xu M, Xu L, Liu P, Luo B. Comparison of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide Receptor Agonists for Atrial Fibrillation in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review with Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2022; 79(3):281-288

Li W-J, Chen X-Q, Xu L-L, Li Y-Q, Luo B-. SGLT-2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1)

Li X, Wu H, Peng H, Jiang H. Comparison the effects of finerenone and SGLT2i on cardiovascular and

niewydolnością serca, w przeglądzie przedstawiono wyniki metaanaliz dla poszczególnych leków (w tym empagliflozyny), nie oceniano osobno różnych dawek analizowanych leków

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM skupiająca się na wpływie na śmiertelność i niewydolność serca w badaniach randomizowanych i obserwacyjnych; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano całą grupę leków SGLT-2

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym porównano bezpieczeństwo stosowania różnych inhibitorów SGLT2 u chorych na T2DM - empagliflozynę oceniano niezależnie od dawkowania (nie podano oddzielnych wyników dla EMPA w dawce 10 mg) i nie oceniano istotnych punktów końcowych, zdefiniowanych w kryteriach włączenia przeglądów systematycznych do niniejszej analizy

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd z metaanalizą, który miał na celu ocenę ryzyka występowania migotania lub trzepotania przedsionków podczas leczenia SGLT2i w porównaniu do placebo na podstawie badań RCT, oceniano osobno empagliflozynę, w populacjach pacjentów z cukrzycą i/lub niewydolnością serca, niezależnie od dawki, w analizach nie wyróżniono empagliflozyny w dawce 10 mg

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM skupiająca się na wpływie na arytmie; w opisie porównywano całą grupę leków SGLT-2

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ leków obniżających stężenie glukozy (agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, inhibitory DPP-4) na ryzyko udaru u chorych na T2DM; w przeglądzie przedstawiono wyniki metaanaliz dla grup leków wraz z wynikami z poszczególnych badań, nie podano jednak oddzielnych wyników dla EMPA w dawce 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym porównano wpływ inhibitorów SGLT2 oraz agonistów GLP-1 na ryzyko migotania przedsionków u chorych z cukrzycą typu 2; nie oceniano osobno empagliflozyny w dawce 10 mg

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM skupiająca się na wpływie na migotaniu przedsionków; w opisie porównywano całą grupę leków SGLT-2

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym porównano

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology* 2022; 13

Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, Bekiari E, Tsapas A. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(10):984-993. DOI:10.1111/dom.12307

Liang B, Li R, Zhang P, Gu N. Empagliflozin for Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Evidence in Comparison with Other Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors and Potential Mechanism. *Journal of Cardiovascular Translational Research* 2023; 16(2):327-340

Maiorino MI, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K, Giugliano . Improvement of glycemic control and reduction of major cardiovascular events in 18 cardiovascular outcome trials: an updated meta-regression. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1)

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. DOI:10.1097/CRD.0000000000000265

Marilly E, Cottin J, Cabrera N, Cornu C, Boussageon R, Moulin P, Lega J C, Gueyffier F, Cucherat M, Grenet G. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. *Diabetologia* 2022; 65(12):2000-2010

Martínez-Vizcaíno V, Díez-Fernández A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Alfonso J, Cavero-Redondo . Safety and Efficacy of SGLT-2 Inhibitors: A Multiple-Treatment Meta-Analysis of Clinical Decision Indicators. *J Clin Med* 2021; 10(12)

Marx N, McGuire D. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2016; 37(42):3192-3200

Memon RA, Akbariromani H, Vohra RR, Kundi H, Saleem RF, Ghaffari MA, Haas D, Khan A. Comparison of Cardiovascular Outcomes Between Dapagliflozin and Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes:

finerenon oraz inhibitory SGLT2 pod względem sercowo-naczyniowych oraz nerkowych punktów końcowych; wyniki dla empagliflozyny przedstawiono niezależnie od stosowanej dawki leku i oceniano osobno empagliflozyny w dawce 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą celowany na ocenę empagliflozyny w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, głównym celem opracowania była ocena zmiany stężenia HbA1c w trakcie leczenia, nie przeprowadzono analizy skuteczności empagliflozyny w zakresie istotnych klinicznie sercowo-naczyniowych punktów końcowych

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające zastosowanie empagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca i cukrzycą typu 2; nie przedstawiono informacji o wyszukiwaniu danych, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena leków z grup SGLT-2, GLP-1 RAs i DPP-4 dotycząca zmniejszeniu zdarzeń sercowo-naczyniowych; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano grupy leków

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, który miał na celu ocenę skuteczności inhibitorów SGLT-2 w zakresie sercowo-naczyniowych punktów końcowych w populacji pacjentów z T2DM i PChN, głównym celem badania była ocena całej klasy inhibitorów SGLT-2, w przeglądzie przedstawiono również wyniki metaanaliz dla poszczególnych leków, w tym dla empagliflozyny, niezależnie od dawki, nie wyróżniono wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano wpływ inhibitorów SGLT2 na sercowo-naczyniowe punkty końcowe, w ocenie uwzględniono empagliflozynę, ale w ramach meta-analizy całej grupy leków, bez względu na dawkę - nie przedstawiono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Przegląd systematyczny - podano dawki leku EMPA 10mg i 25mg w populacji pacjentów z T2DM

Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani używanej liczby trafień)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ empagliflozyny i dapagliflozyny na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w ogólnej populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, w

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

A Meta-Analysis. *Cureus* 2022; 14(7):e27277. DOI:10.7759/cureus.27277

Mishriky BM, Okunrintemi V, Jain S, Sewell KA, Powell JR, Cummings D. Do GLP-1RAs and SGLT-2is reduce cardiovascular events in women with type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2021; 47(1)

Monami M, Dicembrini I, Mannucci . Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017; 54(1):19-36

Neeland IJ, Salahuddin U, McGuire D. A Safety Evaluation of Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(3):393-402

Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompoin S, Levin A, Jardine M. SGLT-2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(11):845-854

Nguyen B-N, Nguyen L, Mital S, Bugden S, Nguyen HV. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-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 Obes Metab* 2023; 25(6):1614-1623. DOI:10.1111/dom.15009

Odutayo A, da Costa BR, Pereira TV, Garg V, Iskander S, Roble F, Lalji R, Hincapié CA, Akingbade A, Rodrigues M, Agarwal A, Lawendy B, Saadat P, Udell JA, Cosentino F, Grant PJ, Verma S, Júni . Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, All-Cause Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Adults with Type 2 Diabetes: A Bayesian Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(18):e019918

Ong HT, Teo YH, Teo YN, Syn NL, Wee CF, Leong S, Yip ASY, See RM, Ting AZH, Chia AZ, Cheong AJY, Tan BY-Q, Ho JS-Y, Yeo LL-L, Leow AS-T, Yeo T-C, Wong RC, Chai P, Kojodjojo P, Sia C-. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter Inhibitors on Atrial Fibrillation and Stroke: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022; 31(1)

Qiu M, Ding L-L, Zhang M, Lin J-H, Gu J-S, Zhou X, Tang Y-X, Wei X-B, Liu S-. SGLT-2 inhibitors for prevention of cardiorenal events in people with type 2 diabetes without cardiorenal disease: A meta-

opracowaniu nie wyróżniono wyników dla pacjentów z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena leków SGLT-2 i GLP-1 RAs w populacji kobiet z T2DM dotycząca zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano grupy leków

Przegląd systematyczny - ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca zapobieganiu niewydolności nerek; zostały przedstawione wyniki dla EMPA, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami, lecz na ocenie grupy leków SGLT-2

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową mający na celu porównanie skuteczności wybranych grup leków przeciwcukrzycowych: inhibitorów SGLT-2, agonistów GLP-1 i niesteroidowych antagonistów receptorów mineralokortykoidowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i PChN, nie oceniano osobno empagliflozyny w dawce 10 mg

Przegląd systematyczny - nie podano informacji o dawce leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM

Przegląd systematyczny - ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu terapii na migotanie przedsionków i udar mózgu; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM bez współistniejących chorób sercowo-nerkowych, w opisie nie skupiono się na ocenie samego

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

analysis of large randomized trials and cohort studies. *Pharmacol Res* 2020; 161

Rahelić D, Javor E, Lucijanić T, Skelin M. Effects of anti-diabetic drugs on the incidence of macrovascular complications and mortality in type 2 diabetes mellitus: a new perspective on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Ann Med* 2017; 49(1):51-62. DOI:10.1080/07853890.2016.1226514

Rehman SU, Rahman . Evidence-Based Clinical Review on Cardiovascular Benefits of SGLT-2 (Sodium-Glucose Co-Transporter Type 2) Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus* 2020; 12(8):e9655

Saad M, Mahmoud AN, Elgendy IY, Abuzaid A, Barakat AF, Elgendy AY, Al-Ani M, Mentias A, Nairooz R, Bavry AA, Mukherjee . Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Int J Cardiol* 2017; 228:352-358

Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, Mounsey JP, Greene SJ, McGuire DK, Lopes RD, Fudim . Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes—Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials: SGLT-2i—Cardiovascular and Kidney Outcomes. *Am Heart J* 2021; 232:10-22

Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, Hantel . Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(10):1034-1040

Santos LL, Lima FJC, Sousa-Rodrigues CF, Barbosa FT. Use of SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2017; 63(7):636-641. DOI:10.1590/1806-9282.63.07.636

Scheen AJ. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors. *Circ Res* 2018; 122(10):1439-1459. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.311588

leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami, lecz na ocenie grupy leków SGLT-2

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące wpływ leków przeciwcukrzycowych na ryzyko rozwoju powikłań makronaczyniowych oraz śmiertelność, ze szczególnym uwzględnieniem inhibitorów SGLT-2; w publikacji nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami, lecz na ocenie grupy leków SGLT-2

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami, lecz na ocenie grupy leków SGLT-2

Przegląd systematyczny - ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu terapii na zdarzenia sercowo-naczyniowe i nerkowe; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUT-COME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - nie podano informacji o dawce leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym przejrano niesystematycznie jedynie rekordy bazy Pubmed; w publikacji nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (nie przedstawiono szczegółowo strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień), celem opracowania było podsumowanie informacji dotyczących korzystnych i niepożądanych efektów stosowania inhibitorów SGLT2i w leczeniu cukrzycy typu 2

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące wpływ inhibitorów SGLT-2 oraz inhibitorów DPP-4 na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, w publikacji nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, Khunti . Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT-2-I) and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAAS-I) versus SGLT-2-I alone in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab* 2022; 5(1)

Seoudy AK, Schulte DM, Hollstein T, Böhm R, Cascorbi I, Laudes M. Gliflozins for the Treatment of Congestive Heart Failure and Renal Failure in Type 2 Diabetes. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118(Forthcoming):122-129. DOI:10.3238/arztebl.m2021.0016

Shi N, Shi Y, Xu J, Si Y, Yang T, Zhang M, Ng DM, Li X, Xie . SGLT-2i and Risk of Malignancy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Public Health* 2021; 9:668368

Sim R, Chong CW, Loganadan NK, Fong AYY, Navaravong L, Hussein Z, Khunti K, Lee SW. Comparative effectiveness of cardiovascular, renal and safety outcomes of second-line antidiabetic drugs use in people with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabet Med* 2022; 39(3)

Singh AK, Singh . Heart failure hospitalization with SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and observational studies. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019; 12(4):299-308

Singh AK, Singh . SAVOR-TIMI to DECLARE-TIMI: A review on cardiovascular outcome trials of incretin-modulators and gliflozins. *Indian J Endocrinol Metab* 2019; 23(2):175-183

Sinha B, Ghosal . Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT-2i) Reduce Hospitalization for Heart Failure Only and Have No Effect on Atherosclerotic Cardiovascular Events: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 2019; 10(3):891-899

Sohn M, Dietrich J W, Nauck M A, Lim S. Characteristics predicting the efficacy of SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists on major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis study. *Cardiovascular Diabetology* 2023; 22(1)

Przegląd systematyczny - nieprawidłowa populacja, dawka EMPA 25g, ocena grupy leków SGLT-2

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym przejrano niesystematycznie jedynie rekordy Pubmed i GoogleScholar; w publikacji nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (nie przedstawiono szczegółowej strategii wyszukiwania ani uzyskanej liczby trafień), celem opracowania było podsumowanie informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2 stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, zastoinowej niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu terapii na ryzyko wystąpienia nowotworu

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena skuteczności terapii w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe, nerkowe oraz bezpieczeństwo; przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie terapii

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu leczenia na hospitalizacje z powodu niewydolności serca, przedstawione są również wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie grupy leków SGLT-2

Przegląd systematyczny - ocena leków z grup SGLT-2, GLP-1 RAs i DPP-4 dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie grup leków

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych; ocena grupy leków SGLT-2 pod kątem zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie grupy leków

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano wpływ inhibitorów SGLT2 na sercowo-naczyniowe punkty końcowe w porównaniu z agonistami GLP-1, w ocenie uwzględniono empagliflozynę, ale w ramach metaanalizy całej grupy

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Sohn M, Frias JP, Lim S. Cardiovascular efficacy and safety of antidiabetic agents: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25(12):3560-3577. DOI:10.1111/dom.15251

Sousa L S, Nascimento F A, Rocha J, Rocha-Parise M. Cardioprotective Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors Regardless of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis. *International Journal of Cardiovascular Sciences* 2022; 35(1):95-106

Täger T, Atar D, Agewall S, Katus HA, Grundtvig M, Cleland JGF, Clark AL, Fröhlich H, Frankenstein . Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev* 2021; 26(6):1421-1435

Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han . SGLT-2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 2017; 60(10):1862-1872

Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song . Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2016; 118(11):1774-1780

Tao S-B, Lu X, Ye Z-W, Tong N-W. Update on evidence-based clinical application of sodium-glucose cotransporter inhibitors: Insight to uncommon cardiovascular disease scenarios in diabetes. *World J Diabetes* 2024; 15(7):1461-1476. DOI:10.4239/wjd.v15.i7.1461

Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris . SGLT-2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(16)

Teo YN, Ting AZH, Teo YH, Chong EY, Tan JTA, Syn NL, Chia AZQ, Ong HT, Cheong AJY, Li TY, Poh KK, Yeo TC,

leków, bez względu na dawkę - nie przedstawiono osobnych wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający bezpieczeństwo leków przeciwcukrzycowych oraz ich skuteczność w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym na podstawie badań RCT, w opracowaniu porównywano całe grupy leków przeciwcukrzycowych, przegląd nie był ukierunkowany na ocenę empagliflozyny jako osobnej interwencji i nie przedstawiono osobnych wyników dla tego leku w dawce 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano inhibitory SGLT-2 (jako całą grupę leków) w kontekście możliwego działania kardioprotekcyjnego, niezależnie od obecności cukrzycy typu 2; przedstawiono wyniki porównania dla poszczególnych leków względem placebo; dla empagliflozyny włączono badania oceniające ten lek w dawce 10 lub 25 mg - nie wyróżniono wyników leczenia empagliflozyną 10 mg

Przegląd systematyczny - nie podano informacji o dawce leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu terapii na ryzyko wystąpienia nowotworu

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym podsumowano wyniki badań klinicznych oceniających inhibitory SGLT2 w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i/lub wybranymi chorobami sercowo-naczyniowymi, uwzględniono jedno badanie oceniające empagliflozynę w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym - EMPA-REG OUTCOME, jednak w publikacji nie opisano szczegółowo jego wyników i nie wyróżniono wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Brak znamion przeglądu systematycznego (w opracowaniu nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, nie podano jakie bazy danych zostały przeszukane, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani użytej liczby trafień)

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Chan MY, Wong RCC, Chai P, Sia C. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitors and Combined SGLT1/2 Inhibitors on Cardiovascular, Metabolic, Renal, and Safety Outcomes in Patients with Diabetes: A Network Meta-Analysis of 111 Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022; 22(3):299-323

Thiagaraj S, Shukla T S, Gutlapalli S D, Farhat H, Irfan H, Muthiah K, Pallipamu N, Taheri S, Khan S. The Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Improving Morbidity and Mortality of Heart Failure: A Systematic Review. *Cureus* 2023; 15(2):e34942

Tian L, Ai S, zheng H, Yang H, Zhou M, Tang J, Liu W, Zhao W, Wang Y. Cardiovascular and renal outcomes with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A system review and network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13

Tornyos D, Meuer M, Lukács R, El Alaoui El Abdallaoui O, Kupó P, Faludi R, Komócsi A. Cardiovascular outcomes in patients treated with sodium-glucose transport protein 2 inhibitors, a network meta-analysis of randomized trials. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022; 9

Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, Heerspink HL, Wong MG, Ninomiya T, Wada T, Perkovic . Effect of SGLT-2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(5):1237-1250

Tsai P C, Chuang W J, Ko A M, Chen J S, Chiu C H, Chen C H, Yeh Y H. Neutral effects of SGLT2 inhibitors in acute coronary syndromes, peripheral arterial occlusive disease, or ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22(1):57

Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari . Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020; 173(4):278-286

zdarzenia sercowo-naczyniowe; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający skuteczność inhibitorów SGLT-2 w zmniejszeniu śmiertelności i śmiertelności związanej z niewydolnością serca u chorych na T2DM z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową; włączono 2 badania oceniające empagliflozynę: EMPA-REG OUTCOME (ocena EMPA w dawce 10 i 25 mg) i EMPEROR-REDUCED (badanie w populacji chorych z niewydolnością serca, bez względu na status cukrzycy; ocena EMPA w dawce 10 mg); przedstawiono wyniki dla poszczególnych leków względem placebo - nie wyróżniono wyników leczenia empagliflozyną 10 mg w populacji chorych na T2DM

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ inhibitorów SGLT-2 na sercowo-naczyniowe i nerkowe punkty końcowe u chorych na T2DM; w przeglądzie, oprócz porównania grup leków, przedstawiono wyniki porównania poszczególnych leków pomiędzy ze sobą, nie podano jednak oddzielnych wyników dla EMPA w dawce 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa oceniająca sercowo-naczyniowe punkty końcowe u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT-2; przedstawiono wyniki porównania dla poszczególnych leków względem placebo; dla empagliflozyny włączono badania oceniające ten lek w dawce 10 mg, ale też 5 lub 15 mg oraz 10 lub 25 mg - nie wyróżniono wyników leczenia empagliflozyną 10 mg

Przegląd systematyczny - ocena leków z grupy SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM i przewlekłą chorobą nerek; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ inhibitorów SGLT-2 w ostrych zespołach wieńcowych, chorobie zastożowej tętnic obwodowych lub udarze niedokrwiennym u chorych na T2DM; brak informacji o dawce EMPA we włączonych badaniach oceniających ten lek - nie wyróżniono wyników leczenia empagliflozyną 10 mg

Przegląd systematyczny - nie podano informacji o dawce leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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 Research and Clinical Practice* 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 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

Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM, Khan MS, Rawasia WF, Talha Ayub M, Sreenivasan J, Golzar . Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25(5):495-502

Wang M, Zhang Y, Wang Z, Liu D, Mao S, Liang B. The effectiveness of SGLT2 inhibitor in the incidence of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with type 2 diabetes mellitus/ heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease* 2022; 14(5):1620-1637

Wang Q, Yu J, Deng W, Liu C, Yang J, Li Y, Cai G, Chen X, Dong Z. Influence of sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors on the incidence of acute kidney injury: a meta-analysis. *Front Pharmacol* 2024; 15. DOI:10.3389/fphar.2024.1372421

Wang S, Wu T, Zuo Z, Jin P, Luo X, Deng . Comparison of cardiovascular outcomes and cardiometabolic risk factors between patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28(16):1840-1849

Wang X, Zhang X, Zhang W, Li J, Weng W, Li Q. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2i) with Cardiac Arrhythmias: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials. *Rev Cardiovasc Med* 2023; 24(9). DOI:10.31083/j.rcm2409258

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym porównano wpływ inhibitorów SGLT2 w skojarzeniu z mineralokortykoidami na sercowo-naczyniowe i nerkowe punkty końcowe, u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą nerek; nie oceniano osobno empagliflozyny w dawce 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ inhibitorów SGLT-2 na sercowo-naczyniowe punkty końcowe w różnych populacjach pacjentów; w przeglądzie przedstawiono wyniki metaanaliz dla wszystkich leków w podziale na jednostki chorobowe; nie wyróżniono wyników dla EMPA w dawce 10 mg

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ inhibitorów SGLT-2 we wpływie na migotanie/trzepotanie przedsionków u chorych na T2DM z niewydolnością serca; brak informacji o dawce EMPA we włączonych badaniach oceniających ten lek - nie wyróżniono wyników leczenia empagliflozyną 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ inhibitorów SGLT2 na ryzyko ostrej niewydolności nerek, w przeprowadzonych przez autorów metaanalizach uwzględniono ocenę całej klasy inhibitorów SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz empagliflozyny w mieszanej populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, PChN lub niewydolnością serca, jednak nie analizowano empagliflozyny wśród pacjentów z cukrzycą typu 2

Przegląd systematyczny - ocena grup leków SGLT-2 i DPP-4 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe i kardiometaboliczne czynniki ryzyka; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie grup leków

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę wpływu inhibitorów SGLT-2 na ryzyko występowania arytmii u pacjentów z T2DM, niewydolnością serca lub PChN na podstawie badań RCT, celem opracowania była metaanaliza całej klasy inhibitorów SGLT-2, nie skupiono się na opisie empagliflozyny jako osobnej interwencji ani na jej porównaniu z innymi lekami z grupy i nie wyróżniono wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wang Y, Shao X, Liu Z. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the elderly versus non-elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocrine Journal* 2022; 69(6):669-679

Wei W, Liu J, Chen S, Xu X, Guo D, He Y, Huang Z, Wang B, Huang H, Li Q, Chen J, Chen H, Tan N, Liu . Sodium Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors Improve Cardiorenal Outcome of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol* 2022; 13

Wei XB, Wei W, Ding LL, Liu S. Comparison of the effects of 10 GLP-1 RA and SGLT-2 inhibitor interventions on cardiovascular, mortality, and kidney outcomes in type 2 diabetes: A network meta-analysis of large randomized trials. *Prim Care Diabetes* 2021; 15(2):208-211

Woo V. Cardiovascular Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Adults With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes* 2020; 44(1):61-67

Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, Neal . Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(5):411-419

Xu C, He L, Zhang J, Xu L, Dong J, Liao L. The Cardiovascular Benefits and Infections Risk of SGLT2i versus Metformin in Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Metabolites* 2022; 12(10)

Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, Chopra N, Miyashita H, Mikami T, Ueyama H, Fujisaki T, Saigusa Y, Yamaji T, Azushima K, Urate S, Suzuki T, Abe E, Wakui H, Tamura . Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1)

Yankah RK, Anku EK, Eligar V. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Cardiovascular

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT-2 w populacji starszych chorych (≥ 65 lat) na T2DM vs młodszych chorych (< 65 lat); wyniki przedstawiono łącznie dla całej grupy SGLT-2i; nie podano informacji o dawce EMPA we włączonych badaniach oceniających ten lek - nie wyróżniono wyników leczenia empagliflozyną 10 mg

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-nerkowe; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - nie podano informacji o dawce leku EMPA w populacji pacjentów z T2DM

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe i na bezpieczeństwo; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający korzyści sercowo-naczyniowe i ryzyko zakażeń w trakcie leczenia inhibitorami SGLT-2 w porównaniu do stosowania metforminy; do przeglądu włączono 4 badania RCT porównujące EMPA vs MET, jednak badania te nie oceniały populacji chorych na T2DM ze współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi (nie prezentowano wyników w takich podgrupach, albo wykluczano takich chorych z udziału w badaniu); ponadto nie podano informacji o dawce EMPA - nie wyróżniono wyników leczenia empagliflozyną 10 mg

Przegląd systematyczny - ocena leków z grupy SGLT-2 i GLP-1 RAs w populacji pacjentów z T2DM i przewlekłą chorobą nerek skupiająca się na zdarzeniach sercowo-naczyniowych i nerkowych; przedstawiono wyniki dla EMPA z badania EMPA-REG OUTCOME, jednak w opisie porównywano grupy różnych leków (SGLT-2 vs GLP-1 RAs)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opisujący skuteczność inhibitorów SGLT-2 w

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Protection Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Diabetes Res* 2024; 2024:9985836. DOI:10.1155/2024/9985836

Ye G, Wang S, Peng D. Effects of SGLT2 Inhibitor on Ischemic Events Stemming from Atherosclerotic Coronary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2021; 77(6):787-795

Zhang HD, Ding L, Mi LJ, Zhang AK, Zhang K, Jiang ZH, Yu FY, Yan XX, Shen YJ, Tang M. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for the prevention of atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2024; 31(7):770-779. DOI:10.1093/eurjpc/zwad356

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. *Cardiovascular Diabetology* 2022; 21(1)

Zheng C, Lin M, Chen Y, Xu H, Yan L, Dai . Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on cardiovascular, renal, and safety outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1)

Zheng RJ, Wang Y, Tang JN, Duan JY, Yuan MY, Zhang J. Association of SGLT-2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022; 79(2):e145-e152

Zhu J, Yu X, Zheng Y, Li J, Wang Y, Lin Y, He Z, Zhao W, Chen C, Qiu K, Wu . Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(3):192-205

Zou CY, Liu XK, Sang YQ, Wang B, Liang . Effects of SGLT-2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(49):e18245

zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z T2DM, w opracowaniu analizowano wyniki badania EMPA-REG OUTCOME, jednak nie wyróżniono wyników dla empagliflozyny w dawce 10 mg, a w opisie nie skupiono się na ocenie empagliflozyny w tej dawce

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ inhibitorów SGLT2 na zdarzenia niedokrwienne wynikające z miażdżycowych chorób wieńcowych, w tym dławicy piersiowej, dławicy niestabilnej i zawału mięśnia sercowego u chorych na T2DM; w przeglądzie przedstawiono wyniki metaanaliz dla poszczególnych leków oraz uwzględnione w nich wyniki pojedynczych badań, jednak nie wyróżniono wyników leczenia empagliflozyną 10 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność inhibitorów SGLT-2 w zapobieganiu incydentom migotania przedsionków, głównym celem badania była metaanaliza całej klasy leków w mieszanej populacji obejmującej pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2, niewydolnością serca, PChN, lub kardometabolicznymi czynnikami ryzyka, w opracowaniu nie wyróżniono wyników dla empagliflozyny 10 mg w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa porównująca wpływ terapii finerenonem vs inhibitorami SGLT-2 i agonistami receptora GLP-1 na sercowo-naczyniowe oraz nerkowe punkty końcowe u chorych na T2DM z towarzyszącą chorobą nerek; w przeglądzie, oprócz porównania grup leków, przedstawiono wyniki porównania poszczególnych leków pomiędzy ze sobą, nie podano jednak oddzielnych wyników dla EMPA w dawce 10 mg

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe i na bezpieczeństwo; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - brak poszukiwanych punktów końcowych, ocena grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM lub bez T2DM dotycząca wpływu terapii na migotanie przedsionków i udar mózgu; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Przegląd systematyczny - ocena leków obniżających poziom glukozy; w opisie nie skupiono się na ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy

Przegląd systematyczny - ocena całej grupy leków SGLT-2 w populacji pacjentów z T2DM dotycząca wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe; w opisie nie skupiono się na

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

ocenie samego leku EMPA, ani porównaniu z pozostałymi lekami z tej klasy, lecz na ocenie całej grupy SGLT-2

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

13.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 1 sierpnia 2024 r.

Tabela 97. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	empagliflozin[all] OR empagliflozin[nm]	3392
2	"diabetes mellitus"[mh] OR diabetes[tw]	840353
3	cardiovascular[tw]	732738
4	#1 AND #2 AND #3	1208
5	#1 AND #2	2545
6	randomized controlled trial[pt]	619564
7	random allocation[mh]	107463
8	random*[tiab]	1542758
9	controlled[tiab]	1032770
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2276909
11	#5 AND #10	855
12	#4 OR #11	1655

Tabela 98. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'empagliflozin'/de AND [embase]/lim	9756
2	('diabetes mellitus'/de OR diabetes:ti,ab) AND [embase]/lim	1172450
3	cardiovascular:ti,ab AND [embase]/lim	771033
4	#1 AND #2 AND #3	2980
5	#1 AND #2	6775
6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	687177
7	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1751917
8	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1088517
9	randomization:de AND [embase]/lim	77078
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2379491
11	#5 AND #10	2053
12	#4 OR #11	4039

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 99. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh "empagliflozin"] OR empagliflozin	2089
2	[mh "diabetes mellitus"] OR diabetes:ti,ab	107002
3	cardiovascular:ti,ab	81524
4	#1 AND #2 AND #3	711
5	#1 AND #2 in Trials	1590
6	#4 OR #5	1595

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

13.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 100. Charakterystyka badania *EMPA-REG OUTCOME*.

EMPA-REG OUTCOME (NCT01131676; publikacje: <i>Zinman 2014, Zinman 2015, Zinman 2017, Cooper 2019, Inzucchi 2018, Inzucchi 2020, Inzucchi 2024, McGuire 2020, Fitchett 2016, Fitchett 2018, Fitchett 2024, Ferreira 2022, Vaduganathan 2021, Wanner 2016</i> ; doniesienia konferencyjne: <i>George 2017, Jurišić-Eržen 2016, Fitchett 2016a, Neeland 2016, Scherthner 2016, Wanner 2016a</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (<i>double-blind</i>), w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	tak		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	592 (42 kraje, w tym 10 ośrodków z Polski)	Sponsor	<i>Boehringer Ingelheim, Eli Lilly</i>
Okres obserwacji	mediana 3,1 lat		
Oszacowanie wielkości próby	Tak ($\geq 90\%$): badanie kontynuowano do momentu wystąpienia liczby minimalnej liczby zdefiniowanych zdarzeń (691) niezbędnej do przeprowadzenia analizy statystycznej o wystarczającej mocy		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> testowano hierarchicznie 4 hipotezy: <i>noninferiority</i> dla pierwszorzędowego drugorzędowego punktu końcowego, oraz <i>superiority</i> dla tych punktów końcowych każda kolejna hipoteza mogła zostać poddana testowi tylko wtedy, jeżeli hipoteza poprzedzającego stopnia nie została odrzucona przy wymaganym poziomie istotności statystycznej ($\alpha=0,025$, test jednostronny) istotność statystyczną ogólnie przyjęto na poziomie 0,05 		
Punkty końcowe	Główne: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia sercowo-naczyniowe: 3P-MACE (<i>3-Point Major Adverse Cardiovascular Event</i>) – wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem 		
	Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia sercowo-naczyniowe: 4P-MACE, definiowane jak 3P-MACE wraz z dodatkowym zdarzeniem w postaci hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej zgony (ogółem, sercowo-naczyniowe, nie związane z chorobą sercowo-naczyniową) hospitalizacje (ogółem, z powodu niewydolności serca) zawały serca (różne kategorie) niewydolność serca (ogółem i ciężka) zdarzenia mikronaczyniowe kontrola glikemii (HbA1c, FPG, leczenie hipoglikemizujące) kontrola masy ciała kontrola ciśnienia tętniczego kontrola stężenia lipidów (cholesterol całkowity, HDL, LDL) profilaktyka przeciwzakrzepowa (dodanie leku przeciwzakrzepowego) utrzymanie czynności nerek (zmiany eGFR, zmiany stężenia kwasu moczowego) bezpieczeństwo 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> faza wstępna: terapia podstawowa (ustabilizowane wcześniejsze leczenie hipoglikemizujące) + placebo <i>p.o.</i> 1xdz. faza podwójnie zaślepiena: <ul style="list-style-type: none"> <u>interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna 10 mg (1 tabletki) + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletki) – <i>p.o.</i> 1xdz; empagliflozyna 25 mg (1 tabletki) + placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletki) – <i>p.o.</i> 1xdz; <u>kontrola:</u> 			

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- placebo imitujące empagliflozynę 10 mg (1 tabletka) + placebo imitujące empagliflozynę 25 mg (1 tabletka) – p.o. 1xdz

Dodatkowe leczenie: postępowanie standardowe w cukrzycy według lokalnych wytycznych (farmakologiczne lub wyłącznie dieta/ćwiczenia)

Populacja																																			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2 (chorzy leczeni lub nieleczeni farmakologicznie) • brak wystarczającej kontroli glikemii w okresie skryningu • wiek 18 lat lub więcej • BMI 45 kg/m² lub mniej • wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ potwierdzony przebyte zawał serca ○ udokumentowana jednonaczyniowa lub wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca ○ niestabilna dławica piersiowa ○ przebyte udar mózgu ○ choroba zarostowa tętnic obwodowych 																																		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowana hiperglikemia przy porannym stężeniu >240 mg/dl (>13,3 mmol/l) w trakcie fazy wstępnej • nieprawidłowe wartości wyników laboratoryjnych wskazujące na chorobę wątroby (ALT, AST lub ALP >3-krotności GGN) • planowany zabieg chirurgiczny lub angioplastyka w ciągu 3 miesięcy • farmakologiczne leczenie otyłości w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie lub operacja bariatryczna (lub inny zabieg okolicy żołądka wywołujący zaburzenia wchłaniania) w okresie 2 ubiegłych lat • niewydolność nerek, zaburzenia endokrynologiczne oraz inne istotne schorzenia oraz stany kliniczne, mogące narażać pacjenta na niebezpieczeństwo podczas udziału w badaniu • systemowe leczenie steroidami w okresie wyrażania zgody na udział w badaniu, lub zmiana dawkowania hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu • przyjmowanie eksperymentalnych terapii w okresie 30 dni poprzedzających badanie, lub udział w innym badaniu leku eksperymentalnego • nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w okresie 3 miesięcy poprzedzających wyrażenie zgody na udział w badaniu • ciąża lub karmienie piersią, lub brak stosowania uznanej metody antykoncepcji u kobiet w wieku przedmenopauzalnym 																																		
Charakterystyka populacji	<table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Średni wiek (SD) [lata]</th> <th>Liczba mężczyzn (%)</th> <th>Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]</th> <th>Masa ciała, średnia (SD) [kg]</th> <th>BMI, średnia (SD) [kg/m²]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EMPA</td> <td>4687</td> <td>63,1 (8,6)</td> <td>3336 (71,2%)</td> <td>8,07 (0,85)</td> <td>86,2 (18,9)</td> <td>30,6 (5,3)</td> </tr> <tr> <td>EMPA 10</td> <td>2345</td> <td>63,0 (8,6)</td> <td>1653 (70,5%)</td> <td>8,07 (0,86)</td> <td>85,9 (18,8)</td> <td>30,6 (5,2)</td> </tr> <tr> <td>EMPA 25</td> <td>2342</td> <td>63,2 (8,6)</td> <td>1683 (71,9%)</td> <td>8,06 (0,84)</td> <td>86,5 (19,0)</td> <td>30,6 (5,3)</td> </tr> <tr> <td>STD+PBO</td> <td>2333</td> <td>63,2 (8,8)</td> <td>1680 (72,0%)</td> <td>8,08 (0,84)</td> <td>86,6 (19,1)</td> <td>30,7 (5,2)</td> </tr> </tbody> </table>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	EMPA	4687	63,1 (8,6)	3336 (71,2%)	8,07 (0,85)	86,2 (18,9)	30,6 (5,3)	EMPA 10	2345	63,0 (8,6)	1653 (70,5%)	8,07 (0,86)	85,9 (18,8)	30,6 (5,2)	EMPA 25	2342	63,2 (8,6)	1683 (71,9%)	8,06 (0,84)	86,5 (19,0)	30,6 (5,3)	STD+PBO	2333	63,2 (8,8)	1680 (72,0%)	8,08 (0,84)	86,6 (19,1)	30,7 (5,2)
N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	BMI, średnia (SD) [kg/m ²]																														
EMPA	4687	63,1 (8,6)	3336 (71,2%)	8,07 (0,85)	86,2 (18,9)	30,6 (5,3)																													
EMPA 10	2345	63,0 (8,6)	1653 (70,5%)	8,07 (0,86)	85,9 (18,8)	30,6 (5,2)																													
EMPA 25	2342	63,2 (8,6)	1683 (71,9%)	8,06 (0,84)	86,5 (19,0)	30,6 (5,3)																													
STD+PBO	2333	63,2 (8,8)	1680 (72,0%)	8,08 (0,84)	86,6 (19,1)	30,7 (5,2)																													
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystyce demograficznej oraz klinicznej badanych pacjentów																																		
Liczba chorych:	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Chorzy poddani randomizacji</th> <th>Analiza skuteczności</th> <th>Analiza bezpieczeństwa</th> <th>Utrata z obserwacji</th> <th>Ukończenie badania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EMPA 10</td> <td>2345</td> <td rowspan="2">4687</td> <td>9 (0,4%)</td> <td>2264 (96,5%)</td> </tr> <tr> <td>EMPA 25</td> <td>2342</td> <td>6 (0,3%)</td> <td>2279 (97,3%)</td> </tr> <tr> <td>STD+PBO</td> <td>2333</td> <td>2333</td> <td>15 (0,6%)</td> <td>2266 (97,1%)</td> </tr> </tbody> </table>	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Utrata z obserwacji	Ukończenie badania	EMPA 10	2345	4687	9 (0,4%)	2264 (96,5%)	EMPA 25	2342	6 (0,3%)	2279 (97,3%)	STD+PBO	2333	2333	15 (0,6%)	2266 (97,1%)															
Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Utrata z obserwacji	Ukończenie badania																															
EMPA 10	2345	4687	9 (0,4%)	2264 (96,5%)																															
EMPA 25	2342		6 (0,3%)	2279 (97,3%)																															
STD+PBO	2333	2333	15 (0,6%)	2266 (97,1%)																															

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wyniki

Skuteczność kliniczna, EMPA 10 (n = 2345) vs EMPA 25 (n = 2342) vs STD+PBO (n = 2333), wyniki dla populacji ogólnej

- **poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (3P-MACE):** EMPA 10 – 234 (10,4%), EMPA 25 – 247 (10,5%), STD+PBO – 282 (12,1%); EMPA 10 vs STD+PBO: HR = 0,85 (95% CI: 0,72; 1,01), p = 0,07; EMPA 25 vs STD+PBO: HR = 0,86 (95% CI: 0,73; 1,02), p = 0,09
- **poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (4P-MACE):** EMPA 10 – 300 (12,8%), EMPA 25 – 299 (12,8%), STD+PBO – 333 (14,3%); EMPA 10 vs STD+PBO: HR = 0,89 (95% CI: 0,76; 1,04), p = 0,15; EMPA 25 vs STD+PBO: HR = 0,88 (95% CI: 0,76; 1,03), p = 0,12
- **zgon bez względu na przyczynę:** EMPA 10 – 137 (5,8%), EMPA 25 – 132 (5,6%), STD+PBO – 194 (8,3%); EMPA 10 vs STD+PBO: HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87), p = 0,01; EMPA 25 vs STD+PBO: HR = 0,67 (95% CI: 0,54; 0,83), p < 0,001
- **zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową:** EMPA (n = 4687) – 97 (2,1%), STD+PBO – 57 (2,4%); EMPA vs STD+PBO: HR = 0,84 (95% CI: 0,60; 1,16), p = 0,285
- **hospitalizacja ogółem:** EMPA 10 – 828 (35,3%), EMPA 25 – 897 (38,3%), STD+PBO – 925 (39,6%); EMPA 10 vs STD+PBO: HR = 0,84 (95% CI: 0,77; 0,92), p < 0,001; EMPA 25 vs STD+PBO: HR = 0,93 (95% CI: 0,85; 1,02), p = 0,149
- **dodanie leku hipoglikemizującego lub intensyfikacja leczenia:** EMPA 10 – 779 (33,2%), EMPA 25 – 745 (31,8%), STD+PBO – 1264 (54,2%); EMPA 10 vs STD+PBO: RR = 0,61 (95% CI: 0,57; 0,66), p < 0,0001; EMPA 25 vs STD+PBO: RR = 0,59 (95% CI: 0,55; 0,63), p < 0,0001
- **zmiana zawartości [%] HbA1c po 206 tygodniach badania:** EMPA 10 vs STD+PBO: MD = -0,24 (95% CI: -0,40; -0,08); EMPA 25 vs STD+PBO: MD = -0,36 (95% CI: -0,51; -0,20)
- **zmiana stężenia FPG [mg/dl] po 164 tygodniach badania:** EMPA 10 vs STD+PBO: MD = -8,2 (95% CI: -12,0; -4,5); EMPA 25 vs STD+PBO: MD = -13,9 (95% CI: -17,7; -10,2), p < 0,001
- **zmiana masy ciała [kg] po 164 tygodniach badania:** EMPA 10 vs STD+PBO: MD = -1,6 (95% CI: -2,0; -1,2); EMPA 25 vs STD+PBO: MD = -2,0 (95% CI: -2,3; -1,6), p < 0,001

Bezpieczeństwo, EMPA (n = 4687) vs STD+PBO (n = 2333), wyniki dla populacji ogólnej

- **jakiegokolwiek AEs:** 4230 (90,2%) vs 2139 (91,7%), RR = 0,98 (95% CI: 0,97; 1,00), p = 0,0450
- **poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane:** 1100 (23,5%) vs 592 (25,4%), RR = 0,92 (95% CI: 0,85; 1,01), p = 0,0775
- **ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane:** 1789 (38,2%) vs 988 (42,3%), RR = 0,90 (95% CI: 0,85; 0,96), p = 0,0007
- **zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia:** 813 (17,3%) vs 453 (19,4%), RR = 0,89 (95% CI: 0,81; 0,99), p = 0,0329
- **potwierdzony epizod hipoglikemii:** 1303 (27,8%) vs 650 (27,9%), RR = 1,00 (95% CI: 0,92; 1,08), p = 0,9573
- **zakażenie dróg moczowych:** 842 (18,0%) vs 423 (18,1%), RR = 0,99 (95% CI: 0,89; 1,10), p = 0,8641

Uwagi

- randomizacja komputerowa w blokach do 3 grup leczenia (EMPA 10, EMPA 25 oraz STD+PBO) w stosunku 1:1:1, randomizacja ze stratyfikacją ze względu na zawartość HbA1c, BMI, czynność nerek (stadium przewlekłej choroby nerek), region
- z uwagi na dużą liczbę ocenianych i prezentowanych punktów końcowych w badaniu, w niniejszej tabeli podsumowano jedynie najważniejsze wyniki w populacji ogólnej – szczegółowe wyniki w ocenianych podgrupach dla wszystkich punktów końcowych dla których dane były dostępne przedstawiono w głównej części raportu

13.10 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	31
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	32
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	32
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	33
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	38
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie empagliflozyny w leczeniu chorych na T2DM.....	39
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania z randomizacją <i>EMPA-REG OUTCOME</i> włączonego do oceny efektywności klinicznej.....	48
Tabela 8. Wynik oceny jakości badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> w skali Jadad.....	49
Tabela 9. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> według narzędzia RoB2.....	51
Tabela 10. Przepływ i status dostępności wyników pacjentów w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME*</i>	53
Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów do badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	56
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	59
Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka chorych w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> pod względem dotychczas stosowanego leczenia.....	61
Tabela 14. Zestawienie wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Jardiance® z kryteriami włączenia i wykluczenia w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	65
Tabela 15. Opis interwencji leczniczych stosowanych w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	68
Tabela 16. Zasady wdrażania leczenia ratunkowego w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	69
Tabela 17. Definicje i sposób oceny wyników w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	71
Tabela 18. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> w wyodrębnieniu analiz: głównej (mITT), oraz w podgrupach będących przedmiotem zainteresowania.....	77
Tabela 19. Przeciętny okres leczenia i obserwacji w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	82
Tabela 20. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	84
Tabela 21. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA vs STD+PBO (Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	85
Tabela 22. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	86
Tabela 23. Zgon (śmiertelność całkowita); EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	87

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 24. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	89
Tabela 25. Zgony sercowo-naczyniowe w rozbiu na kategorie; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	92
Tabela 26. Zgony sercowo-naczyniowe w zależności od przyjętej daty odcięcia; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	92
Tabela 27. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	93
Tabela 28. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	95
Tabela 29. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	98
Tabela 30. Zgony sercowo-naczyniowe w rozbiu na kategorie; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	99
Tabela 31. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	100
Tabela 32. Zdarzenia sercowo-naczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	101
Tabela 33. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – pełna analiza subpopulacji dla punktu końcowego 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	104
Tabela 34. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – pełna analiza subpopulacji dla punktu końcowego zgon sercowo-naczyniowy; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	109
Tabela 35. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – analiza wrażliwości dla punktu końcowego 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	114
Tabela 36. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – analiza wrażliwości dla pozostałych zdarzeń sercowo-naczyniowych; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	115
Tabela 37. Zgony sercowo-naczyniowe – analiza wrażliwości dla zgonów sercowo-naczyniowych; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME (Fitchett 2018)</i>	117
Tabela 38. Ocena punktów końcowych wyrażona jako stosunek częstości (pierwsze zdarzenia vs łączna liczba zdarzeń); EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	118
Tabela 39. Ocena punktów końcowych wyrażona jako stosunek częstości (pierwsze zdarzenia vs łączna liczba zdarzeń); EMPA-10 vs STD+PBO (mITT); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	121
Tabela 40. Hospitalizacja bez względu na przyczynę w zależności od liczby takich zdarzeń na pacjenta; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	121
Tabela 41. Ocena punktów końcowych wyrażona jako stosunek częstości (pierwsze zdarzenia vs łączna liczba zdarzeń); EMPA vs STD+PBO (mITT); podgrupy wyróżnione względem wyjściowej wartości HbA1c, badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	122

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 42. Zawład mięśnia sercowego w podziale na typy zdarzeń; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME (Fitchett 2024)</i>	123
Tabela 43. Zawład mięśnia sercowego w podziale na typy zdarzeń; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME (Fitchett 2024)</i>	124
Tabela 44. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	126
Tabela 45. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy – rozkład częstości zdarzeń wielokrotnych; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	127
Tabela 46. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (mITT); (w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	129
Tabela 47. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA vs STD+PBO (Wyniki w podziale na towarzyszące leczenie); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	130
Tabela 48. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	133
Tabela 49. Wyniki związane z niewydolnością serca; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	134
Tabela 50. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	136
Tabela 51. Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii; EMPA vs STD+PBO (w podziale na wyjściowe wartości hemoglobiny glikowanej); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	138
Tabela 52. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA vs STD+PBO (wyniki w podziale na wcześniej stosowane leczenie); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	139
Tabela 53. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	141
Tabela 54. Zdarzenia mikronaczyniowe; EMPA-10 vs STD+PBO (subpopulacja chorych leczonych insuliną); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	142
Tabela 55. Ocena zdarzeń mózgowo-naczyniowych, populacja mITT badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> , publikacja <i>Zinman 2017</i>	142
Tabela 56. Ocena czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia udaru w wybranych, najważniejszych podgrupach chorych, populacja mITT badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> , publikacja <i>Zinman 2017</i>	143
Tabela 57. Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową (mITT); EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	144
Tabela 58. Zgony z przyczyn niezwiązanych z chorobą sercowo-naczyniową w rozbiciu na kategorie; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	145
Tabela 59. Hospitalizacja; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	146
Tabela 60. Hospitalizacja; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	146
Tabela 61. Hospitalizacja lub zgon (śmiertelność całkowita); ocena wyrażona jako stosunek częstości (pierwsze zdarzenia oraz łączna liczba zdarzeń); EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME (Inzucchi 2024)</i>	147

Tabela 62. Zdarzenia niepożądane stanowiące najczęstsze przyczyny przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	149
Tabela 63. Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji w zależności od liczby takich zdarzeń na pacjenta; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	150
Tabela 64. Zdarzenie prowadzące do przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji, lub zgon (śmiertelność całkowita) w zależności od liczby takich zdarzeń na pacjenta; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	151
Tabela 65. Średnie zawartości HbA _{1c} ; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	153
Tabela 66. Średnia zmiana zawartości HbA _{1c} ; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	154
Tabela 67. Średnia zmiana zawartości HbA _{1c} ; EMPA-10 vs STD+PBO (w podziale na wcześniejsze leczenie); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	155
Tabela 68. Ordynacja dodatkowych leków hipoglikemizujących lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipoglikemizującej; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	157
Tabela 69. Dodanie insuliny lub intensyfikacja jej dawkowania; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	159
Tabela 70. Ordynacja dodatkowych leków hipoglikemizujących lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipoglikemizującej; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	159
Tabela 71. Średnia zmiana stężenia FPG; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	160
Tabela 72. Średnia zmiana masy ciała; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	162
Tabela 73. Średnia zmiana masy ciała w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszego stosowania insuliny; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	162
Tabela 74. Średnie zmiany wartości mierników otyłości i otłuszczenia ciała; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	163
Tabela 75. Ordynacja dodatkowych leków hipotensyjnych; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	165
Tabela 76. Ordynacja dodatkowych leków hipolipemizujących; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	167
Tabela 77. Ordynacja dodatkowych leków przeciwzakrzepowych; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	168
Tabela 78. Średnia zmiana eGFR (CKD-EPI); EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	170
Tabela 79. Ryzyko wystąpienia dny moczanowej, lub konieczności wprowadzenia leczenia przeciwko temu schorzeniu, badanie <i>EMPA-REG OUTCOME (Ferreira 2022)</i>	171
Tabela 80. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA vs STD+PBO (mITT); badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	174

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 81. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	178
Tabela 82. Średnie zmian parametrów laboratoryjnych względem poziomu wyjściowego; EMPA-10 vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	183
Tabela 83. Działania niepożądane u pacjentów obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli (<i>ChPL Jardiance 2023</i>).	186
Tabela 84. Badania w toku oceniające empagliflozynę 10 mg w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.	199
Tabela 85. Zestawienie głównych wyników badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	219
Tabela 86. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	237
Tabela 87. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	239
Tabela 88. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	239
Tabela 89. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	240
Tabela 90. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	241
Tabela 91. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	241
Tabela 92. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	241
Tabela 93. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	242
Tabela 94. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	244
Tabela 95. Szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	250
Tabela 96. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	254
Tabela 97. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	307
Tabela 98. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	307
Tabela 99. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	308
Tabela 100. Charakterystyka badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	309

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	45
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do oceny efektywności klinicznej.....	53
Wykres 3. Analiza subpopulacji dla 3P-MACE; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	108
Wykres 4. Analiza subpopulacji dla zgonu CV; EMPA vs STD+PBO; badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>	113

Piśmiennictwo

- Aestimo APD 2024** Kaczor M, Homa M, Pawlik D, Wójcik R. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza Problemu Decyzyjnego. Aestimo 2024.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Aronow 2017** Aronow WS, Shamliyan T. Comparative effectiveness and safety of empagliflozin on cardiovascular mortality and morbidity in adults with type 2 diabetes. *Ann Transl Med* 2017; 5(23):455
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- ChPL Jardiance 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance – empagliflozyną (dokument uaktualniony 7 grudnia 2023 r.). Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 11.07.2024 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.
- Cooper 2019** Cooper ME, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, von Eynatten M, Wanner C, Koitka-Weber A. Glucose Control and the Effect of Empagliflozin on Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes: an Analysis From the EMPA-REG OUTCOME Trial. *American journal of kidney diseases* 2019; 74(5):713-715. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.03.432
- EMA 2024** European Medicines Agency. Jardiance (empagliflozin). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>.
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- EudraVigilance 2024** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 06.08.2024 r.
- FDA 2008** Guidance for industry: diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes (December 2008). Silver Spring: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2008)
Dostępne online pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCompliance-RegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
Data ostatniego dostępu: 11.07.2024 r.
- FDA 2015** U.S. Food & Drug Administration. April – June 2015 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <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: 11.07.2024 r.
- FDA 2015a** U.S. Food & Drug Administration. July – September 2015 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS))

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Dostępne on-line pod adresem: <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: 11.07.2024 r.
- FDA 2015b** U.S. Food & Drug Administration. October - December 2015 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line pod adresem: <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: 11.07.2024 r.
- FDA 2016** U.S. Food & Drug Administration. FDA approves Jardiance to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-jardiance-reduce-cardiovascular-death-adults-type-2-diabetes>.
Data ostatniego dostępu: 11.07.2024 r.
- FDA 2016a** U.S. Food & Drug Administration. April - June 2016 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2016-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>.
Data ostatniego dostępu: 11.07.2024 r.
- FDA 2017** U.S. Food & Drug Administration. January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <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: 11.07.2024 r.
- FDA 2017a** U.S. Food & Drug Administration. October - December 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <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: 11.07.2024 r.
- FDA 2018** U.S. Food & Drug Administration. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes>.
Data ostatniego dostępu: 11.07.2024 r.
- FDA 2020** U.S. Food & Drug Administration. October - December 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <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: 11.07.2024 r.

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- FDA 2021** U.S. Food & Drug Administration. July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <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: 11.07.2024 r.
- FDA 2022** U.S. Food & Drug Administration. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections.
Dostępne on-line pod adresem: <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: 11.07.2024 r.
- FDA 2022a** U.S. Food & Drug Administration. January - March 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <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: 11.07.2024 r.
- FDA 2023** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. JARDIANCE® (empagliflozin tablets), for oral use. Initial U.S. Approval: 2014. Revised: 9/2023.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/204629s040lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- FDA 2023a** U.S. Food & Drug Administration. July - September 2023 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>.
Data ostatniego dostępu: 11.07.2024 r.
- FDA 2024** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).
Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 06.08.2024 r.
- Ferreira 2022** Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, Meinicke T, Steubl D, Wanner C, Zinman B. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(1):135-141. DOI:10.1111/dom.14559
- Fitchett 2016** Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the *EMPA-REG OUTCOME*(R) trial. *Eur Heart J* 2016; 37(19):1526-1534
- Fitchett 2016a** Fitchett DH, Inzucchi S, Lachin J, Wanner C, Mattheus M, Johansen OE, Woerle H-J, Broedl UC, Zinman B. EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN ON MORTALITY AND CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13_S):1869-1869. doi:10.1016/S0735-1097(16)31870-
- Fitchett 2018** Fitchett D, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, van de Borne P, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, George JT, Zinman B. Cardiovascular Mortality Reduction With

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(3):364-367. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.022
- Fitchett 2024** Fitchett D, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Anker SD, Pocock S, Mattheus M, Vedin O, Lund SS. Effect of empagliflozin on total myocardial infarction events by type and additional coronary outcomes: insights from the randomized EMPA-REG OUTCOME trial. *Cardiovasc Diabetol* 2024; 23(1):248. DOI:10.1186/s12933-024-02328-6
- George 2017** George JT et. al. EMPA-REG OUTCOME: consistent reduction in risk of cardiovascular (CV) outcomes and mortality with empagliflozin (EMPA) irrespective of sulphonylurea (SU) use at baseline. ePoster #917.
Dostępne online pod adresem: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/empa-reg-outcome-consistent-reduction-in-risk-of-cardiovascular-cv-outcomes-and-mortality-with-empagliflozin-empa-irrespective-of-sulphonylurea-su-use-at-baseline-47ca1fb9-53c3-4a91-b801-f7c08e033b76>
Data ostatniego dostępu: 5 lipca 2022 r.
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Inzucchi 2015** Prezentacja wideo podsumowująca wyniki badania *EMPA-REG OUTCOME*, zaprezentowana 17 września 2015 roku na konferencji EASD, dostępna na stronie <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/outcomes>.
Data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2017
- Inzucchi 2018** Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Wanner C, Hehnke U, Kaspers S, George JT, Zinman . Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. *Circulation* 2018; 138(17):1904-1907.
- Inzucchi 2020** Inzucchi SE, Fitchett D, Jurišić-Eržen D, Woo V, Hantel S, Janista C, Kaspers S, George JT, Zinman . Are the cardiovascular and kidney benefits of empagliflozin influenced by baseline glucose-lowering therapy?. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(4):631-639.
- Inzucchi 2024** Inzucchi SE, Wanner C, Fitchett D, Zinman B, Anker SD, Pocock SJ, Mattheus M, Hantel S, Lund SS. Impact of empagliflozin on first and recurrent events leading to or prolonging hospitalisation in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2024; 212:111715. DOI:10.1016/j.diabres.2024.111715
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jiang 2022** Jiang Y, Yang P, Fu L, Sun L, Shen W, Wu . Comparative Cardiovascular Outcomes of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:802992
- Jurišić-Eržen 2016** Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from *EMPA-REG OUTCOME* || Abstract #732, EASD 2016
Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>
Data ostatniego dostępu: 06.10.2016
- Jurišić-Eržen 2016a** Jurišić-Eržen D, Johansen O, George J, Mattheus M, Zinman B, Inzucchi S. Effect of empagliflozin when added to insulin in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular (CV) risk: results from *EMPA-REG OUTCOME* || Poster #732, EASD 2016
Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>
Data ostatniego dostępu: 06.10.2016

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Li 2023** Li J, Zhu C, Liang J, Hu J, Liu H, Wang Z, Guan R, Chow J, Yan S, Li L, Ma F, Ma G. Cardiovascular benefits and safety of sotagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with heart failure or cardiovascular risk factors: a bayesian network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2023; 14:1303694. DOI:10.3389/fphar.2023.1303694
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- McGuire 2020** McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Fitchett D, Anker SD, Pocock S, Kaspers S, George JT, von Eynatten M, Johansen OE, Jamal W, Mattheus M, Elsassner U, Hantel S, Lund S. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(12):949-959
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 17/06/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
- Neeland 2016** Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: *EMPA-REG OUTCOME* || Abstract #730, EASD 2016
Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>
Data ostatniego dostępu: 06.10.2016
- Neeland 2016b** Neeland IJ, McGuire DK, Fernandez CS, Mattheus M, Woerle HJ, Johansen O, Fitchett D. Effect of empagliflozin on anthropometry and indices of visceral and total adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: *EMPA-REG OUTCOME* || Poster #730, EASD 2016
Dostępne online pod adresem: <http://www.easdvirtualmeeting.org/>
Data ostatniego dostępu: 06.10.2016
- 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
- PRAC 2018** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 01-04 October 2018.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-1-4-october-2018_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- PRAC 2019** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 12-15 March 2019.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-12-15-march-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- PRAC 2019a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 02-05 September 2019.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2019_en.pdf.
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- PRAC 2021** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 29 November – 02 December 2021.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-november-2-december-2021_en.pdf.
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- PRAC 2022** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 07-10 February 2022.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-february-2022_en.pdf.
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- PRAC 2022a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 04-07 April 2022.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-april-2022_en.pdf.
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- PRAC 2022b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 07-10 June 2022.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-june-2022>.
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- PRAC 2023** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 06-09 February 2023.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2023_en.pdf.
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- PRAC 2024** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 08-11 January 2024.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2024_en.pdf.
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- Schernthaner 2016** Schernthaner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in *EMPA-REG OUTCOME* || Abstract #1127-P, ADA 2016.
- Schernthaner 2016a** Schernthaner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of Changes in Glucose-Lowering Therapy on Analyses of Glycemic Control and Weight in *EMPA-REG OUTCOME* || Poster#1127-P, ADA 2016.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- URPL 2015** Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami transportera SGLT-2.
Dostępne online pod adresem:
https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_inhibitory_SGLT2.pdf.
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- URPL 2016** EMA potwierdza zalecenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka kwasicy ketonowej w trakcie stosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy. Dokument z dnia 26 lutego 2016 roku.
Dostępne online pod adresem:
https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/SGLT2_inhibitors_Public_health_communication_PL.pdf.
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- URPL 2016a** Informacja z dnia 23.03.2016 r. w sprawie zaleceń EMA mających na celu zminimalizowanie ryzyka kwasicy ketonowej w trakcie stosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-23032016-r-w-sprawie-zalece%C5%84-ema-maj%C4%85cych-na-celu-zminimalizowanie-ryzyka-kwasicy>.
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- URPL 2016b** Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Uzupelnione zalecenia dotyczące ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami SGLT-2.
Dostępne online pod adresem:
https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_inhibitory_SGLT2_0.pdf.
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- URPL 2019** Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. *Sodium-Glucose-Contransporter 2*, SGLT2) – ryzyko zgorzeli Fourniera (martwicze zapalenie powięzi krocza).
Dostępne online pod adresem:
https://urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC_SGLT2i_0055.2018.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.07.2024 r.
- Vaduganathan 2021** Vaduganathan M, Inzucchi SE, Sattar N, Fitchett DH, Ofstad AP, Brueckmann M, George JT, Verma S, Mattheus M, Wanner C, Zinman B, Butler J. Effects of empagliflozin on insulin initiation or intensification in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(12):2775-2784. DOI:10.1111/dom.14535
- VigiAccess 2024** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 06.08.2024 r.
- Wanner 2016** Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016.

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Wanner 2016a** Wanner C, Lee C, Woerle HJ, Mattheus M, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and microvascular outcomes in *EMPA-REG OUTCOME*. Poster nr. 1086-P, ADA 2016.
- Zinman 2014** Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (*EMPA-REG OUTCOME*). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13:102.
- Zinman 2015** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117-2128.
- Zinman 2015a** Zinman B. *EMPA-REG OUTCOME* – Introduction. Oral presentation at EASD, 2015. Dostępne online pod adresem: www.easd.org.
- Zinman 2017** Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Fitchett D, Kohler S, Mattheus M, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE, Albers GW, Diener H. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. *Stroke* 2017; 48(5):1218-1225.